

lek. Jarosław Pecold

**OCENA BEZPIECZEŃSTWA I EFEKTYWNOŚCI
STOSOWANIA KWASU TRANEKSAMOWEGO
PODCZAS WYBRANYCH ORTOPEDYCZNYCH
ZABIEGÓW CHIRURGICZNYCH**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Łukasz Szarpak

Promotor pomocniczy: dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Miejsce wykonywania pracy: Dział Badań Naukowych i Rozwoju, Grupa LUX MED



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Warszawa 2024 r.**

Słowa kluczowe: kwas traneksamowy; TXA; skuteczność; bezpieczeństwo; redukcja krwawienia; całkowita artroplastyki stawu kolanowego; całkowita artroplastyki stawu biodrowego; atroplastyka stawu barkowego; THA; TXA; TKA

Keywords: Tranexamic acid; TXA; efficacy; safety; reduction in bleeding; total knee arthroplasty; total hip arthroplasty; shoulder atroplasty; THA; TXA; TKA

Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi, Profesorowi Łukaszowi Szarpakowi oraz Promotorowi Pomocniczemu Mahdi Al-Jeabory, za nieocenione wsparcie, cenne uwagi i inspirację, które znacząco przyczyniły się do powstania tej pracy.

Tę pracę dedykuję moim Najbliższym – Rodzinie i Przyjaciółom, których wsparcie, cierpliwość i miłość towarzyszyły mi na każdym etapie tej drogi. Dziękuję za Waszą wiarę we mnie i za to, że zawsze mogłem na Was liczyć.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

- I. **Pecold J**, Al-Jeabory M, Krupowies M, Manka E, Smereka A, Ladny JR, Szarpak L. Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Dec 23;11(1):48. doi: 10.3390/jcm11010048.
(Punktacja MNiSW: 140,0; Impact Factor: 3,900)
- II. **Pecold J**, Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; 9(2): 1-7. doi: 10.5603/mrj.99367.
(Punktacja MNiSW: 100,0)
- III. **Pecold J**, Al-Jeabory M, Matuszewski M, Pruc M, Maslyukov A, Krupowies M, Manka E, Smereka J, Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty . Disaster Emerg Med J 2022; 7(3):166-175. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0025.
(Punktacja MNiSW: 400,0)
- IV. **Pecold J**, Al-Jeabory M, Pruc M, Doan S, Navolokin I, Znamerovskyi S, Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J 2022; 7(2):114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018.
(Punktacja MNiSW: 40,0)
- V. **Pecold J**, Pruc M, Nucera G, Kurek K, Szarpak L, Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Med Psychol Public Health. 2024; 1(4):185-198. doi:10.5281/zenodo.11075371.
(Punktacja MNiSW: 5,0)

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	11
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	17
1. WSTEP	23
1.1. Znaczenie kontroli krwawienia w zabiegach ortopedycznych	23
1.2. Proces krwawienia i krzepnięcia	25
1.3. Przegląd metod zarządzania krwawieniem	26
1.3.1. Metody mechaniczne	28
1.3.2. Nowoczesne technologie zabiegowe	30
1.3.3. Transfuzje krwi oraz autotransfuzje	31
1.3.4. Stosowanie leków hemostatycznych	33
1.4. Budowa chemiczna i farmakodynamika kwasu traneksamowego	34
1.4.1. Wskazania do podaży kwasu traneksamowego	35
1.4.2. Przeciwwskazania do stosowania kwasu traneksamowego.....	39
1.4.3. Działania niepożądane TXA.....	40
1.4.4. Dawkowanie TXA.....	41
2. CEL PRACY.....	43
3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC.....	45
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	115
5. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI	129
6. SPIS RYCIN	163
7. PIŚMIENICTWO.....	164

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ADP	Difosforan adenozyiny (<i>ang. adenosine diphosphate</i>)
IA	Dostawowo (<i>ang. Intra-articular</i>)
IV	Dożylnie (<i>ang. Intravenous</i>)
CI	Przedział ufności (<i>ang. Confidence interval</i>)
DVT	Zakrzepica żył głębokich (<i>ang. Deep vein thrombosis</i>)
Hb	Hemoglobina (<i>ang. Hemoglobin</i>)
MD	Różnica średnich (<i>ang. Mean difference</i>)
OR	Iloraz szans (<i>ang. Odds ratio</i>)
PBM	Zarządzanie krwią (<i>ang. Patient Blood Management</i>)
PE	Zatorowość płucna (<i>ang. Pulmonary Embolism</i>)
PRISMA	Standard raportowania dla systematycznych przeglądów literatury i metaanaliz (<i>ang. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>)
p.o.	Doustnie (<i>Per os</i>)
RR	Wskaźnik ryzyka (<i>ang. Risk ratio</i>)
SMD	Standaryzowana różnica średnich (<i>ang. Standardized mean difference</i>)
TF	Czynnik tkankowy (<i>ang. Tumor factor</i>)
THA	Całkowita artroplastyka stawu biodrowego (<i>ang. Total Hip Arthroplasty</i>)
TKA	Całkowita artroplastyki stawu kolanowego (<i>ang. Total Knee Arthroplasty</i>)
TSA	Całkowita artroplastyki stawu barkowego (<i>Total Shoulder Arthroplasty</i>)
TXA	Kwas traneksamowy (<i>ang. Tranexamic acid</i>)

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Chirurgia ortopedyczna, obejmująca zabiegi takie jak całkowita artroplastyka stawu barkowego (TSA), biodrowego (THA) oraz kolanowego (TKA), stanowi jedno z najczęściej wykonywanych rodzajów operacji na świecie. Wraz ze starzeniem się populacji oraz rosnącą liczbą osób cierpiących na schorzenia zwyrodnieniowe stawów, przewiduje się dalszy wzrost liczby tych procedur w nadchodzących latach. Według danych epidemiologicznych, tylko w krajach rozwiniętych liczba operacji artroplastycznych kolana i biodra rośnie co roku o kilka procent, co przekłada się na znaczne obciążenie systemów ochrony zdrowia. Zwiększona liczba zabiegów wiąże się również z wyzwaniami dotyczącymi optymalizacji opieki pooperacyjnej, w tym minimalizacji powikłań, które mogą wpływać na długość hospitalizacji oraz jakość życia pacjentów. Jednym z kluczowych problemów, z którym muszą mierzyć się ortopedzi podczas przeprowadzania TSA, THA oraz TKA, jest znaczna utrata krwi, która może prowadzić do powikłań związanych z koniecznością transfuzji. Utrata krwi w czasie zabiegu oraz po nim stanowi nie tylko zagrożenie dla zdrowia pacjentów, ale również zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, opóźnia proces gojenia oraz wydłuża czas rekonwalescencji. W związku z tym, konieczność opracowania strategii, które skutecznie ograniczą krwawienie, jest jednym z priorytetów współczesnej chirurgii ortopedycznej. Zastosowanie nowoczesnych metod farmakologicznych, takich jak kwas traneksamowy (TXA), stanowi skuteczne narzędzie do redukcji utraty krwi. Kwas traneksamowy jako syntetyczny środek antyfibrynolityczny, zyskał ogromne zainteresowanie w ostatnich latach, szczególnie w kontekście ortopedycznych zabiegów chirurgicznych. Jego mechanizm działania opiera się na blokowaniu wiązania plazminogenu z fibryną, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania procesu rozpuszczania skrzepu krwi. To działanie sprawia, że TXA jest szczególnie przydatny w zabiegach, gdzie utrata krwi stanowi istotny problem kliniczny. W chirurgii ortopedycznej, zwłaszcza w operacjach wymiany stawów, takich jak artroplastyka biodra, kolana i barku, utrata krwi jest jednym z najpoważniejszych wyzwań, co nierzadko prowadzi do konieczności transfuzji krwi i wydłużonej hospitalizacji pacjentów. W związku z tym, poszukiwanie skutecznych metod ograniczenia krwawienia ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników leczenia i bezpieczeństwa pacjentów.

Cel pracy

Celem głównym pracy jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w ograniczaniu utraty krwi oraz zmniejszeniu zapotrzebowania na transfuzje krwi u pacjentów poddawanych wybranym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym, takim jak całkowita artroplastyka stawu barkowego (TSA), biodrowego (THA) oraz kolanowego (TKA). Praca ma na celu ocenę wpływu TXA na poprawę wyników klinicznych, zmniejszenie komplikacji oraz skrócenie czasu hospitalizacji pacjentów.

Materiał i metody

W skład monotematyczne cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską weszło pięć badań.

Pierwsza praca została zaprojektowana i przeprowadzona jako systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w artroplastyce stawu barkowego. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z międzynarodowymi standardami PRISMA, podobnie jak pozostałe trzy meta-analizy. W celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia, przeszukano cztery bazy danych: PubMed, Scopus, Web of Science oraz Cochrane, wykorzystując zdefiniowane wcześniej słowa kluczowe. Ostatecznego przeszukania dokonano 1 grudnia 2021 roku, a do ostatecznej analizy włączono 10 badań spełniających wymagane kryteria.

Drugie badanie było jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, które miało na celu ocenę skuteczności stosowania kwasu traneksamowego w operacjach artroplastyki stawu biodrowego i kolanowego. Do badania włączono 77 pacjentów operowanych w okresie od stycznia do grudnia 2023 roku w Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej Szpitala Miejskiego w Rudzie Śląskiej. Spośród uczestników, 33 pacjentów poddano artroplastyce stawu biodrowego, a reszta przeszła zabiegi artroplastyki stawu kolanowego.

Trzecie badanie, również przeprowadzone jako przegląd systematyczny z meta-analizą, dotyczyło efektywności i bezpieczeństwa kwasu traneksamowego w zabiegach całkowitej artroplastyki stawu kolanowego. W tym celu dokonano przeszukania baz

danych takich jak PubMed, Central, Web of Science oraz Scopus, a ostatniego przeszukania dokonano 23 marca 2022 roku. Ostatecznie do analizy włączono 52 badania.

Celem czwartej pracy była ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego podawanego dwiema metodami: dożylnie i miejscowo, w zabiegach artroplastyki stawu kolanowego. Przeszukiwanie baz Medline, Embase, Scopus oraz Cochrane przy użyciu zdefiniowanych słów kluczowych zakończyło się 20 grudnia 2021 roku, a do meta-analizy włączono 23 badania.

Piąte badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa podawania kwasu traneksamowego drogą dostawową oraz dożylną podczas artroplastyki stawu biodrowego. W ramach badania przeszukano bazy BioMed Central, PubMed, EMBASE, Scopus oraz Cochrane. Ostateczne przeszukanie baz danych miało miejsce 12 stycznia 2024 roku, a do analizy włączono 18 badań.

Wyniki

W meta-analizie oceniającej skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w artroplastyce stawu barkowego wykazano, że średnia utrata krwi w grupie pacjentów otrzymujących TXA wynosiła $0,66 \pm 0,52$ litra, w porównaniu do $0,834 \pm 0,592$ litra w grupie kontrolnej (MD= $-0,15$; 95% CI: $-0,23$ do $-0,07$; $p < 0,001$). Ponadto, stosowanie TXA przyczyniło się do znacznego zmniejszenia spadku poziomu hemoglobiny, który w grupie z TXA wyniósł $2,2 \pm 1,0$ g/dl, w porównaniu do $2,7 \pm 1,1$ g/dl w grupie kontrolnej (MD= $-0,51$; 95% CI: $-0,57$ do $-0,44$; $p < 0,001$). Redukcja wartości hematokrytu była również bardziej widoczna w grupie kontrolnej ($7,9 \pm 3,1\%$) niż w grupie TXA ($6,1 \pm 2,7\%$) (MD= $-1,43$; 95% CI: $-2,27$ do $-0,59$; $p < 0,001$). Wartość wydzieliny z drenów była również mniejsza w grupie stosującej TXA ($110,5 \pm 100,4$ ml) w porównaniu do grupy kontrolnej ($222,9 \pm 187,2$ ml) (MD= $-92,51$; 95% CI: $-141,09$ do $-43,93$; $p < 0,001$).

W retrospektywnym badaniu dotyczącym pacjentów poddanych artroplastyce stawu biodrowego (THA), stwierdzono, że stosowanie TXA zmniejszało potrzebę przetaczania krwi (12,5% w grupie TXA vs. 32,0% w grupie bez TXA). Z kolei w przypadku artroplastyki stawu kolanowego (TKA) różnica była bardziej wyraźna – 20% pacjentów z grupy TXA wymagało transfuzji, w porównaniu do 83,3% pacjentów z grupy kontrolnej. Spadek hemoglobiny w pierwszym dniu po operacji był mniejszy w grupie TXA (średnia

zmiana: 1,48 g/dl w THA i 1,05 g/dl w TKA) niż w grupie bez TXA (2,4 g/dl i 2,31 g/dl odpowiednio dla THA i TKA).

Kolejna meta-analiza badająca efektywność i bezpieczeństwo TXA w całkowitej artroplastyce stawu kolanowego wykazała, że średnia zmiana poziomu hemoglobiny w grupie TXA wynosiła $3,4 \pm 3,1$, podczas gdy w grupie kontrolnej było to $4,03 \pm 2,62$ (MD = -1,30; 95% CI: -1,57 do -1,03; I² = 99%; p < 0,001). Całkowita utrata krwi była znacznie mniejsza w grupie z TXA (MD = -391,51; 95% CI: -454,29 do -328,73; p < 0,001). Mniejsza była także utrata krwi podczas operacji (MD = -32,10; 95% CI: -50,63 do -13,58; p < 0,001) oraz w ciągu 24 godzin po operacji, mierzona za pomocą drenażu (MD = -228,68; 95% CI: -293,31 do -164,05; p < 0,001). Wyniki te odnosiły się zarówno do podawania dożylnego, jak i miejscowego TXA. Transfuzje krwi były potrzebne u 11,2% pacjentów z grupy TXA, w porównaniu do 34,3% w grupie kontrolnej (OR = 0,16; 95%CI: 0,11 do 0,22; p < 0,001). Zakrzepica żył głębokich (DVT) wystąpiła u 4,6% pacjentów z grupy TXA i 5,8% w grupie kontrolnej (OR = 0,81; 95% CI: 0,49 do 1,35; p = 0,42), a zatorowość płucna dotyczyła odpowiednio 0,5% i 1,4% pacjentów (OR = 0,44; 95%CI: 0,15 do 1,36; p = 0,15).

Wyniki przeglądu systematycznego i meta-analizy dotyczące stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w artroplastyce stawu kolanowego wykazały, że zarówno podawanie dożylnie (IV-TXA), jak i miejscowe (T-TXA) skutecznie ogranicza utratę krwi. W analizie obejmującej 23 badania z udziałem 3363 pacjentów, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w całkowitej utracie krwi pomiędzy obiema metodami podawania (IV-TXA: $874,8 \pm 349,7$ ml vs. T-TXA: $844,9 \pm 366,6$ ml). Różnice w objętości krwi usuwanej za pomocą drenażu były jednak istotne, z przewagą T-TXA ($302,9 \pm 182,6$ ml) nad IV-TXA ($377,9 \pm 191,9$ ml). Analiza zmiany poziomu hemoglobiny nie wykazała znacznych różnic między obiema grupami, gdzie spadek hemoglobiny wynosił $2,4 \pm 1,1$ g/dl w obu grupach. W odniesieniu do konieczności przetaczania krwi, nieco mniej pacjentów z grupy IV-TXA wymagało transfuzji (10,9%) w porównaniu z grupą T-TXA (15,4%), choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

W meta-analizie porównującej podawanie TXA dostawowo i dożylnie w artroplastyce stawu biodrowego wykazano, że spadek poziomu hemoglobiny po podaniu TXA dożylnie w porównaniu z podaniem dostawowym nie różnił się istotnie statystycznie (SMD = -0,08; 95% CI: -0,41 do 0,24; p=0,61). Całkowita utrata krwi wyniosła

średnio 935 ± 527 ml w grupie dożylniej i 962 ± 519 ml w grupie dostawowej (SMD = -0,07; 95% CI: -0,19 do 0,05; p=0,23). Przetoczenia krwi były potrzebne u 8,1% pacjentów leczonych dożylnie i u 8,3% pacjentów leczonych dostawowo (OR = 0,95; 95% CI: 0,66 do 1,38; p=0,79).

Wnioski

Przeprowadzone badania dowodzą, że zastosowanie kwasu traneksamowego (TXA) w operacjach ortopedycznych, takich jak artroplastyka barku, biodra czy kolana, znacząco redukuje utratę krwi oraz zmniejsza potrzebę przetoczeń. Wyniki licznych analiz systematycznych i meta-analiz potwierdzają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania TXA, niezależnie od metody podania – dożylniej czy miejscowej. Dodatkowo, TXA nie zwiększa ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, co czyni go cennym środkiem w optymalizacji wyników leczenia chirurgicznego. Dzięki ograniczeniu krwawienia oraz poprawie wskaźników operacyjnych, TXA ma potencjał na dalsze zastosowanie w standardowych protokołach ortopedycznych, co może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów poddawanych tym skomplikowanym zabiegom.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF TRANEXAMIC ACID DURING SELECTED ORTHOPAEDIC SURGICAL PROCEDURES

Introduction

Orthopaedic surgery, which includes procedures such as total shoulder arthroplasty (TSA), total hip arthroplasty (THA), and total knee arthroplasty (TKA), is one of the most commonly performed types of surgery worldwide. As the population ages and the prevalence of osteoarthritis rises, we anticipate a further surge in these procedures in the upcoming years. According to epidemiological data, in developed countries alone, the number of knee and hip arthroplasty surgeries is increasing by several percent each year, placing a significant burden on health systems. The increased number of surgeries also presents challenges in optimizing postoperative care, including minimizing complications that can affect the length of hospitalization and patients' quality of life. Significant blood loss is one of the main issues orthopaedic surgeons face when performing TSA, THA, and TKA, which can lead to complications associated with the need for transfusion. Blood loss during and after surgery not only poses a health risk to patients, but also increases the risk of infection, delays the healing process, and prolongs recovery time. Consequently, the need to develop strategies that effectively reduce bleeding is one of the priorities of modern orthopaedic surgery. The use of modern pharmacological approaches, such as tranexamic acid (TXA), are effective tools to reduce blood loss. Tranexamic acid, a synthetic antifibrinolytic agent, has gained significant interest in recent years, particularly in the context of orthopaedic surgery. Its mechanism of action is based on blocking the binding of plasminogen to fibrin, resulting in inhibition of blood clot dissolution. This action makes TXA particularly useful in procedures where blood loss is a significant clinical problem. In orthopaedic surgery, especially in joint replacement surgeries such as hip, knee, and shoulder arthroplasty, blood loss is one of the most serious challenges, often leading to the need for blood transfusions and prolonged hospitalization of patients. Consequently, the search for effective methods to reduce bleeding is crucial to improving patient outcomes and safety.

Aim of study

The main objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid (TXA) in limiting blood loss and reducing the need for blood transfusions in patients undergoing selected orthopaedic surgical procedures, such as total shoulder arthroplasty (TSA), hip arthroplasty (THA), and knee arthroplasty (TKA). This study aims to evaluate the effect of TXA on improving clinical outcomes, reducing complications, and decreasing patient hospitalization time.

Material and methods

The dissertation's monothematic series of publications consisted of five studies.

We designed and conducted the first paper as a systematic literature review and meta-analysis to evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid in shoulder arthroplasty. We conducted the study and the other three meta-analyses in accordance with PRISMA international standards. Four databases were searched to identify studies meeting the inclusion criteria: PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane, using predefined keywords. On 1 December 2021, we conducted the final search and included 10 studies that met the required criteria in the final analysis.

The second study was a single-center, retrospective observational study to evaluate the efficacy of tranexamic acid in hip and knee arthroplasty surgery. The study included 77 patients operated on between January and December 2023 in the Department of Trauma and Orthopaedic Surgery at the Ruda Śląska City Hospital. Of the participants, 33 patients underwent hip arthroplasty, and the rest underwent knee arthroplasty.

The third study, which also involved a systematic review and meta-analysis, examined the effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty. For this purpose, databases such as PubMed, Central, Web of Science, and Scopus were searched, and the last search was performed on 23 March 2022. The analysis ultimately included 52 studies.

The aim of the fourth study was to evaluate the efficacy and safety of tranexamic acid administered by two methods, intravenously and topically, in knee arthroplasty procedures. A search of Medline, Embase, Scopus, and Cochrane databases using defined keywords ended on 20 December 2021, and 23 studies were included in the meta-analysis.

The fifth study aimed to assess the effectiveness and safety of administering tranexamic acid through delivery and intravenous routes during hip arthroplasty. The study searched BioMed Central, PubMed, EMBASE, Scopus, and Cochrane databases. The final database search took place on 12 January 2024, and 18 studies were included in the analysis.

Results

A meta-analysis evaluating the efficacy and safety of tranexamic acid (TXA) in shoulder arthroplasty showed that the mean blood loss in the TXA-treated group was 0.66 ± 0.52 liters, compared with 0.834 ± 0.592 liters in the control group (MD = -0.15; 95% CI: -0.23 to -0.07; $p < 0.001$). Furthermore, the use of TXA contributed to a significant reduction in hemoglobin fall, which was 2.2 ± 1.0 g/dl in the TXA group, compared with 2.7 ± 1.1 g/dl in the control group (MD = -0.51; 95% CI: -0.57 to -0.44; $p < 0.001$). The reduction in hemocrit values was also more pronounced in the control group ($7.9 \pm 3.1\%$) than in the TXA group ($6.1 \pm 2.7\%$) (MD = -1.43; 95% CI: -2.27 to -0.59; $p < 0.001$). The value of drainage discharge was also lower in the TXA treatment group (110.5 ± 100.4 ml) compared to the control group (222.9 ± 187.2 ml) (MD = -92.51; 95% CI: -141.09 to -43.93; $p < 0.001$).

The use of TXA reduced the need for blood transfusion (12.5% in the TXA group vs. 32.0% in the group without TXA) in a retrospective study of patients undergoing hip arthroplasty (THA). In contrast, for knee arthroplasty (TKA), the difference was more pronounced, with 20% of patients in the TXA group requiring transfusion, compared to 83.3% of patients in the control group. The decrease in hemoglobin on the first day after surgery was less in the TXA group (mean change: 1.48 g/dl in THA and 1.05 g/dl in TKA) than in the group without TXA (2.4 g/dl and 2.31 g/dl for THA and TKA, respectively).

Another meta-analysis examining the efficacy and safety of TXA in total knee arthroplasty showed that the mean change in hemoglobin level in the TXA group was 3.4 ± 3.1 , compared with 4.03 ± 2.62 in the control group (MD = -1.30; 95% CI: -1.57 to -1.03; $I^2 = 99\%$; $p < 0.001$). Total blood loss was significantly lower in the TXA group (MD = -391.51; 95% CI: -454.29 to -328.73; $p < 0.001$). There was also less blood loss during surgery (MD = -32.10; 95% CI: -50.63 to -13.58; $p < 0.001$) and within 24 hours after surgery, as measured by drainage (MD = -228.68; 95% CI: -293.31 to -164.05; $p < 0.001$).

These findings pertain to both intravenous and topical TXA administration. Blood transfusions were needed in 11.2% of patients in the TXA group, compared with 34.3% in the control group (OR = 0.16; 95% CI: 0.11 to 0.22; $p < 0.001$). Deep vein thrombosis (DVT) occurred in 4.6% of patients in the TXA group and 5.8% in the control group (OR = 0.81; 95% CI: 0.49 to 1.35; $p = 0.42$), and pulmonary embolism affected 0.5% and 1.4% of patients, respectively (OR = 0.44; 95% CI: 0.15 to 1.36; $p = 0.15$).

The results of a systematic review and meta-analysis on the use of tranexamic acid (TXA) in knee arthroplasty showed that both intravenous (IV-TXA) and topical (T-TXA) administration were effective in reducing blood loss. In an analysis involving 23 studies with 3,363 patients, there were no statistically significant differences in total blood loss between the two administration methods (IV-TXA: 874.8 ± 349.7 ml vs. T-TXA: 844.9 ± 366.6 ml). However, differences in the volume of blood removed by drainage were significant, with T-TXA (302.9 ± 182.6 ml) superior to IV-TXA (377.9 ± 191.9 ml). Analysis of the change in hemoglobin levels showed no significant differences between the two groups, where the decrease in hemoglobin was 2.4 ± 1.1 g/dl in both groups. In terms of the need for blood transfusion, slightly fewer patients in the IV-TXA group required transfusion (10.9%) compared to the T-TXA group (15.4%), although this difference did not reach statistical significance.

A meta-analysis comparing intrathecal and intravenous administration of TXA in hip arthroplasty showed that the decrease in hemoglobin levels after intravenous administration of TXA compared with intrathecal administration was not statistically significantly different (SMD = -0.08; 95% CI: -0.41 to 0.24; $p=0.61$). Total blood loss averaged 935 ± 527 ml in the intravenous group and 962 ± 519 ml in the delivery group (SMD = -0.07; 95% CI: -0.19 to 0.05; $p=0.23$). Blood transfusions were needed in 8.1% of patients treated intravenously and in 8.3% of patients treated with delivery (OR = 0.95; 95% CI: 0.66 to 1.38; $p=0.79$).

Conclusions

Studies show that the use of tranexamic acid (TXA) in orthopedic surgery, such as shoulder, hip, and knee arthroplasty, significantly reduces blood loss and the need for transfusions. The results of numerous systematic analyses and meta-analyses confirm both the efficacy and safety of TXA, regardless of the method of administration - intravenous or topical.

Additionally, TXA does not increase the risk of thromboembolic complications, making it a valuable agent in optimizing surgical outcomes. By reducing bleeding and improving surgical rates, TXA has the potential for further use in standard orthopaedic protocols, with the potential to improve the quality of life for patients undergoing these complex procedures.

1. WSTEP

Epidemiologia zaburzeń ortopedycznych jest kluczowym elementem w zrozumieniu dynamiki i zakresu interwencji chirurgicznych w leczeniu schorzeń narządu ruchu. W miarę starzenia się społeczeństwa i wzrostu liczby urazów spowodowanych uprawianiem sportu, wypadków drogowych i chorób zwyrodnieniowych coraz częściej wykonuje się operacje ortopedyczne, takie jak endoprotezoplastyka stawów, naprawa złamań czy też artroskopia. Wyniki badania Global Burden of Disease Study 2019 wykazały, że liczba osób dotknięta chorobą zwyrodnieniową stawów wzrosła bardzo znacznie, bo aż o 113,25% w ciągu 10 lat, inne badania również potwierdzają ten trend i podają, że wzrost ten obejmował 247,51 miliona przypadków w 1990 r. do 527,81 miliona przypadków w 2019 roku [1, 2]. Podobnie sytuacja wygląda z chirurgią ortopedyczną dotyczącą urazów powypadkowych, które na całym świecie stanowią znaczące i rosnące wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. Urazy powypadkowe są jedną z głównych przyczyn śmiertelności na świecie. Urazy, które powodują uszkodzenie układu mięśniowo-szkieletowego, który obejmuje kości, więzadła, stawy, ścięgna, mięśnie, i nerwy, są definiowane jako urazy ortopedyczne. Przy częstości występowania wynoszącej odpowiednio od 21,8% do 35,1% badania wykazały, że upadki są drugim najczęstszym czynnikiem determinującym urazy ortopedyczne. Z częstością od ponad 39 do prawie 64% badania wykazały, że wypadki drogowe są najczęstszą przyczyną urazów ortopedycznych i czynnikiem determinującym złamań, z częstością występowania od 29,4% do ponad 68% raportowanych w niektórych badaniach [3 – 7]. Złamania stanowią większość przyczyn, dla których dana osoba jest przyjmowana na oddział ortopedyczny jako pacjent, ale istnieje również wiele innych problemów, takich jak guzy, infekcje, deformacje, które mogą wymagać przyjęcia – dlatego też tak ważne jest skupienie się na jak najlepszym usprawnieniu zarówno przeprowadzanych zabiegów jak i opiece nad pacjentem oraz efektywnym leczeniu.

1.1. Znaczenie kontroli krwawienia w zabiegach ortopedycznych

Kontrola krwawienia w zabiegach ortopedycznych jest kluczowym czynnikiem wpływającym na przebieg operacji, jej wyniki, a także na zdrowie i bezpieczeństwo pacjenta. Operacje ortopedyczne, zwłaszcza te związane z dużymi stawami, jak alloplastyka biodra czy kolana, oraz operacje kręgosłupa, są szczególnie narażone

na znaczną utratę krwi. Prawidłowe zarządzanie krwawieniem nie tylko minimalizuje ryzyko powikłań, ale również poprawia ogólne wyniki leczenia.

W zabiegach ortopedycznych krwawienie jest nieuniknione, ale jego kontrola jest niezbędna, aby zapobiec poważnym konsekwencjom. W badaniach szacuje się, że średnia utrata krwi podczas dużych operacji ortopedycznych, takich jak alloplastyka stawu biodrowego, może wynosić od 500 ml do nawet 1500 ml [5]. Tego rodzaju utrata krwi, jeśli nie jest odpowiednio kontrolowana, może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak niedokrwistość, zwiększone ryzyko infekcji oraz dłuższy czas rekonwalescencji.

Wprowadzenie skutecznych strategii redukcji krwawienia przynosi znaczące korzyści. Oprócz zmniejszenia potrzeby transfuzji krwi, co zmniejsza ryzyko związane z przetoczeniem, pacjenci znacznie szybciej uzyskują powrót do zdrowia i ich czas hospitalizacji skraca się. Na przykład, badania wykazały, że pacjenci poddani alloplastyce stawu biodrowego, którzy otrzymali TXA, mieli średnią utratę krwi wynoszącą 600 ml, w porównaniu do 900 ml w grupie kontrolnej [8].

Literatura dotycząca tego zagadnienia potwierdza kluczowe znaczenie kontroli krwawienia w zabiegach ortopedycznych [9 – 11]. Według badań, zastosowanie strategii redukcji krwawienia, takich jak TXA, może obniżyć potrzebę transfuzji krwi nawet o 38-48% w przypadku operacji wymiany stawów biodrowych i kolanowych. Redukcja ta jest związana nie tylko z obniżeniem ryzyka powikłań, ale także z redukcją kosztów hospitalizacji i leczenia [12]. Ponadto, badania retrospektywne nad pacjentami, u których przeprowadzono operacje ortopedyczne wskazują, że pacjenci, u których zastosowano intensywną kontrolę krwawienia, wykazywali lepsze wyniki funkcjonalne oraz znacznie szybszy powrót do normalnej aktywności. Skrócony czas rekonwalescencji oraz zmniejszone ryzyko powikłań chirurgicznych są bezpośrednio związane z efektywną kontrolą krwawienia podczas operacji.

Należy również zauważyć, że kontrola krwawienia jest szczególnie istotna w kontekście pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca czy choroby sercowo-naczyniowe. U tych pacjentów, każda dodatkowa utrata krwi może prowadzić do poważnych komplikacji zdrowotnych, co podkreśla konieczność dokładnego planowania i zarządzania krwawieniem przed, w trakcie i po operacji.

1.2. Proces krwawienia i krzepnięcia

Układ krzepnięcia odgrywa kluczową rolę w procesie homeostazy, który ma na celu zapobieganie nadmiernemu krwawieniu oraz umożliwienie prawidłowego gojenia się tkanek po urazach, takich jak te, które występują podczas operacji ortopedycznych. Hemostaza to proces skomplikowany i wieloetapowy, który wymaga precyzyjnej koordynacji między różnymi elementami, takimi jak płytki krwi, czynniki krzepnięcia, ściana naczynia krwionośnego oraz substancje regulatorowe. Przebieg tego procesu można podzielić na trzy główne etapy: hemostazę pierwotną, hemostazę wtórną (czyli kaskadę krzepnięcia) oraz fibrynolizę. Hemostaza pierwotna rozpoczyna się natychmiast po uszkodzeniu ściany naczynia krwionośnego. Jej głównym zadaniem jest szybkie utworzenie tzw. czopu płytkowego, który zamyka miejsce uszkodzenia. W odpowiedzi na uszkodzenie naczynia, dochodzi do ekspozycji białek macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak kolagen i czynnik von Willebranda, które wiążą się z receptorami na powierzchni płytek krwi. Płytki krwi zostają aktywowane, zmieniają swój kształt i uwalniają substancje proagregacyjne, takie jak difosforan adenozyliny (ADP), tromboksan A₂ oraz serotonina. Następnie płytki krwi zaczynają się agregować, tworząc czop płytkowy, który jednak jest strukturalnie słaby i wymaga wzmocnienia w procesie hemostazy wtórnej. Hemostaza wtórna, znana także jako kaskada krzepnięcia, prowadzi do utworzenia stabilnej sieci fibrynowej, która wzmocni czop płytkowy i umożliwi trwałe zamknięcie uszkodzonego naczynia. Proces ten zachodzi poprzez aktywację kolejnych białek krążących we krwi – tzw. czynników krzepnięcia – w złożonym, kaskadowym procesie enzymatycznym, którego efektem końcowym jest przekształcenie fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrynę. Kaskadę krzepnięcia można podzielić na trzy główne ścieżki: wewnątrzpochodną, zewnątrzpochodną i wspólną. Każda z tych ścieżek obejmuje szereg reakcji, w których nieaktywne proenzymy są przekształcane w aktywne enzymy, które następnie katalizują aktywację kolejnych czynników:

- Ścieżka wewnątrzpochodna jest aktywowana przez uszkodzenie powierzchni wewnętrznej naczyń krwionośnych i obejmuje kolejne aktywacje czynników XII, XI, IX i VIII. Na schemacie przedstawionym na załączonej rycinie nr 1, ścieżka ta rozpoczyna się od czynnika XII, który po kontakcie z powierzchnią naczynia aktywuje czynnik XI, a ten z kolei czynnik IX. Czynniki IXa, w obecności czynnika VIIIa

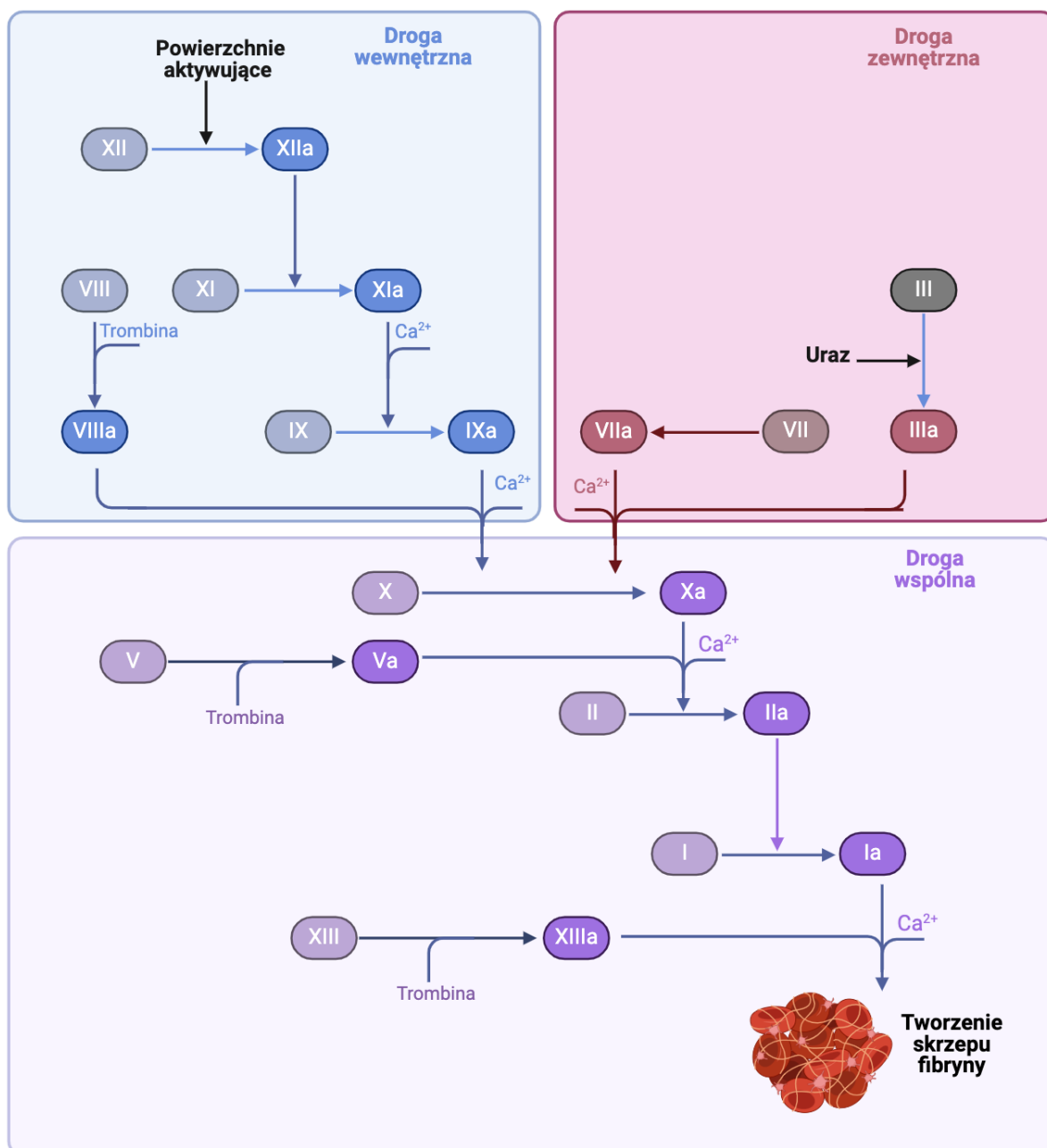
oraz jonów wapnia (Ca^{2+}), aktywuje czynnik X, który jest punktem wspólnym dla obu ścieżek krzepnięcia.

- Ścieżka zewnątrzpochodna jest aktywowana przez uszkodzenie tkanek poza naczyniem krwionośnym. Uszkodzona tkanka uwalnia czynnik tkankowy (TF), który w obecności czynnika VII i jonów wapnia Ca^{2+} prowadzi do aktywacji czynnika X. Jest to szybsza i bardziej bezpośrednia droga aktywacji kaskady krzepnięcia niż ścieżka wewnątrzpochodna.
- Aktywacja czynnika X jest kluczowym momentem, gdyż rozpoczyna tzw. wspólną ścieżkę krzepnięcia. Czynnik Xa w obecności kofaktora – czynnika Va oraz jonów wapnia – przekształca protrombinę (czynnik II) w trombinę. Trombina z kolei katalizuje przekształcenie fibrynogenu w fibrynę, która tworzy stabilną sieć wokół czopu płytkowego. Dodatkowo trombina aktywuje czynnik XIII, który usieciowuje włókna fibryny, tworząc stabilny skrzep.

Po zakończeniu procesu krzepnięcia niezwykle istotne jest, aby skrzep nie rósł nadmiernie i aby został odpowiednio usunięty, gdy nie będzie już potrzebny. Proces ten nazywany jest fibrynolizą i jest regulowany przez plazminę – enzym, który rozkłada włókna fibryny. Równowaga między tworzeniem skrzepu a jego rozkładem jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania układu krążenia. Inhibitory krzepnięcia, takie jak antytrombina III, białko C oraz białko S, odgrywają istotną rolę w regulacji krzepnięcia, zapobiegając nadmiernemu formowaniu się skrzepów. Z drugiej strony, aktywacja fibrynolizy jest hamowana przez inhibitory, takie jak alfa2-antypłazmina oraz inhibitor aktywatora plazminogenu [13, 14].

1.3. Przegląd metod zarządzania krwawieniem

W celu ograniczenia krwawienia stosuje się różnorodne techniki. Zarządzanie krwią pacjenta (Patient Blood Management - PBM) staje się coraz bardziej istotnym elementem planowania zabiegów ortopedycznych [15,16]. Jest to złożone, multi-dyscyplinarne podejście, które integruje różnorodne strategie mające na celu minimalizację utraty krwi, optymalizację poziomu hemoglobiny przed operacją oraz kontrolę krwawienia w trakcie i po operacji. Zastosowanie PBM ma na celu nie tylko poprawę wyników leczenia, ale także zmniejszenie potrzeby stosowania allogenicznej transfuzji krwi, co wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi.



Rycina 1. Schemat kaskady krzepnięcia.

Źródło: opracowanie własne.

PBM obejmuje szeroki zakres technik i strategii, w tym optymalizację erytropoezy przed operacją, stosowanie farmakoterapii, takich jak kwas traneksamowy, oraz ścisłą kontrolę operacyjną w celu zminimalizowania utraty krwi. Optymalizacja poziomu hemoglobiny przed operacją jest jednym z kluczowych elementów PBM. Badania pokazują, że pacjenci z wyższym poziomem hemoglobiny przed operacją rzadziej wymagają transfuzji krwi. Na przykład, jedno z badań wykazało, że optymalizacja hemoglobiny przed operacją zmniejsza potrzebę transfuzji o 30-40% [17].

Kolejnym ważnym aspektem PBM jest stosowanie farmakoterapii, takiej jak kwas traneksamowy (TXA), który jest skutecznym środkiem w redukcji krwawienia podczas zabiegów ortopedycznych. Badania wykazały, że zastosowanie TXA może zmniejszyć utratę krwi o 33% w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymali tego leku [18]. Zastosowanie TXA jest szczególnie korzystne w operacjach o wysokim ryzyku krwawienia, takich jak całkowita alloplastyka stawu biodrowego i kolanowego, gdzie jego skuteczność w zmniejszeniu krwawienia została szeroko udokumentowana.

PBM ma również na celu minimalizację potrzeby transfuzji krwi, co jest kluczowe, biorąc pod uwagę ryzyka związane z transfuzjami, takie jak reakcje immunologiczne, zakażenia, oraz wydłużony czas rekonwalescencji. Zmniejszenie potrzeby transfuzji nie tylko poprawia wyniki leczenia, ale także redukuje koszty związane z opieką zdrowotną. Według badań, wdrożenie strategii PBM może prowadzić do zmniejszenia częstości transfuzji o 40-60%, co przekłada się na znaczne oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej [19].

Wprowadzenie PBM w zabiegach ortopedycznych przynosi również inne korzyści, takie jak skrócenie czasu hospitalizacji i poprawa ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Badania wykazują, że pacjenci objęci programem PBM mają krótszy czas pobytu w szpitalu o średnio 1-2 dni w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli objęci tym programem [17].

W związku z powyższym, PBM staje się standardem w planowaniu zabiegów ortopedycznych na całym świecie. Coraz więcej badań potwierdza skuteczność tego podejścia, wskazując na jego kluczową rolę w poprawie wyników leczenia, zmniejszeniu ryzyka powikłań oraz optymalizacji kosztów opieki zdrowotnej. W miarę jak rośnie liczba dowodów na korzyści płynące z PBM, można się spodziewać, że jego zastosowanie będzie się stale zwiększać, przynosząc korzyści zarówno pacjentom, jak i systemom opieki zdrowotnej.

1.3.1. Metody mechaniczne

Metody mechaniczne odgrywają kluczową rolę w zarządzaniu utratą krwi podczas zabiegów chirurgicznych. Dwie z najbardziej efektywnych technik mechanicznych to zastosowanie opasek uciskowych oraz tamponady chirurgicznej. Obie te metody są szeroko stosowane w praktyce klinicznej i mają na celu minimalizację krwawienia, co jest kluczowe dla sukcesu operacji i bezpieczeństwa pacjenta.

Opaska uciskowa, to narzędzie służące do czasowego zatrzymania przepływu krwi w kończynie, co umożliwia chirurgowi przeprowadzenie zabiegu w warunkach zmniejszonej utraty krwi [20]. Działa ona poprzez wywołanie kompresji naczyń krwionośnych, co skutkuje zmniejszeniem ilości krwi dopływającej do obszaru operacyjnego. Zastosowanie opaski uciskowej może prowadzić do zmniejszenia utraty krwi nawet o 40-60% w porównaniu do zabiegów przeprowadzanych bez jej użycia [21, 22]. Opaski uciskowe znajdują zastosowanie głównie w chirurgii ortopedycznej, gdzie są wykorzystywane podczas zabiegów na kończynach dolnych i górnych, takich jak artroskopia, osteosyntezy czy rekonstrukcje więzadeł. Stosowanie opaski uciskowej jest szczególnie korzystne w procedurach wymagających precyzyjnej pracy na małych strukturach anatomicznych, gdzie minimalizacja krwawienia umożliwia lepszą wizualizację pola operacyjnego. Podstawowym wskazaniem do zastosowania opaski uciskowej jest potrzeba czasowego zatrzymania przepływu krwi w kończynie w celu zmniejszenia krwawienia. Przeciwwskazania obejmują jednak sytuacje, w których istnieje ryzyko uszkodzenia tkanek na skutek przedłużonego niedokrwienia, takie jak ciężka miażdżycza naczyń, zespół ciasnoty przedziałów powięziowych czy ciężkie neuropatie obwodowe.

Kolejną z metod jest tamponada chirurgiczna polegająca na dociskaniu krwawiących naczyń krwionośnych za pomocą materiałów takich jak gaziki, gąbki hemostatyczne czy specjalne opatrunki uciskowe. Celem tamponady jest wytworzenie mechanicznej bariery, która zapobiega dalszemu wypływowi krwi, co umożliwia przeprowadzenie dalszych etapów operacji w warunkach minimalnego krwawienia. Tamponada chirurgiczna jest powszechnie stosowana w wielu dziedzinach chirurgii, w tym w chirurgii ogólnej, naczyniowej oraz kardiochirurgii. Jest szczególnie przydatna w sytuacjach, gdzie precyzyjna koagulacja nie jest możliwa lub w przypadkach masywnego krwawienia, gdzie inne metody okazały się niewystarczające. W kardiochirurgii, tamponada może być stosowana w przypadku urazów serca lub aorty, gdzie krwawienie jest ekstremalnie niebezpieczne dla życia pacjenta. Tamponada chirurgiczna jest wskazana w przypadkach, gdzie istnieje potrzeba szybkiego i skutecznego zatrzymania krwawienia, zwłaszcza w sytuacjach zagrażających życiu. Przeciwwskazania obejmują przypadki, gdzie istnieje wysokie ryzyko zakażenia lub kiedy tamponada mogłaby spowodować uszkodzenie sąsiadujących struktur anatomicznych, takich jak nerwy czy narządy wewnętrzne.

Efektywność opasek uciskowych i tamponady chirurgicznej została szeroko udokumentowana w literaturze. Badania wskazują, że opaski uciskowe, przy prawidłowym zastosowaniu, mogą znacznie zmniejszyć śmiertelność i powikłania związane z zabiegami chirurgicznymi, zwłaszcza w sytuacjach nagłych, takich jak urazy wielonarządowe. Z kolei tamponada chirurgiczna okazała się niezastąpiona w przypadkach masywnego krwawienia, gdzie inne techniki hemostazy były nieskuteczne. Pomimo ich skuteczności, metody mechaniczne mają swoje ograniczenia. Zastosowanie opaski uciskowej wiąże się z ryzykiem niedokrwienia i potencjalnego uszkodzenia tkanek, zwłaszcza jeśli jest używana przez dłuższy czas. Z kolei tamponada chirurgiczna może być niewystarczająca w przypadkach krwawienia z dużych naczyń, gdzie konieczna jest bardziej zaawansowana interwencja chirurgiczna.

1.3.2. Nowoczesne technologie zabiegowe

Ortopedia jako dziedzina medycyny zajmująca się leczeniem układu ruchu, doświadczyła znaczących zmian w ostatnich dekadach dzięki dynamicznemu rozwojowi zaawansowanych technologii. Innowacje te nie tylko poprawiają precyzję operacyjną, ale także minimalizują ryzyko powikłań i przyspieszają proces rekonwalescencji pacjentów. W szczególności, technologie takie jak diatermia chirurgiczna, koagulatory tkankowe oraz systemy robotyczne są coraz bardziej integralne w praktyce chirurgii ortopedycznej.

Diatermia chirurgiczna to technika elektrokoagulacji, która wykorzystuje prąd wysokiej częstotliwości do cięcia tkanki i jednoczesnego zamykania naczyń krwionośnych. To narzędzie jest szczególnie cenne w ortopedii, gdzie precyzja cięcia oraz minimalizacja krwawienia są kluczowe dla sukcesu operacji. Prąd elektryczny generowany przez aparat diatermii powoduje denaturację białek w miejscu styku elektrody z tkanką, co skutkuje koagulacją i zamknięciem naczyń krwionośnych. Dzięki temu chirurg może kontrolować krwawienie podczas operacji, co jest szczególnie istotne w procedurach wymagających delikatnej manipulacji tkankami, takich jak artroskopia czy rekonstrukcje więzadeł. Diatermia chirurgiczna oferuje liczne korzyści, w tym redukcję krwawienia śródoperacyjnego, co z kolei zmniejsza ryzyko powikłań okołoperacyjnych oraz przyspiesza proces gojenia ran. Dodatkowo, zastosowanie diatermii minimalizuje potrzebę używania tradycyjnych metod hemostazy, takich jak zaciski lub szwy, co skraca czas trwania operacji i zmniejsza uszkodzenia tkanek. Niemniej jednak, diatermia może wiązać się

z ryzykiem uszkodzenia sąsiednich struktur, szczególnie gdy jest stosowana w pobliżu nerwów lub innych wrażliwych obszarów. Wymaga to od chirurga dużej precyzji oraz zrozumienia mechanizmu działania urządzenia.

Koagulatory tkankowe takie jak na przykład Ligasure lub Enseal to kolejne zaawansowane narzędzie stosowane w chirurgii ortopedycznej [23]. Ich głównym zadaniem jest zamykanie naczyń krwionośnych poprzez aplikację ciepła, co prowadzi do koagulacji i trwałego uszczelnienia ścian naczynia [24]. Ta technologia jest szczególnie przydatna w operacjach, gdzie istnieje ryzyko masywnego krwawienia, na przykład w operacjach korekcyjnych kręgosłupa czy zabiegach rekonstrukcyjnych dużych stawów. Koagulatory tkankowe umożliwiają szybkie i efektywne zamykanie nawet większych naczyń, co znacząco obniża ryzyko powikłań związanych z utratą krwi. Podobnie jak diatermia, koagulatory tkankowe przyczyniają się do skrócenia czasu operacji oraz minimalizacji ryzyka krwawienia. Ich zastosowanie pozwala również na zmniejszenie ilości materiału szwowego oraz redukcję czasu potrzebnego na zamykanie naczyń krwionośnych. W konsekwencji, pacjenci doświadczają mniejszej traumatyzacji tkankowej oraz szybszej rekonwalescencji. Ograniczenia tej technologii obejmują jednak potencjalne ryzyko termicznego uszkodzenia tkanek otaczających, co może prowadzić do powikłań, jeśli urządzenie nie jest używane z odpowiednią precyzją.

1.3.3. Transfuzje krwi oraz autotransfuzje

Transfuzja krwi jest standardową procedurą stosowaną w sytuacjach, gdy pacjent doświadcza znacznej utraty krwi podczas zabiegów chirurgicznych, w tym ortopedycznych. Tradycyjna transfuzja polega na przetoczeniu krwi od dawcy, co niesie ze sobą pewne ryzyko, w tym reakcje immunologiczne i przenoszenie zakażeń. W ostatnich latach coraz większą popularność zyskuje autotransfuzja, która polega na wykorzystaniu krwi własnej pacjenta, pobranej przed operacją lub odzyskanej śródoperacyjnie. Autotransfuzja minimalizuje ryzyko powikłań związanych z przetoczeniem krwi dawcy, co czyni ją szczególnie wartościową w ortopedii, gdzie operacje mogą być długotrwałe i obciążone znaczną utratą krwi.

Transfuzje krwi w ortopedii są powszechnie stosowane w procedurach o wysokim ryzyku krwawienia, takich jak endoprotezoplastyka stawów, operacje kręgosłupa oraz zabiegi rekonstrukcyjne. Z danych wynika, że u pacjentów operowanych w trybie pilnym

spadek poziomu hemoglobiny wynosi średnio 3,2 g% u kobiet i 3,1 g% u mężczyzn, co często wymaga przeprowadzenia transfuzji krwi, aby zapobiec poważnym komplikacjom zdrowotnym [25]. Tradycyjna transfuzja krwi wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji immunologicznych, zakażeń przenoszonych drogą krwi oraz hemolizy. Ryzyko to jest szczególnie istotne w zabiegach ortopedycznych, gdzie pacjenci mogą wymagać dużych ilości krwi w krótkim czasie. Z tego powodu, lekarze coraz częściej rozważają alternatywy, takie jak autotransfuzja, aby zmniejszyć liczbę przetoczeń oraz ryzyko związane z transfuzjami.

Autotransfuzja polega na przetoczeniu pacjentowi jego własnej krwi, zebranej przed operacją lub odzyskanej z pola operacyjnego. W ortopedii, autotransfuzja jest szczególnie korzystna w procedurach takich jak operacje kręgosłupa, gdzie utrata krwi może być znaczna, a możliwość zminimalizowania ryzyka transfuzji krwi obcej jest istotna. Autotransfuzja nie tylko zmniejsza ryzyko powikłań immunologicznych, ale również minimalizuje konieczność stosowania krwi od dawców, co jest korzystne w obliczu ograniczonych zasobów w bankach krwi [26]. Badania pokazują, że autotransfuzja może skutecznie zastąpić tradycyjne transfuzje krwi u pacjentów ortopedycznych, zmniejszając zapotrzebowanie na krew dawcy o 30-50% w operacjach takich jak endoprotezoplastyka stawu biodrowego. W przypadku zabiegów, gdzie wykorzystuje się odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego, odzyskane objętości mogą wynosić od 500 ml do 1500 ml, co znacznie redukuje potrzebę przetaczania krwi od dawcy [27].

Autotransfuzja oferuje wiele korzyści w porównaniu do tradycyjnej transfuzji krwi, w tym eliminację ryzyka reakcji immunologicznych, brak ryzyka przeniesienia chorób zakaźnych oraz lepsze wyniki kliniczne dzięki użyciu krwi własnej pacjenta, która jest bardziej zgodna biologicznie. Dodatkowo, autotransfuzja może obniżyć koszty leczenia poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na krew dawcy oraz związanych z tym badań i przetwarzania krwi. Mimo licznych korzyści, autotransfuzja nie jest pozbawiona wyzwań. Procedura wymaga odpowiedniego planowania oraz dostępności sprzętu do odzyskiwania i przetwarzania krwi. Ponadto, autotransfuzja może nie być możliwa u wszystkich pacjentów, szczególnie u tych, którzy mają niską objętość krwi lub u których przedoperacyjne pobieranie krwi mogłoby prowadzić do zbyt dużego obniżenia poziomu hemoglobiny.

1.3.4. Stosowanie leków hemostatycznych

Leki hemostatyczne odgrywają kluczową rolę w zarządzaniu krwawieniem podczas zabiegów ortopedycznych, gdzie istnieje znaczne ryzyko utraty krwi. Jednym z najczęściej stosowanych środków hemostatycznych w tej dziedzinie jest kwas traneksamowy. Jego zastosowanie pozwala na skuteczne zmniejszenie krwawienia śródoperacyjnego, co ma bezpośredni wpływ na liczbę przetoczeń krwi oraz na ogólne wyniki operacyjne pacjentów. Więcej informacji o stosowaniu TXA podczas zabiegów ortopedycznych przedstawione zostanie w dalszej części rozprawy doktorskiej. W ortopedii, poza kwasem traneksamowym, stosuje się również inne leki hemostatyczne, które pomagają w kontrolowaniu krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych:

Fibrynogen jest białkiem krwi, które odgrywa kluczową rolę w procesie krzepnięcia. W operacjach ortopedycznych, zwłaszcza tych, które niosą za sobą duże ryzyko utraty krwi, profilaktyczne podawanie fibrynogenu może znacząco zmniejszyć krwawienie. W badaniach klinicznych wykazano, że pacjenci, którym podano fibrynogen, mieli znacznie mniejsze krwawienia w porównaniu z grupą kontrolną, która otrzymywała placebo. Na przykład w badaniu przeprowadzonym w 2023 roku, u pacjentów poddanych artroplastyce stawu kolanowego, profilaktyczne stosowanie fibrynogenu zmniejszyło średnią utratę krwi o 20-30% w porównaniu do placebo, co przełożyło się na mniejsze zapotrzebowanie na transfuzje krwi.

Opatrunki hemostatyczne, takie jak Nasal Sponge, są używane do szybkiego kontrolowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych podczas zabiegów ortopedycznych. Są one szczególnie przydatne w sytuacjach, gdzie dostęp do krwawiącego naczynia jest utrudniony, a szybkie zatrzymanie krwawienia jest kluczowe dla powodzenia operacji. W 2022 roku w Stanach Zjednoczonych, ponad 25% operacji ortopedycznych obejmowało zastosowanie tego typu opatrunków, co przyczyniło się do redukcji powikłań związanych z krwawieniem o 15% w porównaniu do operacji bez ich użycia.

Koncentraty czynników krzepnięcia są stosowane w przypadkach, gdy pacjent ma zaburzenia krzepnięcia krwi, takie jak hemofilia lub gdy istnieje wysokie ryzyko masywnego krwawienia. Czynniki krzepnięcia, takie jak koncentraty czynnika VIII czy IX, są podawane w celu poprawy zdolności organizmu do zatrzymywania krwawienia podczas operacji ortopedycznych. W badaniach przeprowadzonych na grupie pacjentów z hemofilią poddawanych operacjom wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego,

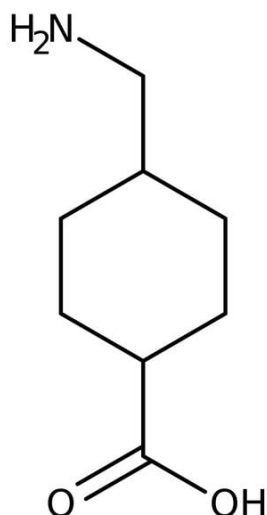
podawanie koncentratów czynników krzepnięcia zmniejszyło ryzyko powikłań krwotocznych z 30% do zaledwie 5%.

Oprócz tradycyjnych metod, w ostatnich latach w ortopedii wprowadzono innowacyjne rozwiązania hemostatyczne, takie jak zastosowanie klejów fibrynowych i innych biomateriałów. Kleje fibrynowe, składające się z fibrynogenu i trombiny, są stosowane do tamowania krwawień w trudno dostępnych miejscach operacyjnych, gdzie tradycyjne metody mogą być nieskuteczne. W badaniach klinicznych wykazano, że użycie klejów fibrynowych skraca czas operacji oraz zmniejsza utratę krwi o dodatkowe 10-15% w porównaniu z tradycyjnymi metodami [28, 29].

1.4. Budowa chemiczna i farmakodynamika kwasu traneksamowego

Kwas traneksamowy jest syntetycznym aminokwasem o wyjątkowej strukturze chemicznej, która czyni go niezwykle efektywnym środkiem przeciwkrwotocznym. Jego pełna nazwa chemiczna to kwas trans-4-(aminometylo)cykloheksanokarboksyłowy. Jest on pochodną lizyny, co oznacza, że jego struktura chemiczna jest zbliżona do tego naturalnie występującego aminokwasu. W przypadku kwasu traneksamowego, ta bliskość strukturalna przekłada się na jego zdolność do hamowania procesów fibrynolizy, czyli rozkładu skrzepów krwi.

Podstawowa struktura cząsteczki kwasu traneksamowego obejmuje pierścień cykloheksanowy, do którego przyłączone są dwie grupy funkcyjne: grupa karboksylowa (-COOH) oraz grupa aminowa (-NH₂) (Rycina 2). Grupa karboksylowa, będąca kwasem, jest odpowiedzialna za kwasowe właściwości związku, natomiast grupa aminowa nadaje cząsteczce charakter zasadowy. To połączenie różnych właściwości chemicznych w jednej cząsteczce pozwala kwasowi traneksamowemu działać w różnych warunkach środowiskowych, co czyni go wszechstronnym środkiem terapeutycznym.

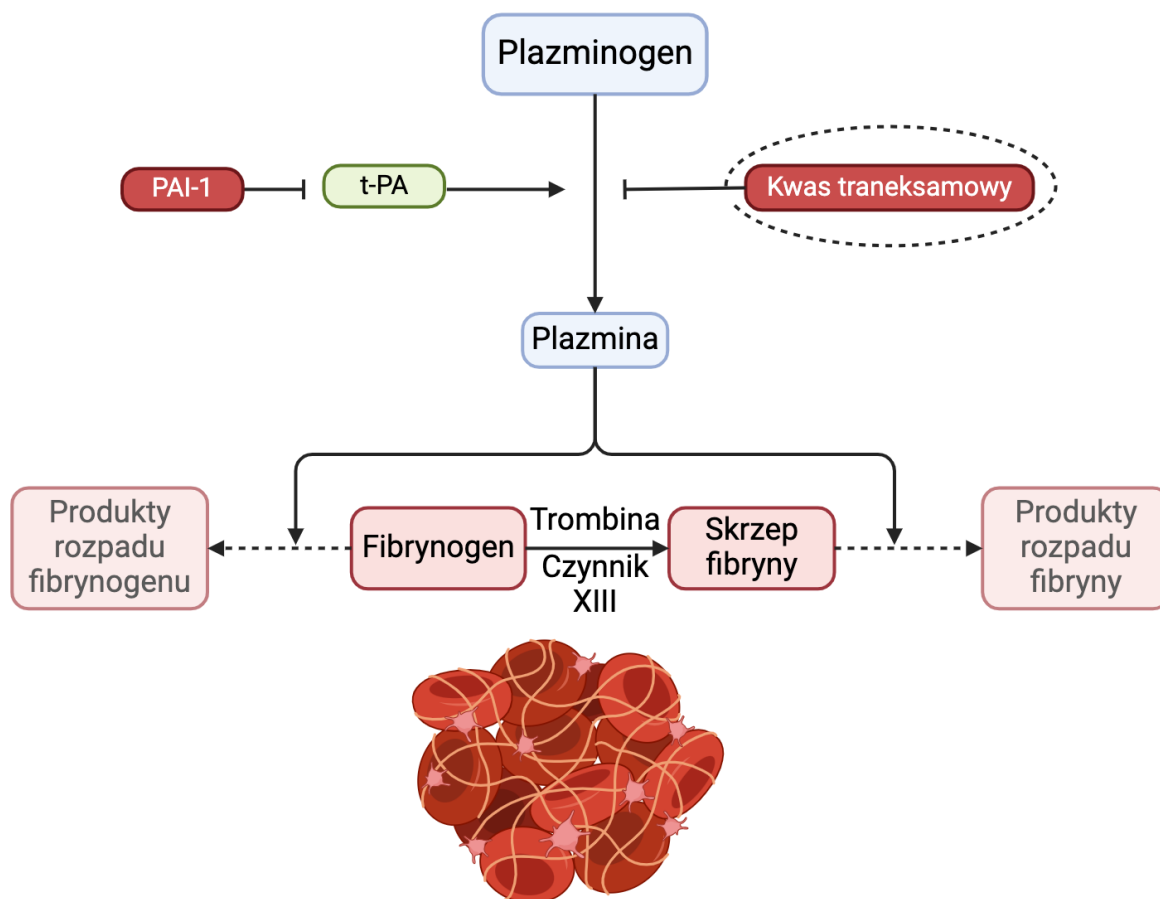


Rycina 2. Schemat budowy kwasu traneksamowego.

Kluczową cechą budowy chemicznej kwasu traneksamowego jest obecność wspomnianego uprzednio pierścienia cykloheksanowego. W przeciwieństwie do naturalnej lizyny, która posiada prosty łańcuch boczny, w kwasie traneksamowym ten łańcuch został zastąpiony przez bardziej złożoną strukturę cykloheksanu. Pierścień cykloheksanowy nadaje cząsteczce sztywność i stabilność, co może być istotne dla jej działania biologicznego. Dodatkowo, pierścień ten znajduje się w pozycji "trans" względem grupy aminowej, co oznacza, że obie grupy funkcyjne są rozmieszczone po przeciwnych stronach pierścienia. Taka konfiguracja przestrzenna ma istotny wpływ na sposób, w jaki kwas traneksamowy wiąże się z receptorami w organizmie i jak oddziałuje z innymi cząsteczkami.

1.4.1. Wskazania do podaży kwasu traneksamowego

Kwas traneksamowy (TXA) jest jednym z najważniejszych leków stosowanych w zapobieganiu i leczeniu krwawień. Jego mechanizm działania opiera się na hamowaniu fibrynolizy, czyli procesu, w którym rozkładane są skrzepy krwi (Rycina 3). Dzięki temu TXA jest skuteczny w zatrzymywaniu krwotoków i stabilizowaniu hemostazy.



Rycina 3. Schemat działania kwasu traneksamowego.

Źródło: opracowanie własne.

Kwas traneksamowy jako środek przeciwkrwotoczny znalazł obecnie zastosowanie w wielu aspektach medycyny [30], spośród których najważniejsze to:

- **Krwawienie pourazowe.** Jednym z głównych wskazań do stosowania kwasu traneksamowego jest zapobieganie krwawieniom w przypadkach urazów, szczególnie tych o dużym nasileniu. Urazy te mogą prowadzić do masywnych krwotoków, które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjenta. W takich sytuacjach TXA jest podawany, aby ograniczyć utratę krwi i wspomóc proces krzepnięcia. Badania wykazały, że wczesne podanie kwasu traneksamowego (w ciągu 3 godzin od wystąpienia urazu) istotnie zmniejsza śmiertelność związaną z krwotokami pourazowymi [31, 32].
- **Operacje chirurgiczne.** Kwas traneksamowy jest również szeroko stosowany w chirurgii, aby zmniejszyć ryzyko krwawień śródoperacyjnych i pooperacyjnych. Znajduje on zastosowanie w różnych dziedzinach, w tym w operacjach

ginekologicznych, ortopedycznych, kardiologicznych i naczyniowych. Przykładowo, w operacjach ginekologicznych, takich jak histerektomia [33] czy myomektomia [34], stosowanie TXA może znacznie zmniejszyć utratę krwi. Podobnie w chirurgii ortopedycznej, szczególnie podczas operacji wymiany stawów, kwas traneksamowy jest używany, aby zminimalizować krwawienie i konieczność przetaczania krwi [35, 36].

- **Hemofilia.** Hemofilia jest chorobą genetyczną, charakteryzującą się zaburzeniami krzepnięcia krwi. Pacjenci z hemofilią są narażeni na spontaniczne krwawienia oraz poważne krwotoki po urazach lub zabiegach chirurgicznych. Kwas traneksamowy jest skuteczny w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią, szczególnie w połączeniu z innymi terapiami zastępczymi, takimi jak podawanie czynników krzepnięcia. TXA jest szczególnie przydatny w zapobieganiu krwawieniom z błon śluzowych, na przykład w jamie ustnej, gdzie zaburzenia fibrynolizy są szczególnie problematyczne [37, 38].
- **Krwawienia menstruacyjne (menorrhagia).** Menorrhagia, czyli obfite krwawienia menstruacyjne, jest kolejnym wskazaniem do stosowania kwasu traneksamowego. Kobiety cierpiące na to schorzenie często doświadczają nadmiernej utraty krwi podczas menstruacji, co może prowadzić do anemii oraz znacznego pogorszenia jakości życia. Kwas traneksamowy, poprzez hamowanie fibrynolizy, skutecznie zmniejsza ilość krwi traconej podczas menstruacji [49 – 41]. Jest on jednym z najczęściej stosowanych leków w leczeniu menorrhagii, szczególnie u pacjentek, które nie chcą lub nie mogą korzystać z hormonalnych metod leczenia.
- **Krwawienia z przewodu pokarmowego.** Kwas traneksamowy może być również stosowany w leczeniu krwawień z przewodu pokarmowego, choć jego skuteczność w tym obszarze jest przedmiotem badań i dyskusji. Krwawienia te mogą wynikać z różnych przyczyn, takich jak wrzody żołądka, żylaki przełyku czy nowotwory przewodu pokarmowego. TXA jest stosowany jako terapia wspomagająca w celu zatrzymania krwotoku i stabilizacji pacjenta przed dalszym leczeniem, takim jak endoskopia czy operacja [42, 43].
- **Krwawienia położnicze.** Krwawienia położnicze, zwłaszcza po porodzie (krwotok poporodowy), są poważnym zagrożeniem dla życia matki. Kwas traneksamowy może być stosowany w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia po porodzie,

szczególnie w przypadkach, gdy występują czynniki ryzyka krwotoku, takie jak łożysko przodujące, wielopłodowość, czy stan przedrzucawkowy. Podanie TXA wkrótce po porodzie może znacznie zmniejszyć utratę krwi i ryzyko powikłań związanych z krwotokiem poporodowym [44, 45].

- **Choroba von Willebranda.** Choroba von Willebranda jest kolejną skazą krwotoczną, w której kwas traneksamowy znajduje zastosowanie. Choroba ta charakteryzuje się niedoborem lub dysfunkcją czynnika von Willebranda, białka odpowiedzialnego za prawidłowe krzepnięcie krwi [46]. U pacjentów z łagodną postacią choroby, TXA może być stosowany samodzielnie lub jako uzupełnienie innych terapii, aby zapobiec krwawieniom, zwłaszcza z błon śluzowych oraz podczas zabiegów chirurgicznych [47].
- **Zastosowanie w stomatologii.** Kwas traneksamowy znajduje również zastosowanie w stomatologii, szczególnie u pacjentów ze skazami krwotocznymi lub przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. W takich przypadkach, istnieje podwyższone ryzyko krwawienia po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych. Podanie TXA przed zabiegiem może znacznie zmniejszyć ryzyko powikłań krwotocznych, co jest szczególnie istotne w grupach pacjentów z podwyższonym ryzykiem [48, 49].
- **Krwawienia po urazach wewnętrznych i nowotworach.** U pacjentów z nowotworami, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach, krwawienia mogą być częstym i poważnym problemem. Kwas traneksamowy może być stosowany w celu kontrolowania tych krwawień, co pozwala na poprawę jakości życia pacjenta i uniknięcie nagłych stanów zagrożenia życia [50, 51]. W przypadkach krwawień wewnętrznych spowodowanych urazami lub przerzutami nowotworowymi, TXA może stanowić ważny element terapii wspomagającej, zwłaszcza gdy inne metody leczenia nie są dostępne lub są przeciwwskazane [52].
- **Zastosowania w kosmetologii.** Oprócz swoich tradycyjnych zastosowań medycznych, kwas traneksamowy znajduje również miejsce w kosmetologii, gdzie jest stosowany jako środek wspomagający walkę z przebarwieniami skóry [53 – 55]. Jego działanie polega na hamowaniu melanogenezy poprzez blokowanie aktywacji plazminogenu, co w efekcie prowadzi do redukcji powstawania nowych przebarwień [53]. Chociaż zastosowanie to nie jest bezpośrednio związane

z hemostazą, podkreśla ono wszechstronność kwasu traneksamowego w różnych dziedzinach medycyny i kosmetologii.

1.4.2. Przeciwwskazania do stosowania kwasu traneksamowego

Kwas traneksamowy jest skutecznym lekiem przeciwkrwotocznym, szeroko stosowanym w medycynie, jednak istnieją pewne przeciwwskazania, które należy wziąć pod uwagę przed jego podaniem, w tym:

- **Aktywna zakrzepica wewnątrznaczyniowa.** Jednym z głównych przeciwwskazań do stosowania kwasu traneksamowego jest obecność aktywnej zakrzepicy wewnątrznaczyniowej. Ponieważ TXA działa poprzez hamowanie fibrynolizy, może przyczyniać się do nasilania powstawania skrzepów, co stanowi poważne ryzyko u pacjentów z aktywnymi zakrzepami w układzie krążenia.
- **Krwotok podpajęczynówkowy.** Kwas traneksamowy jest przeciwwskazany u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym. Istnieją dowody sugerujące, że stosowanie TXA w tych przypadkach może prowadzić do wzrostu ryzyka powikłań niedokrwiennych mózgu, co wynika z ograniczenia przepływu krwi przez skrzepy.
- **Nadwrażliwość na kwas traneksamowy.** Pacjenci, u których stwierdzono nadwrażliwość lub reakcję alergiczną na kwas traneksamowy, nie powinni go stosować. Nadwrażliwość na kwas traneksamowy jest rzadkim, ale możliwym działaniem niepożądanym, którego częstość występowania wynosi na poziomie od 1 na 10 000 do 1 na 100 000 przypadków [56,5 7]. W większości przypadków objawy te są łagodne, takie jak wysypka, pokrzywka czy świąd, ale w niektórych przypadkach mogą wystąpić poważniejsze reakcje, takie jak skurcz oskrzeli czy anafilaksja [57].
- **Zakrzepica w wywiadzie oraz stosowanie hormonalnej antykoncepcji.** Pacjenci z historią zakrzepicy lub osoby stosujące złożoną hormonalną antykoncepcję powinny unikać stosowania TXA ze względu na zwiększone ryzyko powstawania zakrzepów. Hormonalne środki antykoncepcyjne same w sobie mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy, a dodanie do tego kwasu traneksamowego może prowadzić do poważnych komplikacji zdrowotnych.

- **Inne potencjalne przeciwwskazania.** Dodatkowo, istnieją inne stany, które mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania TXA. Są to m.in. niewydolność nerek, gdzie może dochodzić do kumulacji leku w organizmie, zwiększając ryzyko działań niepożądanych oraz niektóre schorzenia neurologiczne, takie jak padaczka, gdzie TXA może nasilać objawy. Dlatego decyzja o podaniu leku powinna być poprzedzona dokładną oceną stanu zdrowia pacjenta oraz analizą potencjalnych ryzyk i korzyści [58, 59].

1.4.3. Działania niepożądane TXA

Mimo swojej skuteczności, TXA może wywoływać pewne działania niepożądane, które mogą mieć różny stopień nasilenia, od łagodnych do potencjalnie zagrażających życiu.

Jednym z głównych działań niepożądanych TXA są objawy neurologiczne. Pacjenci mogą doświadczać zawrotów głowy, bólów głowy oraz drgawek. Wystąpienie drgawek jest szczególnie niebezpieczne, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi problemami neurologicznymi lub przy podawaniu dużych dawek leku.

Stosowanie TXA wiąże się również z ryzykiem zakrzepicy, ponieważ lek hamuje fibrylizę, co może sprzyjać powstawaniu zakrzepów w naczyniach krwionośnych. To ryzyko jest szczególnie istotne u pacjentów z historią zakrzepicy, a także u osób stosujących hormonalną terapię zastępczą lub hormonalne środki antykoncepcyjne.

Zaburzenia widzenia, w tym zmiany w percepcji barw, zostały zgłoszone jako potencjalne działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem TXA. Pacjenci z istniejącymi chorobami siatkówki powinni być monitorowani pod kątem pogorszenia widzenia podczas terapii kwasem traneksamowym.

Chociaż rzadkie, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą wystąpić po podaniu TXA. Objawy mogą obejmować wysypkę, pokrzywkę, świąd, a w ciężkich przypadkach skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nadwrażliwości, lek powinien być natychmiast odstawiony. Rzadziej zgłaszane działania niepożądane obejmują również reakcje skórne, takie jak wysypka oraz inne objawy, takie jak zmiany ciśnienia krwi [60]. Warto zaznaczyć, że większość działań niepożądanych związanych z TXA ma charakter łagodny do umiarkowanego i często ustępuje po przerwaniu terapii.

1.4.4. Dawkowanie TXA

Dawkowanie kwasu traneksamowego jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, w tym wieku pacjenta, specyfiki choroby oraz drogi podania.

Standardowe dawkowanie TXA u dorosłych wynosi od 2 do 4 g na dobę, podawane w 2-3 dawkach podzielonych doustnie (p.o.) lub dożylnie (i.v.). W przypadku miejscowej fibrynolizy, zalecana dawka wynosi od 0,5 do 1 g 2-3 razy na dobę. Jeśli TXA jest podawany dożylnie, zaleca się powolne wstrzyknięcie w tempie 1 ml na minutę, co odpowiada 1 g substancji aktywnej w postaci 10 ml roztworu.

Dawkowanie TXA u dzieci wynosi zazwyczaj 20 mg/kg masy ciała na dobę, podawane w 2-3 dawkach podzielonych zarówno doustnie, jak i dożylnie. Dawkowanie to może być dostosowane w zależności od rodzaju zabiegu lub schorzenia, np. przed ekstrakcją zęba zaleca się 25 mg/kg.

W chirurgii, w celu zapobiegania krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych, TXA podaje się w dawce 0,5-1 g 2-3 razy. W przypadkach bardziej rozległych zabiegów, takich jak operacje kardiochirurgiczne, dawki mogą być odpowiednio dostosowane do stanu pacjenta i specyfiki operacji.

Kwas traneksamowy jest często stosowany w artroplastyce stawów, takich jak endoprotezoplastyka stawu biodrowego czy kolanowego, w celu zmniejszenia utraty krwi i ograniczenia potrzeby transfuzji krwi. Dawkowanie TXA w tych procedurach może się różnić w zależności od protokołu klinicznego, ale ogólne zalecenia obejmują:

- **Podanie przedoperacyjne:** Zazwyczaj podaje się 1 g TXA dożylnie na około 30 minut przed nacięciem skóry. Alternatywnie, można zastosować dawkę 15–20 mg/kg masy ciała, co odpowiada podobnej dawce w przypadku pacjentów o różnej masie ciała [61].
- **Podanie śródoperacyjne:** Dodatkową dawkę 1 g TXA można podać w trakcie operacji, szczególnie w przypadku przedłużającego się zabiegu lub wystąpienia znacznej utraty krwi [62].
- **Podanie pooperacyjne:** Po zakończeniu zabiegu, można podać 1 g TXA w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (1 ml/minutę) co 6 do 8 godzin przez

pierwsze 24 godziny po operacji, co pomaga zminimalizować krwawienie pooperacyjne [61].

2. CEL PRACY

Celem głównym pracy jest ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego (TXA) w ograniczaniu utraty krwi oraz zmniejszaniu zapotrzebowania na transfuzje krwi u pacjentów poddawanych wybranym ortopedycznym zabiegom chirurgicznym, takim jak całkowita artroplastyka stawu barkowego (TSA), biodrowego (THA) oraz kolanowego (TKA). Praca ma na celu ocenę wpływu TXA na poprawę wyników klinicznych, zmniejszenie komplikacji oraz skrócenie czasu hospitalizacji pacjentów.

Cele szczegółowe:

1. Ocena wpływu TXA na ograniczenie krwawienia śródoperacyjnego i pooperacyjnego u pacjentów poddawanych całkowitej artroplastyce stawu biodrowego, kolanowego i barkowego.
2. Analiza skuteczności TXA w redukcji potrzeby przetoczeń krwi u pacjentów ortopedycznych oraz ocena różnic w zapotrzebowaniu na transfuzje między grupami stosującymi TXA a grupami kontrolnymi.
3. Porównanie różnych metod podawania TXA (dożylna, miejscowa) w kontekście ich wpływu na całkowitą utratę krwi, spadek poziomu hemoglobiny oraz częstość przetoczeń krwi.
4. Ocena bezpieczeństwa stosowania TXA, szczególnie w kontekście ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich jak zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna, u pacjentów po ortopedycznych zabiegach chirurgicznych.
5. Ocena wpływu TXA na czas hospitalizacji oraz analizowanie związków między zastosowaniem TXA a szybkością powrotu pacjentów do pełnej sprawności po operacjach ortopedycznych.

Powyższe cele pracy mają na celu kompleksowe zbadanie wpływu stosowania kwasu traneksamowego w ortopedii, co pozwoli na optymalizację protokołów leczenia chirurgicznego i poprawę opieki nad pacjentami.

3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC



Article

Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jaroslaw Pecold^{1,2}, Mahdi Al-Jeabory^{1,2}, Maciej Krupowies², Ewa Manka³, Adam Smereka⁴, Jerzy Robert Ladny^{2,5} and Lukasz Szarpak^{2,6,7,*} 

¹ Department of Trauma and Orthopedic Surgery, Ruda Slaska City Hospital, 41-703 Ruda Slaska, Poland; Jarekpecold@Tlen.pl (J.P.); mmahdi@interia.pl (M.A.-J.)

² Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, 05-806 Warsaw, Poland; krupowiesmaciej@gmail.com (M.K.); Jerzy.r.ladny@gmail.com (J.R.L.)

³ Department of Internal Medicine, Angiology and Physical Medicine in Bytom, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, 41-800 Zabrze, Poland; ewa.irena.manka@gmail.com

⁴ Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Wroclaw Medical University, 53-126 Wroclaw, Poland; adam.smereka@umw.edu.pl

⁵ Department of Emergency Medicine, Bialystok Medical University, 15-026 Bialystok, Poland

⁶ Institute of Outcomes Research, Maria Sklodowska-Curie Medical Academy, 03-411 Warsaw, Poland

⁷ Research Unit, Maria Sklodowska-Curie Bialystok Oncology Center, 15-027 Bialystok, Poland

* Correspondence: Lukasz.szarpak@gmail.com or Lukasz.szarpak@uczelniamedyczna.com.pl; Tel.: +48-500-186-225



Citation: Pecold, J.; Al-Jeabory, M.; Krupowies, M.; Manka, E.; Smereka, A.; Ladny, J.R.; Szarpak, L.

Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 48. <https://doi.org/10.3390/jcm11010048>

Academic Editors: Markus Scheibel, Alexandre Lädermann and Laurent Audigé

Received: 8 December 2021

Accepted: 23 December 2021

Published: 23 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic agent that has been shown to decrease blood loss and transfusion rates after knee and hip arthroplasty, however with only limited evidence to support its use in shoulder arthroplasty. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical usefulness of tranexamic acid for shoulder arthroplasty. A thorough literature search was conducted across four electronic databases (PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus) from inception through to 1 December 2021. The mean difference (MD), odds ratio (OR) or relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were used to estimate pooled results from studies. Total of 10 studies comprising of 993 patients met the inclusion criteria and were included in the analysis. Blood volume loss in the TXA and non-TXA group was 0.66 ± 0.52 vs. 0.834 ± 0.592 L (MD= -0.15 ; 95%CI: -0.23 to -0.07 ; $p < 0.001$). Change of hemoglobin levels were 2.2 ± 1.0 for TXA group compared to 2.7 ± 1.1 for non-TXA group (MD= -0.51 ; 95%CI: -0.57 to -0.44 ; $p < 0.001$) and hematocrit change was $6.1 \pm 2.7\%$ vs. $7.9 \pm 3.1\%$, respectively; (MD= -1.43 ; 95%CI: -2.27 to -0.59 ; $p < 0.001$). Tranexamic acid use for shoulder arthroplasty reduces blood volume loss during and after surgery and reduces drain output and hematocrit change.

Keywords: tranexamic acid; TXA; shoulder; arthroscopy; bleeding; systematic review; meta-analysis

1. Introduction

Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic that inhibits fibrin's plasmin-mediated degradation and is used to stabilize clots and reduce active bleeding. In orthopaedic surgery, tranexamic acid is most notably involved in the elective orthopaedic procedures necessitating transfusion [1,2]. The use of tranexamic acid has become widely accepted in total knee and hip arthroplasty to prevent extensive blood loss and lower transfusion rates, but it can be also beneficial for patients who undergo total shoulder arthroplasty [3]. A significant benefit of TXA in several types of orthopaedic surgery may also be a reduction in the need for blood product transfusions, reduced hospital costs, laboratory costs and shorter hospital stays [3]. When considering the benefits of TXA, it is also essential to consider the risk for increased thromboembolic events and provide post-operative thromboprophylaxis [4].

Shoulder-scapular-joint alloplasty procedures have become increasingly popular in recent years. Modern implants provide various surgical options, depending on the indications and anatomical conditions. Although the number of possible complications is still

high, the results of revision surgery are improving [5]. Shoulder alloplasty can be divided into the partial and total shoulder [5]. Total shoulder arthroplasty is divided into anatomic total shoulder arthroplasty (ATSA) and reverse total shoulder arthroplasty (RTSA) [6]. One method used to improve the procedure's effectiveness and reduce possible bleeding complications and the need for blood transfusions is the perioperative use of tranexamic acid [7]. Importantly, perioperative use of TXA does not appear to significantly increase the risk of incident embolic and thrombotic events [8], including patients with a history of similar incidents [9]. Additionally, perioperative use of tranexamic acid at a dose of 20 mg/kg body weight shortens the recovery time of patients and contributes to shorter hospitalizations [10].

We already know that TXA reduces blood loss in shoulder arthroplasty, but the benefits and risks of using tranexamic acid are still unclear. Meta-analysis of data from different studies may facilitate clinical decision-making regarding the use of TXA, including support for accurate assessment of some rare complications and their clinical significance.

Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical usefulness of tranexamic acid of the shoulder arthroplasty.

2. Materials and Methods

2.1. Search Strategy

The study was designed as a systematic review and meta-analysis and was performed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement [11].

In this systematic review and meta-analysis, we searched PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus from the databases' inception to 1 December 2021 for original, peer-reviewed primary research articles, including observational or interventional studies, that describe the clinical usefulness of tranexamic acid for shoulder arthroplasty. We searched the following terms: "tranexamic acid" OR "TXA" AND "shoulder". Additionally, the reference lists of retrieved articles were also reviewed to identify additional eligible studies. To avoid double data counting, when there were multiple publications from the same trial sample, the one with the largest sample size was included.

2.2. Inclusion Criteria

Studies that were included in this meta-analysis had to fulfil the following PICOS criteria: (1) Participants, patients with 18 years old or older requiring shoulder arthroplasty; (2) Intervention, tranexamic acid treatment; (3) Comparison, non-TXA treatment; (4) Outcomes, operative data and adverse events occurrence; (5) Study design, randomized controlled trials and retrospective trials comparing TXA and non-TXA care for their effects in patients with shoulder arthroplasty. Studies were excluded if they were reviews, animal studies, case reports, letters, conference or poster abstracts, or articles not containing original data.

2.3. Data Extraction

Data extraction was performed by two reviewers (J.P. and M.A.-J.). From the studies that met the inclusion eligibility criteria, the following data were extracted into a predefined Microsoft Excel spreadsheet (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA): (a) study characteristic (i.e., first author, year of publication, country, study design, inclusion and exclusion criteria, primary outcomes, findings; intervention and control group); (b) participant characteristics (i.e., number of participants, age, sex); (c) main study outcomes (i.e., blood volume loss, operative time, adverse events, hospital length of stay). Potential disagreements were resolved by discussion with a third reviewer (L.S.).

2.4. Quality Assessment

Two reviewers (J.P. and M.A.-J.) evaluated the quality of each study. Potential disagreements were discussed and resolved in a consensus meeting with the third reviewer

(L.S.). The RoB 2 tool (revised tool for risk of bias in randomized trials) was used to assess the quality of randomized studies [12], and the ROBINS-I tool (tool to determine the risk of bias in non-randomized studies of interventions) was used to assess the quality of non-randomized trials [13]. The risk of bias assessments was visualized using the Robvis application [14].

2.5. Statistical Analysis

The meta-analysis was conducted using the Review Manager, version 5.4EN (RevMan; The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). The significance level was set at 0.05 for all analyses. When the continuous outcomes were reported in a study as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [15]. The mean difference (MD), odds ratio (OR) or relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were used to estimate pooled results from studies. The Q and I² statistic were used to investigate heterogeneity among the studies. A fixed model effect was used when I² < 50%, and a random model effect was used in other cases.

3. Results

3.1. Eligible Studies and Study Characteristics

The database search identified 240 citations (Figure 1). After excluding duplicates, reviews, editorials, letters, case reports and meta-analysis, a total of ten studies [10,16–24] met the inclusion and exclusion criteria and were included in the analysis, comprising 993 patients.

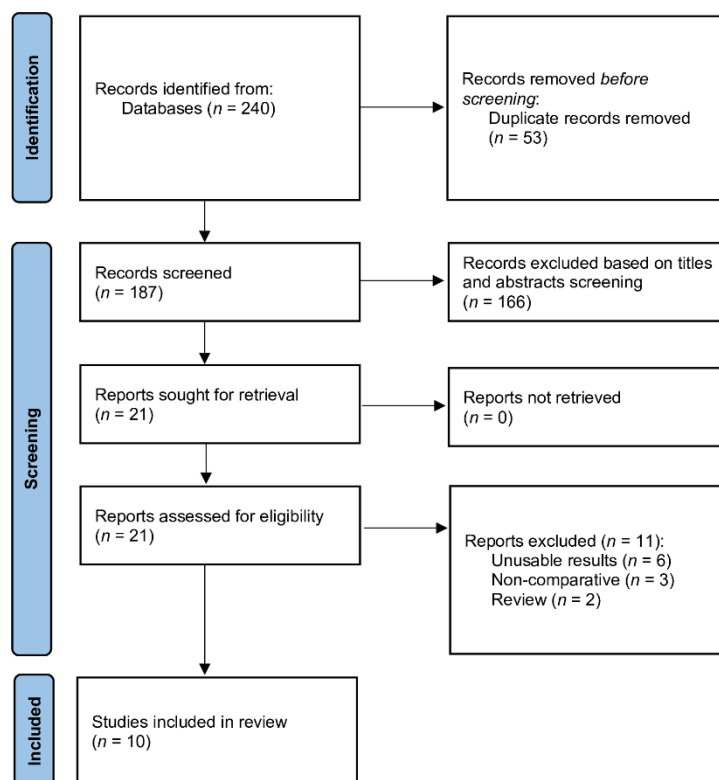


Figure 1. Forest plot of blood volume loss among TXA and non-TXA groups. The centre of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

The mean age of participants in TXA and non-TXA groups was 59.6 ± 21.5 and 60.3 ± 21.3 years, respectively. The men constituted 51.5% vs 49.4%, respectively, for TXA and non-TXA groups. Baseline characteristics for all included studies are shown in Table 1 and Table S1. Studies were published from 2015 to 2021. Seven studies were designed as

randomized controlled trials [17–21,23,24]. The results of the assessment of risk of bias among included studies are provided in Figures S1–S4.

Table 1. Study characteristics.

Study	Country	Study Design	TXA Group				Non-TXA Group		
			No	Age	Sex, Male	TXA Dose	No	Age	Sex, Male
Abildgaard et al. 2016	USA	Retrospective	77	71.6 ± 10.2	49 (63.6%)	1 g	94	72.9 ± 9.4	51 (54.3%)
Cunningham et al. 2021	Switzerland	RCT	31	72 ± 8	11 (35.5%)	2 g	29	73 ± 9	6 (20.7%)
Cvetanovich et al. 2018	USA	RCT	52	67.7 ± 10.9	23 (44.2%)	1 g	56	65.2 ± 9.2	28 (50.0%)
Friedman et al. 2016	USA	Retrospective	106	NS	46 (43.4%)	20 mg/kg	88	NS	33 (37.5%)
Garcia et al. 2021	Portugal	RCT	23	76.7 ± 7.1	4 (17.4%)	1 g	22	75.7 ± 5.7	3 (13.6%)
Gillespie et al. 2015	USA	RCT	61	67.59	25 (40.9%)	2 g	57	66.45	27 (47.4%)
Hurley et al. 2020	Ireland	RCT	50	25.1 ± 6.5	48 (96.0%)	1 g	50	23.8 ± 3.4	48 (96.0%)
Kim et al. 2017	Republic of Korea	Retrospective	24	73.2 ± 4.4	3 (12.5%)	0.5 g	24	74.2 ± 4.4	6 (25.0%)
Pauzenberger et al. 2017	Austria	RCT	27	70.3 ± 9.3	20 (74.1%)	1 g	27	71.3 ± 7.9	18 (66.7%)
Vara et al. 2017	USA	RCT	53	67 ± 9	20 (37.7%)	20 mg/kg	49	66 ± 9	22 (44.9%)

Legend: NS = not specified; RCT = randomized controlled trial; TXA = tranexamic acid.

3.2. Meta-Analysis

Blood volume loss in the TXA and non-TXA group varied and amounted to 0.66 ± 0.52 vs. 0.834 ± 0.592 L (MD = -0.15 ; 95%CI: -0.23 to -0.07 ; $I^2 = 84%$; $p < 0.001$; Figure 2).

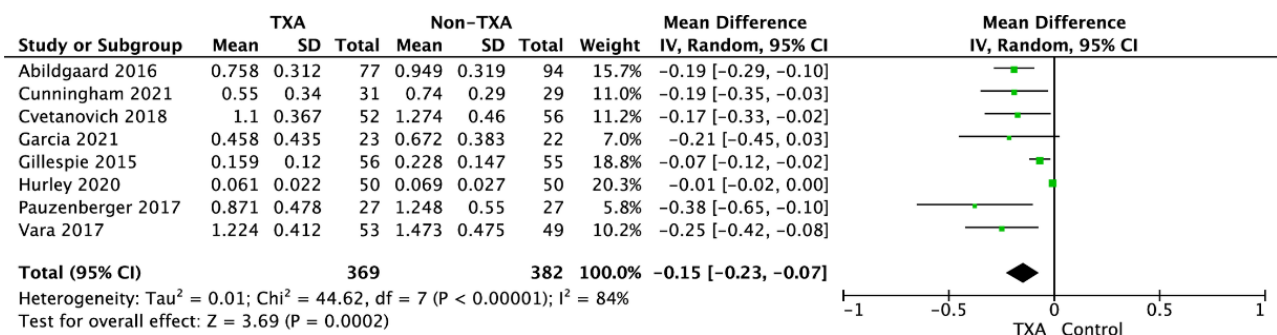


Figure 2. Forest plot of blood volume loss among TXA and non-TXA groups. The centre of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results. Legend: CI = confidence interval; SD = standard deviation.

Drain output was reported in six studies. Polled analysis of drain output was 110.5 ± 100.4 mL for TXA group, and 222.9 ± 187.2 mL for non-TXA group (MD = -92.51 ; 95%CI: -141.09 to -43.93 ; $I^2 = 92%$; $p < 0.001$).

Change of hemoglobin levels from preoperatively to postoperatively periods were reported in six trials and were 2.2 ± 1.0 for TXA group compared to 2.7 ± 1.1 for non-TXA group (MD = -0.51 ; 95%CI: -0.57 to -0.44 ; $I^2 = 0\%$; $p < 0.001$).

Hematocrit change was reported in five studies and was statistically smaller in TXA group ($6.1 \pm 2.7\%$), compared to non-TXA group ($7.9 \pm 3.1\%$); MD= -1.43 ; 95%CI: -2.27 to -0.59 ; $I^2 = 95\%$; $p < 0.001$).

Operation time was reported in six trials and was 89.5 ± 33.0 min for TXA group compared to 88.5 ± 32.2 min for non-TXA group (MD = -2.25 ; 95%CI: -4.54 to 0.05 ; $I^2 = 0\%$; $p = 0.06$; Figure 3). Length of hospital stay in TXA and non-TXA (control) groups was 2.1 ± 1.7 vs. 2.2 ± 1.6 days, respectively (MD = -0.15 ; 95%CI: -0.32 to 0.01 ; $I^2 = 0\%$; $p = 0.07$).

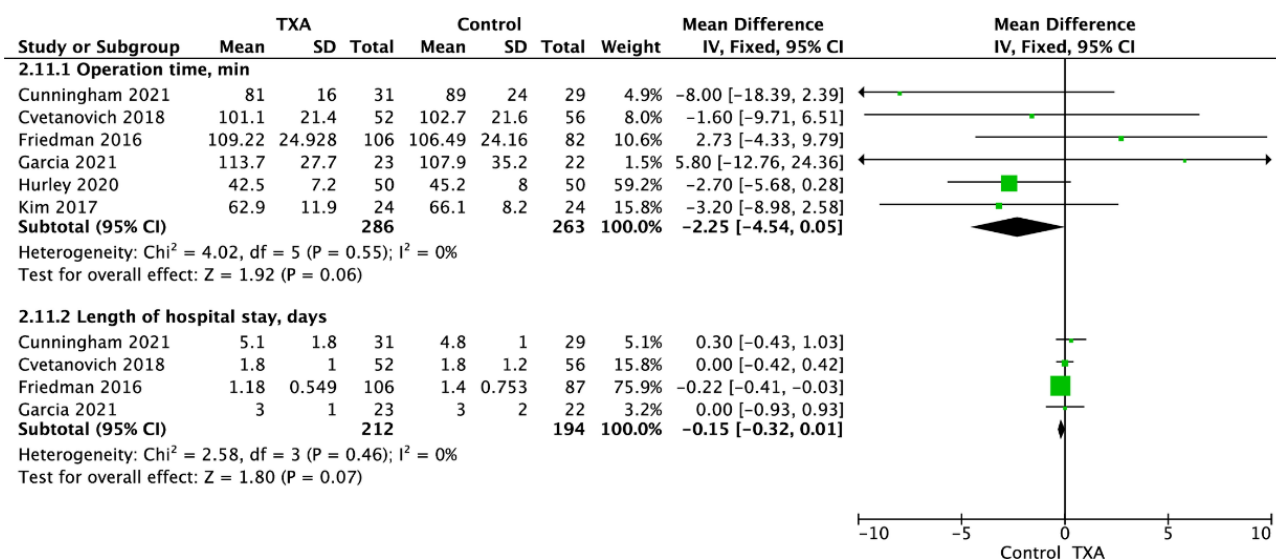


Figure 3. Forest plot of (2.11.1) operation time; (2.11.2) length of hospital stay among TXA and non-TXA groups. The centre of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

Polled analysis of three studies showed that 3.0% of patients in the TXA group and 3.5% in the non-TXA group required transfusion (RR = 0.56; 95%CI: 0.20 to 1.59; $p = 0.28$). Revision was no required in TXA compared to 0.9% of cases in non-TXA group (RR = 0.33; 95%CI: 0.01 to 7.99; $p = 0.50$). Hematoma was observed in 20.4% in the TXA group and 53.8% in non-TXA group (RR = 0.39; 95%CI: 0.27 to 0.57; $p < 0.001$). Thromboembolic complications were not noted in any of the groups.

4. Discussion

TXA is currently a commonly used perioperative antifibrinolytic agent. The antifibrinolytic is used in surgery but also in various other bleeding manifestations in congenital coagulopathies, such as fibrinogen deficiency [25]. With the increase in the number of TSAs performed, and the constant expansion of the indications qualifying for the procedure, there is a need to reduce postoperative complications and improve the procedure’s results.

In this study, we evaluate results from three retrospective studies [10,16,22] and seven RCTs that compared outcomes in the TXA group and non-TXA group [17–21,23,24]. The main findings of this meta-analysis relate to nine factors, which we have sorted out for clarity: blood volume loss, hematocrit change, length of hospitalization, operation time, hematoma, drain output, need for revision and thromboembolic complications. In a retrospective study including an analysis of 155 complications after TSA, Anthony et al. highlights that the most common complication is bleeding-requiring transfusion [26].

Our study identified a notably increased blood volume loss in the non-TXA group of 0.834 ± 0.592 L compared to 0.66 ± 0.52 L in the TXA group, which is also reflected in the change in hematocrit values, whose change for the described groups was $7.9 \pm 3.1\%$ for the non-TXA group compared to TXA group $6.1 \pm 2.7\%$, respectively. TXA successfully prevents perioperative blood loss. This decreases postoperative pain and reduces complications, postoperative mortality, and the length of hospitalization. At the same time, TXA has side effects limited to nausea and diarrhoea, making it a well-tolerated drug [27]. These benefits also carry a reduction in costs associated with postoperative care. As reported by Kandil et al. in 2016, the hospitalization time for patients after TSA who required a blood transfusion is 1.8 days longer which is \$11,794 more, compared to patients who did not receive a transfusion [28]. In our meta-analysis results, the hospitalization time of patients in the TXA group is 2.1 ± 1.7 vs. 2.2 ± 1.6 in the non-TXA group. This emphasizes the need for further in-depth analyses of the available studies due to the discrepancy with the reports mentioned above of Kandil et al., especially considering the difference we also showed in the duration of the operation itself. These times differed slightly (TXA 89.5 ± 33.0 min vs non-TXA 89.1 ± 32.2 min) but in the study by Friedman et al. performed on a group of 194 patients, the time in the recovery room in the TXA group was shorter on average by as much as 24 min [10].

Wang et al. in a 2021 study showed that patients with moderate to severe preoperative anemia were at increased risk of cardiac and pulmonary complications, postoperative blood transfusion, prolonged length of stay, reoperation, and death [29]. In our assessment, these results are transferable to the postoperative situation because it has been proven that TSA without antifibrinolytics is associated with high blood loss. According to studies, the volume of blood lost in the first postoperative day ranges from 159 to 1473 mL [10,16–21,23,24].

The reduction in postoperative pain is also associated with a significant difference in the incidence of postoperative hematoma. In our meta-analysis, the occurrence rate in the TXA group was 20.4%, while hematoma formation in non-TXA patients occurred 53.8%. Hematomas which result from continuous blood loss cause painful swelling, which contributes to the use of opioid medications and may even result in the need for surgical drainage, which directly delays hospital discharge time [17,21]. Moreover, persistent postoperative drainage may increase the risk of tissue contamination and deep infection, which prolongs the time and cumulates the costs of treatment [30,31].

Among the studies we analyzed that used drain output, only Cvetanovich et al. reported no statistically significant difference in drainage volume [18]. The other studies show a reduced volume in the TXA group (109.9 ± 104.3 mL) versus the non-TXA group (254.4 ± 200.5 mL). This difference shows the need for additional large randomized controlled trials. Additionally, in the two studies we analyzed, the TSA requiring revision surgery percentage was 0.9% in the non-TXA group, whereas patients after TXA application did not require revision. This may be related to the reported lower complications resulting from less blood loss in patients who received an antifibrinolytic agent.

Our meta-analysis also highlighted the finding of Cvetanovich et al. [18]. As indicated in the study, thromboembolic complications were not noted in any of the groups. This aspect is particularly relevant given that deep vein thrombosis and pulmonary embolism are considered the leading complications of orthopedic surgery [31,32]. This is consistent with other meta-analyses and RCTs that evaluated the safety of TXA in total joint arthroplasty. No increase in the risk of thromboembolic complications was demonstrated.

It is worth pointing out that in five analyzed studies, TXA was administered intravenously, only Gillespie et al. used in the treatment group 100 mL of normal saline infused with 2 g of TXA poured into the surgical wound and left in place for 5 min. To the best of our knowledge, there have not been many studies comparing these two methods of TXA application. Budge et al. in 2019 conducted a retrospective review on a group of only three patients comparing whether Intravenous and topical TXA are equivalent in improving postoperative hemoglobin in TSA [33]. However, Li et al., in a meta-analysis, evaluated the

efficiency and safety of combined use of intravenous and topical versus single intravenous TXA [34]. The meta-analysis concerns total primary knee and hip arthroplasty. The study team shows a statistically significant reduction in total blood loss with the combined application with no increase in the risk of thromboembolic complications [35]. The findings from our statistics and the described studies demonstrate the need to compare TXA application methods further.

In performed statistical analysis, we reported significant benefits for TXA in all described aspects. However, significant heterogeneity between the compared studies was demonstrated in terms of total blood loss or drain output. This phenomenon cannot be sufficiently explained by possible differences in the anaesthetic protocol used, the thromboembolic prophylaxis plan or the way TXA was applied. In the opinion of our research team, these differences may be due to individual variability of patients, inclusion or exclusion criteria, differences in surgical protocols and different methods of measuring outcomes.

This study has limitations related to the relatively small number of studies included and to its retrospective nature. However, the data collected indicate statistically and clinically significant findings regarding the manner and safety of TXA application. Because of the limited high-quality evidence currently available, there is a need for further in-depth analysis of the available studies in terms of the most beneficial way of TXA application.

5. Conclusions

Tranexamic acid use for shoulder arthroplasty reduces blood volume loss during and after surgery and reduces drain output and hematocrit change.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm11010048/s1>, Table S1: Methodology characteristics among included trials, Figure S1: A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study, Figure S2: A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item, Figure S3: A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study, Figure S4: A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.

Author Contributions: Conceptualization, J.P. and L.S.; methodology, J.P.; software, J.P. and L.S.; validation, J.P., L.S. and M.A.-J.; formal analysis, J.P. and L.S.; investigation, J.P., A.S., M.A.-J. and L.S.; resources, L.S.; data curation, J.P. and L.S.; writing—original draft preparation, J.P., M.K., E.M., M.A.-J. and L.S.; writing—review and editing, all authors; visualization, L.S.; supervision, J.P. and L.S.; project administration, J.P. and L.S.; funding acquisition, A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The study was supported by the ERC Research Net and by the Polish Society of Disaster Medicine.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ashkenazi, I.; Schermann, H.; Gold, A.; Lin, R.; Pardo, I.; Steinberg, E.; Sternheim, A.; Snir, N. Tranexamic acid in hip hemiarthroplasty. *Injury* **2020**, *51*, 2658–2662. [[CrossRef](#)]
2. Heyns, M.; Knight, P.; Steve, A.K.; Yeung, J.K. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Ann. Surg.* **2021**, *273*, 75–81. [[CrossRef](#)]
3. Lin, Z.X.; Woolf, S.K. Safety, Efficacy, and Cost-effectiveness of Tranexamic Acid in Orthopedic Surgery. *Orthopedics* **2016**, *39*, 119–130. [[CrossRef](#)]
4. Fillingham, Y.A.; Ramkumar, D.B.; Jevsevar, D.S.; Yates, A.J.; Shores, P.; Mullen, K.; Bini, S.A.; Clarke, H.D.; Schemitsch, E.; Johnson, R.L.; et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J. Arthroplast.* **2018**, *33*, 3090–3098.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Sanchez-Sotelo, J. Total shoulder arthroplasty. *Open Orthop. J.* **2011**, *5*, 106–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Wicha, M.; Tomczyk-Warunek, A.; Jarecki, J.; Dubiel, A. Total shoulder arthroplasty, an overview, indications and prosthetic options. *Wiad. Lek* **2020**, *73*, 1870–1873. [[CrossRef](#)]
7. Kuo, L.T.; Hsu, W.H.; Chi, C.C.; Yoo, J.C. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty and reverse shoulder arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2018**, *19*, 60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Sun, C.X.; Zhang, L.; Mi, L.D.; Du, G.Y.; Sun, X.G.; He, S.W. Efficiency and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total shoulder arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2017**, *96*, e7015. [[CrossRef](#)]
9. Carbone, A.; Poeran, J.; Zubizarreta, N.; Chan, J.; Mazumdar, M.; Parsons, B.O.; Galatz, L.M.; Cagle, P.J. Administration of tranexamic acid during total shoulder arthroplasty is not associated with an increased risk of complications in patients with a history of thrombotic events. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2021**, *30*, 104–112. [[CrossRef](#)]
10. Friedman, R.J.; Gordon, E.; Butler, R.B.; Mock, L.; Dumas, B. Tranexamic acid decreases blood loss after total shoulder arthroplasty. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2016**, *25*, 614–618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [[CrossRef](#)]
12. Sterne, J.A.C.; Savović, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* **2019**, *366*, l4898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Sterne, J.A.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* **2016**, *355*, i4919. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. McGuinness, L.A.; Higgins, J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res. Synth. Methods* **2021**, *12*, 55–61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Hozo, S.P.; Djulbegovic, B.; Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol.* **2005**, *5*, 13. [[CrossRef](#)]
16. Abildgaard, J.T.; McLemore, R.; Hattrup, S.J. Tranexamic acid decreases blood loss in total shoulder arthroplasty and reverse total arthroplasty. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2016**, *25*, 1643–1648. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Cunningham, G.; Hughes, J.; Borner, B.; Mattern, O.; Taha, M.E.; Smith, M.M.; Young, A.A.; Cass, B. A single dose of tranexamic acid reduces blood loss after reverse and anatomic shoulder arthroplasty: A randomized controlled trial. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2021**, *30*, 1553–1560. [[CrossRef](#)]
18. Cvetanovich, G.L.; Fillingham, Y.A.; O'Brien, M.; Forsythe, B.; Cole, B.J.; Verma, N.N.; Romeo, A.A.; Nicholson, G.P. Tranexamic acid reduces blood loss after primary shoulder arthroplasty: A double-blind, placebo-controlled, prospective, randomized controlled trial. *JSES Open Access.* **2018**, *2*, 23–27. [[CrossRef](#)]
19. Garcia, T.; Fragão-Marques, M.; Pimentão, P.; Pinto, M.; Pedro, I.; Martinsa, C. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty under regional anesthesia: A randomized, single blinded, controlled trial. *Braz. J. Anesthesiol.* **2021**, *2*–17. [[CrossRef](#)]
20. Gillespie, R.; Shishani, Y.; Joseph, S.; Streit, J.J.; Gobezie, R. Neer Award 2015: A randomized, prospective evaluation on the effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss after total shoulder arthroplasty. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2015**, *24*, 1679–1684. [[CrossRef](#)]
21. Hurley, E.T.; Lim Fat, D.; Pauzenberger, L.; Mullett, H. Tranexamic acid for the Latarjet procedure: A randomized controlled trial. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2020**, *29*, 882–885. [[CrossRef](#)]
22. Kim, S.H.; Jung, W.I.; Kim, Y.J.; Hwang, D.H.; Choi, Y.E. Effect of Tranexamic Acid on Hematologic Values and Blood Loss in Reverse Total Shoulder Arthroplasty. *Biomed. Res. Int.* **2017**, *2017*, 9590803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Pauzenberger, L.; Domej, M.A.; Heuberger, P.R.; Hexel, M.; Grieb, A.; Laky, B.; Blasl, J.; Anderl, W. The effect of intravenous tranexamic acid on blood loss and early post-operative pain in total shoulder arthroplasty. *Bone Jt. J.* **2017**, *99*, 1073–1079. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Vara, A.D.; Koueiter, D.M.; Pinkas, D.E.; Gowda, A.; Wiater, B.P.; Wiater, J.M. Intravenous tranexamic acid reduces total blood loss in reverse total shoulder arthroplasty: A prospective, double-blinded, randomized, controlled trial. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2017**, *26*, 1383–1389. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Simurda, T.; Asselta, R.; Zolkova, J.; Brunclikova, M.; Dobrotova, M.; Kolkova, Z.; Loderer, D.; Skornova, I.; Hudecek, J.; Lasabova, Z.; et al. Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening Clinical Manifestations and Challenging Management. *Diagnostics* **2021**, *11*, 2140. [[CrossRef](#)]
26. Anthony, C.A.; Westermann, R.W.; Gao, Y.; Pugely, A.J.; Wolf, B.R.; Hettrich, C.M. What Are Risk Factors for 30-day Morbidity and Transfusion in Total Shoulder Arthroplasty? A Review of 1922 Cases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2015**, *473*, 2099–2105. [[CrossRef](#)]
27. Oremus, K.; Sostaric, S.; Trkulja, V.; Haspl, M. Influence of tranexamic acid on postoperative autologous blood retransfusion in primary total hip and knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Transfusion* **2014**, *54*, 31–41. [[CrossRef](#)]
28. Kandil, A.; Griffin, J.W.; Novicoff, W.M.; Brockmeier, S.F. Blood transfusion after total shoulder arthroplasty: Which patients are at high risk? *Int. J. Shoulder Surg.* **2016**, *10*, 72–77. [[CrossRef](#)]
29. Wang, K.Y.; Quan, T.; Gu, A.; Best, M.J.; Stadecker, M.; Srikumaran, U. Increased severity of anaemia is associated with postoperative complications following primary total shoulder arthroplasty. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2021**, *30*, 2393–2400. [[CrossRef](#)]
30. Ryan, D.J.; Yoshihara, H.; Yoneoka, D.; Zuckerman, J.D. Blood transfusion in primary total shoulder arthroplasty: Incidence, trends, and risk factors in the United States from 2000 to 2009. *J. Shoulder Elb. Surg.* **2015**, *24*, 760–765. [[CrossRef](#)]
31. Cheung, E.V.; Sperling, J.W.; Cofield, R.H. Infection associated with hematoma formation after shoulder arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **2008**, *466*, 1363–1367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Saleh, J.; El-Othmani, M.M.; Saleh, K.J. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Considerations in Orthopedic Surgery. *Orthop. Clin. N. Am.* **2017**, *48*, 127–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Budge, M. Topical and Intravenous Tranexamic Acid Are Equivalent in Decreasing Blood Loss in Total Shoulder Arthroplasty. *J. Shoulder Elb Arthroplast.* **2019**, *3*, 2471549218821181. [[CrossRef](#)]
34. Li, J.F.; Li, H.; Zhao, H.; Wang, J.; Liu, S.; Song, Y.; Wu, H.F. Combined use of intravenous and topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J. Orthop. Surg. Res.* **2017**, *12*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Zhang, P.M.M.; Li, J.M.M.; Wang, X.M.M. Combined versus single application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* **2017**, *43*, 171–180. [[CrossRef](#)]

**TRANEXAMIC ACID FOR SHOULDER ARTHROPLASTY:
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Supplementary Digital File

CONTENT:

Table S1. Methodology characteristics among included trials.	2
Figure S1. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study.....	6
Figure S2. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item.....	6
Figure S3. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study.	7
Figure S4. A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.....	7

Table S1. Methodology characteristics among included trials.

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Primary outcome(s)	Findings
Abildgaard et al. 2016	Patients undergoing total shoulder arthroplasty and reverse total shoulder arthroplasty.	Patients younger than 50 years (5 shoulders), procedures related to an oncologic diagnosis (1 shoulder), and patients with incomplete preoperative or postoperative laboratory data (2 shoulders).	Perioperative blood loss and drain output.	Use of TXA perioperatively among patients undergoing primary shoulder arthroplasty can decrease perioperative blood loss, change in Hgb and Hct, and postoperative drain output.
Cunningham et al. 2021	Any patient undergoing primary anatomic or reverse shoulder replacement who consented to participate in the study.	Allergy to TXA, history of seizure, revision arthroplasty, refusal to undergo potential blood transfusion, and any known coagulopathy or preoperative use of anticoagulant agents.	Preoperative hemoglobin (Hb) and hematocrit levels.	A single dose of 2 g of intravenous TXA decreases blood loss and drain tube output in primary anatomic and reverse arthroplasty of the shoulder. No differences were detected in the occurrence of complications, need for transfusion, pain score, or length of hospital stay. With the mounting evidence now available, patients undergoing elective primary shoulder arthroplasty should be given intravenous TXA to decrease perioperative blood loss.
Cvetanovich et al. 2018	Patients undergoing a unilateral primary anatomic or reverse total shoulder arthroplasty.	Allergy to TXA, acquired disturbances of color vision, preoperative use of anticoagulant therapy within 5 days of surgery, history of arterial or venous thromboembolic disease (including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, stroke, transient ischemic attack), ongoing pregnancy or breast-feeding, recent myocardial infarction	Postoperative blood loss based on a formula accounting for initial patient hemoglobin, the lowest postoperative hemoglobin, and patient blood volume approximated based on patient sex, height, and weight.	Intravenous TXA reduced blood loss after primary total shoulder arthroplasty compared with placebo.

Friedman et al. 2016	Patients undergoing primary total shoulder arthroplasty.	(within 6 months before surgery), cardiac stent placement, renal impairment, hemophilia, refusal of blood products, revision TSA, TSA performed for the indications of acute proximal humeral fracture, or prior open shoulder surgery, including failed. Patients required revision.	The effects of intravenous TXA on blood loss and patient outcomes after total shoulder arthroplasty.	TXA 20 mg/kg intravenously given just before primary anatomic and reverse TSA results in statistically significant reductions in blood loss. Patients spent 21% less time in the recovery room and had a 16% shorter hospitalization, resulting in financial savings for the hospital.
Garcia et al. 2021	Patients with more than 18 years of age and with the following indications for surgery: cuff tear arthropathy, proximal humeral fractures, chronic instability, primary osteoarthritis, and failures of previous prosthesis.	Patients with known allergy to TXA, thromboembolic event in the previous year and refusal to be transfused, to perform regional anesthesia or give written informed consent	Blood loss.	TXA use significantly decreased blood loss measured by drain output and Hb drop in TSA under regional anesthesia.
Gillespie et al. 2015	Participants underwent primary TSA or reverse total shoulder arthroplasty.	Revision surgery, history of cardiac disease, liver disease, renal disease, preoperative hemoglobin level <11.5 g/dL or hematocrit <35%, severe joint deformity, history of joint infection, history of bleeding or metabolic disorder, history of peripheral vascular disease,	Postoperative blood loss.	In this cohort of patients, those treated with TXA experienced a significantly lower amount of postoperative blood loss and a significantly smaller change in hemoglobin level compared with those treated with placebo. Further work is required to determine the effectiveness and clinical significance of TXA in reducing transfusion requirements in shoulder arthroplasty and,

Hurley et al. 2020	All patients scheduled to undergo the Latarjet procedure for anterior shoulder instability	history of prior deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), any patient unwilling to accept a blood transfusion, and any patient with a documented allergy to TXA	Refusal to participate in the study, revision shoulder stabilization, known allergy to TXA, anti-coagulative medication, history of arterial or venous thromboembolic events, coagulopathy, hematologic disorders, or history of seizures.	(1) intraoperative blood loss, (2) postoperative blood loss (via drain output), (3) postoperative swelling/hematoma formation, (4) visual analog scale (VAS) score, and (5) postoperative opioid use.	Our study found that TXA significantly reduced postoperative blood loss, painful postoperative swelling, and hematoma formation and subsequently reduced postoperative pain and opioid use following the Latarjet procedure.	more specifically, shoulder arthroplasty performed for complicated patients or for trauma and fracture patients.
Kim et al. 2017	Participants underwent primary TSA or primary reverse total shoulder arthroplasty.	RTSAs for cuff tear arthropathy were selected to remove confounders, and, thus, revision and tumor reconstruction cases, sequelae after septic arthritis, and fracture sequelae		Peri-operative blood loss via an intra-articular drain.	The use of a single intravenous dose of TXA immediately prior to RTSA reduces hematologic deterioration postoperatively and the amount of Hemovac drainage. TXA could avoid unnecessary transfusion and its associated medical side effects and cost.	
Pauzenberger et al. 2017	All patients scheduled to undergo either primary TSA or reverse total shoulder arthroplasty.	refusal to participate in the study, revision surgery, indication for hemiarthroplasty, known allergy to TXA, anticoagulative medication, severe comorbidities, history of arterial or venous thromboembolic		Peri-operative blood loss via an intra-articular drain	Intravenous administration of TXA successfully reduced mean peri-operative blood drainage, total estimated blood loss, pain during the first post-operative days, and haematoma formation in total shoulder arthroplasty.	

<p>Vara et al. 2018</p>	<p>Patients undergoing primary reverse total shoulder arthroplasty.</p>	<p>events, haematological disorders, retinopathy, refusal to receive blood transfusion, pregnancy, or breastfeeding. minors, acute proximal humeral fracture, concomitant procedures (eg, latissimus dorsi tendon transfer), known allergy to TXA, preoperative anemia (Hb <11 g/dL in women, Hb <12 g/dL in men), refusal of blood products, coagulopathy (thrombophilia, platelet count <150,000 mm³, international normalized ratio >1.4, partial thromboplastin time >1.4 times normal), history of thromboembolic event, major comorbidities (severe pulmonary disease, coronary artery disease, previous myocardial infarction, renal failure), or refusal to give written consent</p>	<p>Intraoperative blood loss.</p>	<p>Patients undergoing primary RTSA, TXA was effective in reducing total drain output, total Hb loss, and total blood loss compared with a placebo control.</p>
-----------------------------	---	--	-----------------------------------	---

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Cunningham 2021	+	+	+	+	+	+
Cvetanovich 2018	-	-	+	+	+	+
Garcia 2021	+	+	-	+	+	+
Gillespie 2015	+	+	-	-	+	+
Hurley 2020	+	+	+	-	+	+
Pauzenberger 2017	+	+	-	+	+	+
Vara 2017	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figure S1. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study.

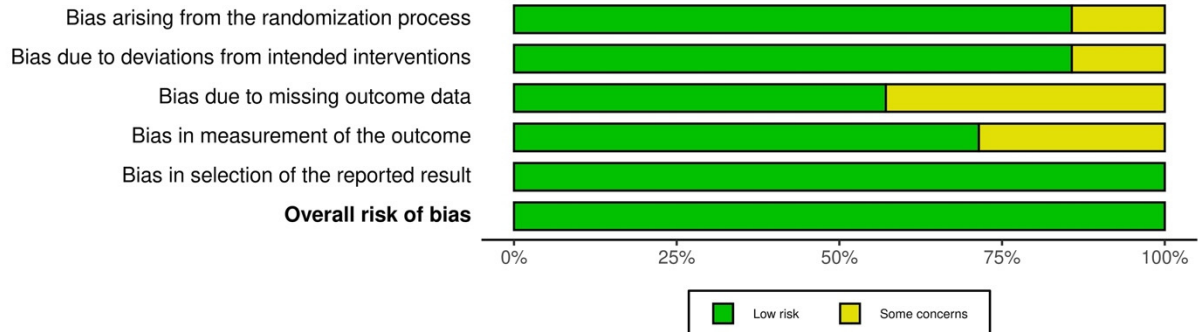


Figure S2. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item.

		Risk of bias domains							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Study	Abildgaard 2016	+	+	+	+	+	-	+	+
	Friedman 2016	+	+	+	+	+	-	-	+
	Kim 2017	+	+	+	+	+	-	-	+

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Moderate
+ Low

Figure S3. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study.

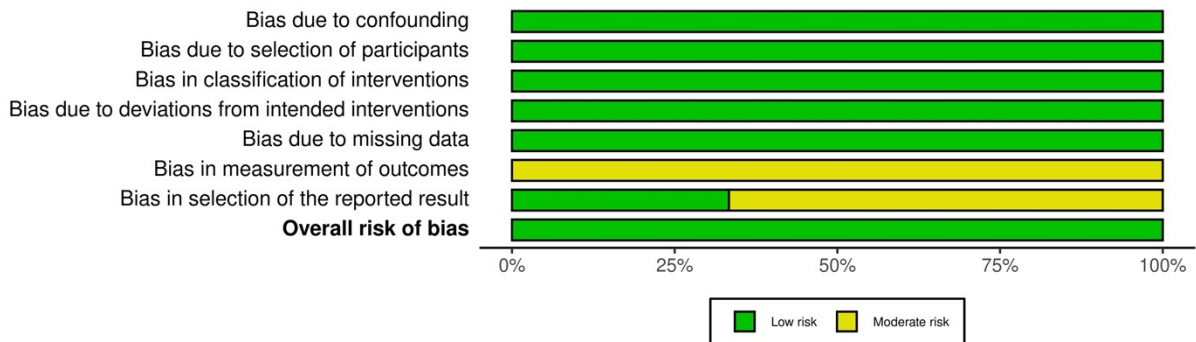











Figure S4. A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.

Jaroslaw Pecold^{1, 2}, Maciej Krupowies^{1, 2}, Michal Pruc^{2, 3}, Marcin Tomaszewski²,
 Lukasz Szarpak^{2, 4}, Damian Swieczkowski^{2, 5}, Maciej Koselak⁶, Nicola Luigi Bragazzi⁷,
 Mahdi Al-Jeabory^{1, 2}

¹Department of Trauma and Orthopedic Surgery, City Hospital of Ruda Slaska, Ruda Slaska, Poland

²Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland

³Department of Public Health, International European University, Kyiv, Ukraine

⁴Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

⁵Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

⁶Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warsaw, Poland

⁷Department of Mathematics and Statistics, Laboratory for Industrial and Applied Mathematics (LIAM), York University, Toronto, Canada

The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study

Corresponding author:

Lukasz Szarpak
 Department of Clinical Research
 and Development,
 LUXMED Group, Warsaw, Poland
 Postępu 21C St.,
 02-676 Warszawa
 e-mail: lukasz.szarpak@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to determine the efficacy of intravenous tranexamic acid (TXA) in change in hemoglobin levels and need of red blood cell (RBC) transfusion following total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA) when compared with non-tranexamic acid treatment.

Material and methods: We retrospectively reviewed 33 hips and 44 knees between January 2023 and December 2023. Outcome measures were hemoglobin drop (among postoperative first day), need of RBC transfusion, number of RBC units, hemoglobin levels among preoperative, and postoperative 1, 2, and 5 day.

Results: Among THA patients, use of TXA compared to the non-TXA group was associated with a reduced need for RBC transfusion (12.5% vs. 32.0%; $p = 0.496$). Drop in hemoglobin levels within the first postoperative day was significantly greater in the non-TXA group (2.4 ± 1.12) compared to the TXA group (1.48 ± 0.53 ; $p = 0.032$). Among TKA patients, drop in hemoglobin levels on the first postoperative day was significantly smaller in the TXA group (1.05) than in the non-TXA group (2.31), with a significant p -value of < 0.001 , with the need of RBC transfusion at 20% vs. 83.3%, respectively ($p < 0.001$).

Conclusion: Our study supports the use of TXA as an effective measure to reduce the need for RBC transfusion in patients undergoing THA and TKA. The findings suggest that TXA may contribute to better postoperative outcomes by maintaining higher hemoglobin levels and reducing the need for transfusion.

Keywords: intravenous tranexamic acid; total hip arthroplasty; total knee arthroplasty; blood loss

Med Res J 2024; 9 (2): 1–7

Medical Research Journal 2024;
 Volume 9, Number 2, 1–7
 DOI: 10.5603/mrj.99367
 Copyright © 2024 Via Medica
 ISSN 2451-2591
 e-ISSN 2451-4101

Introduction

The use of lower limb total joint arthroplasty has seen a notable rise in popularity owing to its efficacy in managing advanced joint ailments. There has been a significant increase in the number of patients receiving total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA) in recent years. Approximately 500 million individuals worldwide were affected by osteoarthritis in 2017, according to estimates [1]. Osteoarthritis is a prevalent

degenerative joint condition that mostly affects those over the age 65 and above, reaching a rate of up to 50% [2]. Osteoarthritis is a significant cause for visits to family physicians and is responsible for over 50% of all prescriptions for nonsteroidal anti-inflammatory drugs [3]. The presence of arthritis in the knee and hip joints may significantly hinder activities such as walking, ascending stairs, and performing self-care tasks. Osteoarthritis, particularly in the hip and knee, has a significant impact on an individual's physical, emotional, and social

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

well-being [4]. The rising longevity of people is related to the growing occurrence of osteoarthritis [5]. Ensuring optimal care for osteoarthritis is crucial for improving the quality of life of middle-aged and older adults. Both THA and TKA have shown substantial effectiveness in reducing pain and enhancing functional rehabilitation in persons with severe knee and hip problems. However, the study of managing postoperative complications after THA and TKA has been a significant area of research in recent years.

Multiple studies have shown a correlation between significant blood loss and the use of transfusions in the perioperative period, leading to the future occurrence of complications following surgery [6–9]. An extensive retrospective analysis of more than 1,013,024 patients in the United States revealed a decrease in the transfusion rate for both first and subsequent total hip and knee replacement procedures between 2010 and 2015 [10]. Blood transfusions not only heighten the likelihood of an immunological reaction and transfer of diseases but also increase the likelihood of difficulties before and after surgery, as well as the expenses linked to hospitalization. Prior research has shown that the use of allogeneic blood transfusion, which involves using blood from a different donor, might lead to notable negative consequences. These complications include infection at the surgical site and adjacent artificial joints, deep vein thrombosis after surgery, as well as increased risks of illness and death after surgery [11–13]. Elderly adults, especially females, who have additional health conditions such as blood clotting disorders, a higher American Society of Anesthesiologists (ASA) grade, lower levels of preoperative hemoglobin, and greater postoperative drainage volume, are more likely to need a blood transfusion after orthopedic surgeries [14–16]. Enhanced implementation of patient blood management strategies and the use of tranexamic acid (TXA) may substantially reduce the need for blood transfusion. TXA is a synthetic chemical synthesized from amino acids that inhibits the degradation of blood clots by temporarily blocking the site where lysine attaches to the fibrinogen molecule. This hindrance impedes the transformation of fibrinogen into fibrinolytic enzymes — fibrinolysis [17]. The decay rate of TXA in the joint fluid is around 3 hours [18]. Several studies have shown the effectiveness and safety of intravenous TXA in the treatment of TKA and THA; however, it has not yet been widely adopted as the standard practice.

The purpose of this study was to determine the efficacy of intravenous TXA in change in hemoglobin (Hgb) levels and need of red blood cell (RBC) transfusion following THA and TKA when compared with non-TXA treatment.

Material and methods

A retrospective study was conducted at Department of Trauma and Orthopedic Surgery in City Hospital of Ruda Slaska (Poland). Individuals aged 18 years or older were included in evaluation for the study if they had received only IV (intravenous) TXA ordered by a single surgeon who performed their THA or TKA from January 2023 to December 2023. Approval for the study was granted by the Institutional Review Board of Polish Society of Disaster Medicine (Decision No. 03.12.2023. IRB). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. A total of 77 patients with degenerative changes of the knee or hip who underwent THA or TKA between January 2023 and December 2023 were enrolled in this retrospective study. Only patients with complete dataset and a minimum 24-hour hospital stay were included. Patients who were aged under 18 years, with allergy to tranexamic acid, preoperative renal or hepatic dysfunction, known bleeding disorders or preoperative coagulation anomalies, anticoagulant or aspirin-like medication and long acting NSAID medication. Short acting NSAID's were discontinued at least 24 hours before surgery.

Data were collected from electronic medical records. Patients' charts were screened for demographics (age, sex), patient comorbidities, whether TXA was received and route of administration, type of surgery, Hgb values at baseline and following surgery (postoperative day 1, 3 and 5), RBC transfusions, and units of RBCs transfused.

Tranexamic acid, when administered, was given intravenously maximum 1g dose within one hour prior to incision. Contraindications for the use of TXA were prior history of transient ischemic attack (TIA) or stroke, or history of cardiac or vascular stents or thrombosis. No patient received topical or oral TXA.

The primary outcome was to evaluate the change in Hgb levels from preoperative TKA or THA to first measured postoperative Hgb within 24 hours. Secondary outcomes were the proportion of patients who underwent RBC transfusion during hospitalization and number of RBC units transfused during hospitalization.

Statistical analysis

Demographic data were compared between patients who received TXA and those who did not. The normality of data distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed continuous data are expressed as mean \pm SD (standard deviation) and were compared using Student's t test. Non-normally distributed

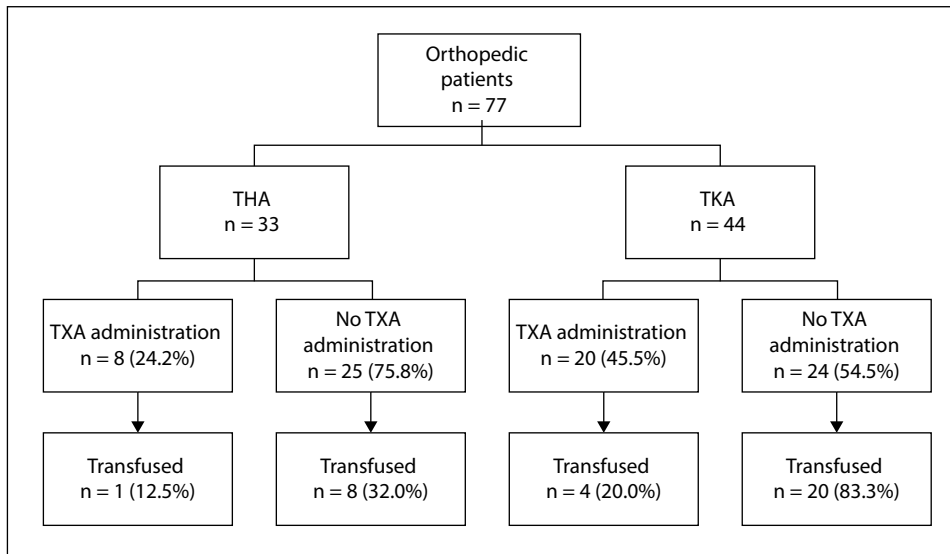


Figure 1. Transfusion rates by surgery type and TXA administration

continuous data are presented as mean (SD) and were compared using the Mann–Whitney U test. Categorical data are expressed as frequencies and percentages and were compared using the Pearson chi-square test or Fisher's exact test. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify factors associated with perioperative blood transfusion. A stepwise logistic model was used to determine the best-fit multivariate model. All statistical analyses were performed using Stata software version 18 (StataCorp, College Station, TX, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$ (two-sided).

Results

Overall, 33 patients were undergoing THA and 44 patients underwent TKA surgery (Fig. 1).

Total hip arthroplasty

Detailed distribution of patient demographics and characteristics is presented in Table 1. Comparison of demographic and clinical parameters between the TXA group ($n = 8$) and the non-TXA group ($n = 25$) revealed no significant differences in sex distribution, mean age, or the presence of comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease, thrombosis, obesity, lung disease, hypercholesterolemia, or cardiac arrhythmia, with all p -values above 0.05.

The proportion of patients requiring RBC transfusion during hospital stay was 12.5% (1 patient) in the TXA group compared to 32.0% (8 patients) in the

non-TXA group, which was not statistically significant ($p = 0.496$). The mean number of RBC units received in transfused patients was similar between the groups, with 2.0 ± 0.1 in the TXA group and 2.25 ± 1.23 in the non-TXA group ($p = 0.278$).

The analysis of RBC units transfused during hospitalization showed that 87.5% of the TXA group did not receive any transfusion compared to 68.0% of the non-TXA group, which was not statistically significant ($p = 0.394$). No patients in either group received 1 or 3 units of blood, with p -values of 1.0. A comparison of those who received 2 units showed no significant difference between groups (12.5% in the TXA group vs. 28.0% in the non-TXA group, $p = 0.643$). One patient in the non-TXA group received 4 units of RBC, but this was also not statistically significant ($p = 1.0$).

Mean hemoglobin levels preoperatively and on postoperative day 1 and day 2 showed no significant differences between the TXA and non-TXA groups (Fig. 2). However, the drop in hemoglobin levels within the first postoperative day was significantly greater in the non-TXA group (2.4 ± 1.12) compared to the TXA group (1.48 ± 0.53), with a p -value of 0.032. On postoperative day 5, the mean hemoglobin level was lower in the TXA group (9.63 ± 1.19) compared to the non-TXA group (10.4 ± 1.19), but this difference was not statistically significant ($p = 0.109$).

Total knee arthroplasty

The assessment of the characteristics and clinical outcomes between the TXA group ($n = 20$) and the non-TXA group ($n = 24$) indicated no significant difference in

Table 1. Baseline characteristics of THA patients

Parameter	TXA group (n = 8)	Non-TXA group (n = 25)	p-value
Sex, n (%)			
Male	6 (75.0%)	15 (60.0%)	0.443
Age (years), mean (SD)	68.88 ± 8.12	68.04 ± 10.01	0.613
Comorbidities, n(%)			
Hypertension	5 (62.5%)	20 (80.0%)	0.315
Diabetes mellitus	4 (50.0%)	8 (32.0%)	0.420
Ischemic heart disease	0 (0.0%)	4 (16.0%)	0.550
Thrombosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
Obesity	0 (0.0%)	3 (12.0%)	0.560
Lung disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
Hypercholesterolemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
Cardiac arrhythmia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
RBC transfusion during hospital stay (or to day 30), n (%)	1 (12.5%)	8 (32.0%)	0.496
RBC units received in transfused patients, mean (SD)	2.0 ± 0.1	2.25 ± 1.23	0.278
RBC units transfused during hospitalization, n (%)			
0	7 (87.5%)	17 (68.0%)	0.394
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
2	1 (12.5%)	7 (28.0%)	0.643
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
4	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1.0
Hemoglobin, g/dL, mean (SD)			
Hemoglobin preop.	13.44 ± 1.13	13.84 ± 1.13	0.344
Hemoglobin postop. Day 1	11.96 ± 1.44	11.44 ± 1.44	0.355
Delta 1 day	1.48 (0.53)	2.4 (1.12)	0.032
Hemoglobin postop. Day 2	10.86 ± 1.39	10.54 ± 1.39	0.501
Hemoglobin postop. Day 5	9.63 ± 1.19	10.4 ± 1.19	0.109

SD — standard deviation; RBC — red blood cells; TXA — tranexamic acid

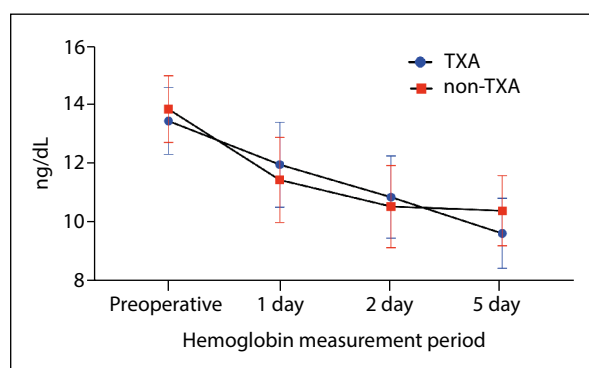


Figure 2. Comparison of the preoperative, postoperative day, second and fifth postoperative day hemoglobin levels after total hip arthroplasty

gender distribution, with males comprising 20.0% and 25.0% of the respective groups ($p = 0.694$; Table 2). Age comparison revealed no considerable difference, with mean ages being 69.3 years for the TXA group and 71.42 years for the non-TXA group ($p = 0.198$). When evaluating comorbid conditions, the incidence of hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease, thrombosis, obesity, lung disease, hypercholesterolemia, and cardiac arrhythmia showed no statistical discrepancy between the two groups, with p-values ranging from 0.054 to 1.0.

A notable finding was the requirement for RBC transfusion during the hospital stay, with the TXA group having a significantly lower percentage (20.0%)

Table 2. Baseline characteristics of TKA patients

Parameter	TXA group (n = 20)	Non-TXA group (n = 24)	p-value
Sex, n (%)			
Male	4 (20.0%)	6 (25.0%)	0.694
Age (years), mean (SD)	69.3 ± 7.2	71.42 ± 7.2	0.198
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	12 (60.0%)	16 (66.7%)	0.084
Diabetes mellitus	3 (15.0%)	7 (29.2%)	0.054
Ischemic heart disease	1 (5.0%)	1 (4.2%)	1.0
Thrombosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.0
Obesity	2 (10.0%)	1 (4.2%)	0.848
Lung disease	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0.101
Hypercholesterolemia	3 (15.0%)	5 (20.8%)	0.617
Cardiac arrhythmia	3 (15.0%)	2 (8.3%)	0.810
RBC transfusion during hospital stay (or to day 30), n(%)	4 (20.0%)	20 (83.3%)	< 0.001
Mean number of RBC units received in transfused patients, mean (SD)	2.25 ± 0.78	2.15 ± 0.68	< 0.001
RBC units transfused during hospitalization, n (%)			
0 units	16 (80.0%)	4 (16.7%)	< 0.001
1 unit	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1.0
2 units	3 (15.0%)	17 (70.8%)	< 0.001
3 units	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0.455
4 units	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0.493
Hemoglobin, g/dL, mean (SD)			
Hemoglobin preop.	13.44 ± 1.15	13.33 ± 1.13	0.524
Hemoglobin postop. Day 1	12.39 ± 1.31	11.52 ± 1.29	< 0.001
Delta 1 day	1.05 (0.74)	2.31 (0.92)	< 0.001
Hemoglobin postop. Day 2	11.22 ± 1.28	10.33 ± 1.27	< 0.001
Hemoglobin postop. Day 5	10.21 ± 1.17	9.85 ± 1.16	0.053

SD — standard deviation; RBC — red blood cells; TXA — tranexamic acid

compared to the non-TXA group (83.3%), which was highly significant ($p < 0.001$). Furthermore, the average number of RBC units received by those who were transfused was not significantly different between the groups ($p < 0.001$).

In-depth analysis of the RBC units transfused revealed that 80.0% of the TXA group did not need any transfusion compared to only 16.7% in the non-TXA group, showing a significant difference ($p < 0.001$). For patients who received two units of blood, there was a stark contrast with 15.0% in the TXA group against 70.8% in the non-TXA group ($p < 0.001$). There was no statistical significance in the comparison of 3 and 4 units transfused across the groups ($p = 0.455$ and $p = 0.493$, respectively).

Hemoglobin levels prior to surgery were comparable between both groups ($p = 0.524$; Fig. 3). However, the drop in hemoglobin levels on the first postoperative day was significantly smaller in the TXA group (1.05) than in the non-TXA group (2.31), with a significant p-value of < 0.001 . Hemoglobin levels on the second postoperative day and fifth postoperative day also demonstrated a significant difference ($p < 0.001$ and $p = 0.053$, respectively), with the TXA group maintaining higher levels.

Discussion

The utilization of TXA in THA and TKA has been the subject of extensive research due to its potential

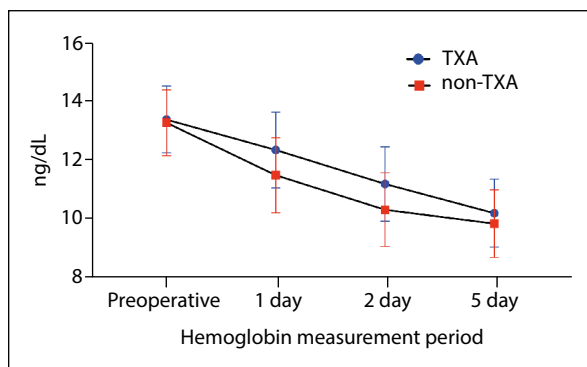


Figure 3. Comparison of the preoperative, postoperative day, second and fifth postoperative day hemoglobin levels after total knee arthroplasty

to reduce perioperative blood loss and the need for transfusion. Our study’s findings contribute to the growing body of evidence supporting the efficacy of TXA in this context.

The mechanism of action of TXA is highly specific to the preservation of the clotting matrix, making it an invaluable agent in surgeries where blood conservation is critical [19]. Unlike other antifibrinolytic agents, TXA does not have a prothrombotic effect, meaning it does not increase the risk of developing blood clots that can lead to conditions such as deep vein thrombosis or pulmonary embolism [20]. This specificity allows TXA to be used in a controlled manner, targeting the fibrinolytic pathway without tipping the balance towards excessive clot formation [21].

In the context of surgical procedures, especially those with a high risk of bleeding such as THA and TKA, the administration of TXA can be a crucial intervention [22, 23]. By maintaining clot integrity during and after surgery, TXA reduces the need for blood transfusions, which are associated with risks and additional costs. Allogeneic blood transfusion is known to increase the risk of surgical site infection, as well as other long-term hospitalization and death consequences. Numerous studies have shown that the use of TXA in TKA, THA and other forms of surgery is not only a successful means of reducing total blood loss but also healthcare expenses while maintaining patient safety [24–26]. The pharmacological action of TXA, therefore, makes it a targeted and effective means to manage hemostasis in clinical practice.

The observed reduction in the incidence of RBC transfusion in patients receiving TXA aligns with the body of research indicating TXA’s efficacy in minimizing perioperative blood loss [27, 28]. Such reductions have been noted not only in elective orthopedic surgeries

but also in cases of trauma and significant hemorrhage [29, 30], highlighting TXA’s broad applicability. In our analysis, we observed that the TXA group had a significantly lower incidence of RBC transfusion during hospital stay compared to the non-TXA group. This is consistent with previous studies that have shown TXA to reduce bleeding during and after orthopedic surgeries. Notably, the average number of RBC units required by patients who did receive a transfusion did not differ significantly between the groups, suggesting that while TXA may reduce the likelihood of needing a transfusion, it may not influence the quantity of blood required once transfusion is deemed necessary.

A critical observation was the significant difference in the delta of hemoglobin levels from preoperative to postoperative Day 1, with the TXA group experiencing a smaller decrease. This suggests that TXA not only reduces the risk of transfusion but also mitigates the drop in hemoglobin levels, which is an important consideration for patient recovery and postoperative outcomes.

There are several limitations to this study. A limitation of the study is its single-center retrospective nature, as well as the lack of data on blood loss parameters during the procedure. Our sample size was small, and the results may have been biased. A larger randomized prospective trial is required to further improve the relevant experiments to determine the efficacy and safety of TXA in the perioperative period of THA and TKA.

Conclusion

In conclusion, our study supports the use of TXA as an effective measure to reduce the need for RBC transfusion in patients undergoing THA and TKA. The findings suggest that TXA may contribute to better postoperative outcomes by maintaining higher hemoglobin levels and reducing the need for transfusion, which can also be beneficial from an economic standpoint given the costs associated with blood products and transfusion-related complications. Future prospective studies with larger sample sizes and diverse patient populations are warranted to confirm these results and to explore the optimal dosing and timing of TXA administration in the context of orthopedic surgery.

Article information

Author contributions: *Conceptualization, J.P.; methodology, J.P. and M.A.-J.; software, N.L.B.; validation, J.P., M.A.-J. and L.S.; formal analysis, J.P.;*

investigation, J.P., M.K. and M.A.-J.; resources, J.P., M.K. and M.A.-J.; data curation J.P.; writing-original draft preparation, J.P. and L.S.; writing-review and editing, J.P., M.P., M.P., M.T., L.S., D.S., M.K., N.L.B., and M.A.-J.; visualization, J.P.; supervision, M.A.-J. and L.S.; project administration, J.P.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.
Institutional review board statement: Not applicable.

Informed consent statement: Not applicable.

Data availability statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (M.A.-J.).









Acknowledgments: The study was supported by the ERC Research Net, the World Academic Council of Emergency Medicine (WACEM) and by the Polish Society of Disaster Medicine.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–1858, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7), indexed in Pubmed: [30496104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/).
- Hartley A, Gregson CL, Paternoster L, et al. Osteoarthritis: insights offered by the study of bone mass genetics. *Curr Osteoporos Rep*. 2021; 19(2): 115–122, doi: [10.1007/s11914-021-00655-1](https://doi.org/10.1007/s11914-021-00655-1), indexed in Pubmed: [33538965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538965/).
- Li L. British Columbia Osteoarthritis survey. BC: & Yukon Division, Arthritis Research Centre of Canada 2008.
- Lee Y, Lee SH, Lim SM, et al. Mental health and quality of life of patients with osteoarthritis pain: The sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2013–2015). *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242077, doi: [10.1371/journal.pone.0242077](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242077), indexed in Pubmed: [33180888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180888/).
- Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022; 30(2): 196–206, doi: [10.1016/j.joca.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003), indexed in Pubmed: [34695571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695571/).
- Pecold J, Al-Jeabory M, Krupowies M, et al. Tranexamic acid for shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 11(1): 48, doi: [10.3390/jcm11010048](https://doi.org/10.3390/jcm11010048), indexed in Pubmed: [35011788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011788/).
- Pecold J, Al-Jeabory M, Pruc M, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Disaster and Emergency Medicine Journal*. 2022; 7(2): 114–123, doi: [10.5603/demj.a2022.0018](https://doi.org/10.5603/demj.a2022.0018).
- Al-Jeabory M, Gasecka A, Wiczorek W, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021; 49: 404–405, doi: [10.1016/j.ajem.2021.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.009), indexed in Pubmed: [33722435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722435/).
- Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in emergency trauma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(5)–1030, doi: [10.3390/jcm10051030](https://doi.org/10.3390/jcm10051030), indexed in Pubmed: [33802254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802254/).
- Kimball CC, Nichols CI, Vose JG, et al. The payer and patient cost burden of open breast conserving procedures following percutaneous breast biopsy. *Breast Cancer (Auckl)*. 2018; 4(12): 1178223418777766–3137, doi: [10.1177/1178223418777766](https://doi.org/10.1177/1178223418777766), indexed in Pubmed: [29887731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29887731/).
- Zhao H, Deng YQ, Hong WX, et al. Complete genome sequence of dengue virus serotype 2 Cosmopolitan genotype strain in Guangdong, China. *J Virol*. 2012; 86(24): 13808–13809, doi: [10.1128/JVI.02562-12](https://doi.org/10.1128/JVI.02562-12), indexed in Pubmed: [23166230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23166230/).
- Hart A, Khalil J, Carli A, et al. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty: incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg*. 2014; 96(23): 1945–1951, doi: [10.2106/jbjs.n.00077](https://doi.org/10.2106/jbjs.n.00077), indexed in Pubmed: [25471908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25471908/).
- Blanco JF, Díaz A, Melchor FR, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020; 140(2): 239–245, doi: [10.1007/s00402-019-03304-6](https://doi.org/10.1007/s00402-019-03304-6), indexed in Pubmed: [31707484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707484/).
- Gylvin SH, Jørgensen CC, Fink-Jansen A, et al. Psychiatric disease as a risk factor in fast-track hip and knee replacement. *Acta Orthop*. 2016; 87(5): 439–443, doi: [10.3109/17453674.2016.1151292](https://doi.org/10.3109/17453674.2016.1151292), indexed in Pubmed: [26900724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900724/).
- Robinson J, Shin JI, Dowdell JE, et al. Impact of gender on 30-day complications after primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32(8): 2370–2374, doi: [10.1016/j.arth.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.03.001), indexed in Pubmed: [28366312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366312/).
- Suh YS, Choi HS, Lee JS, et al. Transfusion trends of knee arthroplasty in Korea: A Nationwide Study Using the Korean National Health Insurance Service Sample Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(10): 5982, doi: [10.3390/ijerph19105982](https://doi.org/10.3390/ijerph19105982), indexed in Pubmed: [35627518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35627518/).
- Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, et al. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019; 30(1): 1–10, doi: [10.1097/MBC.0000000000000789](https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000789), indexed in Pubmed: [30585835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585835/).
- Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976; 47(5): 486–488, doi: [10.3109/17453677608988725](https://doi.org/10.3109/17453677608988725), indexed in Pubmed: [998182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/998182/).
- Ng W, Jerath A, Wąsowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015; 47(4): 339–350, doi: [10.5603/AIT.a2015.0011](https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0011), indexed in Pubmed: [25797505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797505/).
- Colomina MJ, Contreras L, Guilbert P, et al. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol*. 2022; 72(6): 795–812, doi: [10.1016/j.bjane.2021.08.022](https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.022), indexed in Pubmed: [34626756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626756/).
- Murao S, Nakata H, Yamakawa K. Safety of tranexamic acid in thrombotic adverse events and seizure in patients with haemorrhage: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10(6): e036020, doi: [10.1136/bmjopen-2019-036020](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036020), indexed in Pubmed: [32571860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571860/).
- Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015; 70 Suppl 1(1): 50–3–e18, doi: [10.1111/anae.12910](https://doi.org/10.1111/anae.12910), indexed in Pubmed: [25440395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440395/).
- Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(1): 97–107, doi: [10.1345/aph.1Q383](https://doi.org/10.1345/aph.1Q383), indexed in Pubmed: [22202494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22202494/).
- Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, et al. Tranexamic acid prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(48): 824–830, doi: [10.3238/arztebl.2017.0824](https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0824), indexed in Pubmed: [29249226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249226/).
- Riaz O, Aqil A, Asmar S, et al. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. *J Orthop Traumatol*. 2019; 20(1): 28, doi: [10.1186/s10195-019-0534-2](https://doi.org/10.1186/s10195-019-0534-2), indexed in Pubmed: [31321578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321578/).
- Sun Qi, Li J, Chen J, et al. Comparison of intravenous, topical or combined routes of tranexamic acid administration in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e024350, doi: [10.1136/bmjopen-2018-024350](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024350), indexed in Pubmed: [30696680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696680/).
- Montroy J, Hutton B, Moodley P, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018; 19: S0887–7963, doi: [10.1016/j.tmr.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29567052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567052/).
- Haratin A, Shelby T, Hasan LK, et al. Utilization of tranexamic acid in surgical orthopaedic practice: indications and current considerations. *Orthop Res Rev*. 2021; 13: 187–199, doi: [10.2147/ORR.S321881](https://doi.org/10.2147/ORR.S321881), indexed in Pubmed: [34703327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34703327/).
- Mitra B, Bernard SA, McArthur CJ, et al. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma. *N Engl J Med*. 2023; 389(2): 127–136, doi: [10.1056/NEJMoa2215457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215457), indexed in Pubmed: [37314244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37314244/).
- Ramirez RJ, Spinella PC, Bochicchio GV. Tranexamic Acid Update in Trauma. *Crit Care Clin*. 2017; 33(1): 85–99, doi: [10.1016/j.ccc.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.004), indexed in Pubmed: [27894501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894501/).

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF INTRAVENOUS AND TOPICAL TRANEXAMIC ACID IN REDUCING BLOOD LOSS IN KNEE ARTHROPLASTY

Jaroslaw Pecold^{1,2} , Mahdi Al-Jeabory^{1,2} , Michal Matuszewski³ , Michal Pruc² ,
Anatoliy Maslyukov⁴ , Maciej Krupowies¹, Ewa Manka⁵ ,
Jacek Smereka^{2,6} , Lukasz Szarpak^{2,7,8} 

¹Department of Trauma and Orthopedic Surgery, Ruda Slaska City Hospital, Ruda Slaska, Poland

²Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, Pecice Male, Poland

³Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy at the Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland

⁴Department of Biomedical Sciences, Odessa International Medical University, Odessa, Ukraine

⁵Department of Internal Medicine, Angiology and Physical Medicine in Bytom, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Zabrze, Poland

⁶Laboratory for Experimental Medicine and Innovative Technologies; Department of Emergency Medical Service, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

⁷Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

⁸Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warsaw, Poland

ABSTRACT

INTRODUCTION: The purpose of this review and meta-analysis is to compare tranexamic acid (TXA) administration via the intravenous route (IV-TXA) and topical route (T-TXA), in reducing blood loss in knee arthroplasty.

MATERIAL AND METHODS: A systematic literature search was performed using Medline, EMBASE, Scopus and CENTRAL databases till December 20, 2021. Outcomes of interest included blood loss, hematocrit and hemoglobin drop, and adverse events.

RESULTS: A total of 3,363 patients ($n = 1,307$ in IV-TXA group; $n = 2,056$ in T-TXA group) from 23 studies were included. There was no statistically significantly difference between IV-TXA and T-TXA among to: total blood loss (874.8 ± 349.7 mL vs 844.9 ± 366.6 mL, respectively; SMD = 0.13; 95% CI: -9.37 to 85.32 ; $p = 0.15$), as well as transfusion needed (10.9% vs 15.4% respectively (RR = 0.79; 95% CI: 0.60 to 1.04; $p = 0.09$). Blood loss from the drain in IV-TXA and T-TXA varied and occurred 377.9 ± 191.9 vs 302.9 ± 182.6 mL for IV-TXA and T-TXA, respectively: (SMD = 0.52; 95% CI: 0.02 to 1.02; $p = 0.04$).

CONCLUSIONS: Our clinical findings support that TXA can effectively, safely, and decrease the number of transfusions without severe side effects in patients undergoing TKA. However, given the reports from individual single clinical trials of the superiority of T-TXA, further clinical trials and meta-analyses based on these findings are needed to standardize the approach to TXA use in patients undergoing knee arthroplasty.

KEY WORDS: arthroplasty; knee; replacement; tranexamic acid; intravenous; topical; systematic review; meta-analysis

Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166–175

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Michal Pruc, Polish Society of Disaster Medicine, PO Box. 78, 05-090 Raszyn, Poland

e-mail: m.pruc@ptmk.org

Received: 25.04.2022 Accepted: 23.05.2022 Early publication date: 28.06.2022

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

INTRODUCTION

Knee arthroplasty (KA) has become a routine orthopedic procedure with tranexamic acid (TXA) used to prevent excessive bleeding [1–5]. Knee arthroplasty may be associated with blood loss of up to 800–1800 mL, making allogeneic blood transfusion necessary with a 10% to 62% [6–8]. This may expose the patient to related complications such as cardiopulmonary embarrassment, disease transmission, immunological reaction, and postoperative infection [9, 10]. Observational studies have reported associations between red blood cell transfusion and increased postoperative morbidity and mortality [11, 12]. Tranexamic acid (TXA) is an anti-fibrinolytic that inhibits fibrin's plasmin-mediated degradation, routinely used in KA but has not yet become the standard of care [12–14]. The absolute contraindications of intravenous TXA are not evident, as well the dose-related effects of TXA on the coagulation system are not clear.

Moreover, the route of TXA application can vary; intravenously (IV-TXA), topically (T-TXA), or orally [13, 15, 16]. T-TXA is considered to be comparable to IV-TXA in reducing postoperative blood loss after primary KA [17]. Topical administration has the theoretical benefits of limiting systemic toxicity and the advantage of locally increased concentrations compared to IV-TXA. It has been investigated as a safe alternative, especially regarding the systemic adverse effects of intravenous TXA [18]. However, most of those studies collectively focus on KA and total hip arthroplasty (THA) [4, 19]. Meta-analyses investigating data from two different procedures fail to capture the differences between the two procedures, their extent, and any differences between the doses of TXA applied topically. Considerations regarding the optimal administration of TXA are still controversial due to the still unclear comparison of the benefits and risks of using TXA by different approaches [16, 20–22].

The purpose of this review and meta-analysis is to compare data from various studies comparing intravenous and topical administration of TXA, which may help guide decisions on the administration of TXA during KA.

MATERIAL AND METHODS

The current meta-analysis was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis statement [23] and the rec-

ommendations of Cochrane Collaboration. The study is a continuation of the authors' research on the effectiveness and safety of TXA in orthopedics [24].

Search strategy

To identify all the eligible studies of IV-TXA versus T-TXA in patients with knee arthroplasty, a literature search was performed on the following online databases: Medline, EMBASE, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CEN-TRAL) from database inception to December 20, 2021. The following keywords were used as search terms: "tranexamic acid" or "TXA" and "intravenous" or "topical" or "intraocular" and "knee arthroplasty".

Additionally, a manual search of the reference lists of studies and reviews on this topic was performed to identify additional eligible studies. To avoid double data counting, the one with the largest sample size was included when there were multiple publications from the same trial sample.

Eligibility criteria

Studies that were included in this meta-analysis had to fulfill the following PICOS criteria: (1) Participants: patients 18 years old or older requiring knee arthroplasty; (2) Intervention, tranexamic acid treatment administrated intravenously; (3) Comparison: tranexamic acid treatment administrated topically; (4) Outcomes: operative data and adverse events occurrence; (5) Study design: randomized controlled trials and retrospective trials comparing IV-TXA and T-TXA care for their effects in patients with knee arthroplasty. Animal studies, reviews, case reports, letters, conference or poster abstracts, or articles not containing original and not published in English were excluded.

Data extraction

From eligible studies, the following data were extracted into a predefined Microsoft Excel spreadsheet (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA): (1) study characteristic (*i.e.*, first author, year of publication, country, study design, inclusion and exclusion criteria, primary outcomes, findings); (2) participant characteristics (*i.e.*, number of participants, age, sex); (3) primary study outcomes (*i.e.*, blood volume loss, operative time, adverse events, hospital length of stay). Data extraction was performed independently by two authors (J.P. and M.P.). Potential disagreements were resolved by discussion with a third reviewer (L.S.).

Quality assessment

The quality of each study was independently evaluated by two authors (J.P. and M.A.-J.) using the RoB-2 tool (revised tool for risk of bias in randomized trials) was used to assess the quality of randomized studies [25], or the ROBINS-I tool (tool to determine the risk of bias in non-randomized studies of interventions) [26]. Any disagreements were resolved by discussion with a third author (M.A.-J.). The risk of bias assessments was visualized using the Robvis application [27].

Statistical analysis

As statistical analyses were performed using the Review Manager, version 5.4EN (RevMan; The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) and STATA statistical software, version 17EN (StataCorp LLC, TX, USA). The results for dichotomous outcomes were presented as odds ratios (ORs) or risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs). The standard mean differences (SMDs) with 95% CI were used for continuous outcomes. In case when the continuous outcomes were reported in a study as median, range, and inter-quartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [28].

We quantified heterogeneity in each analysis by the tau-squared and I-squared statistics. Heterogeneity was detected with the chi-squared test with $n - 1$ degree of freedom, which was expressed as I^2 . Values of $I^2 > 50\%$ and $> 75\%$ were considered to indicate moderate and significant heterogeneity among studies, respectively. A random-effects model was used to pool study results independently of the p-value for heterogeneity or I^2 [29]. All the p-values are two-sided, and a $p < 0.05$ was considered statistically significant [30].

To evaluate the potential for publication bias, we plotted values against associated standard errors [31] and used Begg's test to assess the symmetry of the resulting funnel plot [32]. We considered publication bias present when the p-value was < 0.1 in the asymmetry test. However, publication bias was not evaluated when a limited number of studies (< 10) were included in the analysis.

RESULTS

Study selection

Figure 1 depicts the flow diagram for the search process. Overall, the combined search identified

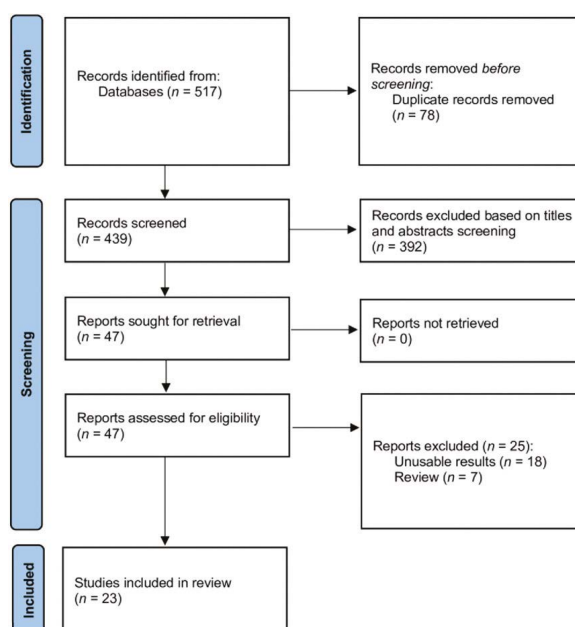


FIGURE 1. Database search and selection of studies according to PRISMA guidelines

517 articles, of which 470 were excluded (78 were duplicates, and 392 were excluded upon the title and abstract evaluation). The remaining 47 articles underwent full-text evaluation. Finally, 23 eligible articles were found and were included in the qualitative and quantitative analyses.

Twenty-three trials [8, 9, 13–16, 20–21, including 3,363 patients with knee arthroplasty (1,307 with IV-TXA and 2,056 with T-TXA application) were published between 2012 and 2019. Table 1 displays the baseline characteristics of patients who underwent Knee arthroplasty and were treated with IV-TXA or T-TXA. Twenty-one studies were designed as randomized controlled trials [8, 9, 13–16, 21, 33, 35–42, 44–48]. The risk of bias among included studies is assessed in Figures S1–S4 (see [Supplementary file](#)).

There was no statistically significant difference in patient baseline characteristics between IV-TXA and T-TXA (Tab. 2).

Blood loss from the drain was reported in nine studies and was 377.9 ± 191.9 vs 302.9 ± 182.6 mL for IV-TXA and T-TXA respectively: (SMD = 0.52; 95% CI: 0.02 to 1.02; $I^2 = 92\%$; $p = 0.04$; Figure 2).

Fifteen studies reported hemoglobin differences between pre-surgery and post-surgery periods. Pooled analysis of hemoglobin drops in IV-TXA and T-TXA was 2.4 ± 1.1 in each group (SMD = 0.42; 95% CI: -0.26 to 1.09; $I^2 = 98\%$; $p = 0.23$; Figure 4).

Table 1. Characteristics of included studies

Study	Country	Study design	Intravenous TXA group			Topical TXA group		
			No	Age	Sex, male	No	Age	Sex, male
Aguilera et al. 2015	Spain	RCT	50	72.49 ± 7.68	12 (24.0%)	50	72.53 ± 6.6	18 (36.0%)
Dronos et al. 2016	Greece	RCT	30	69.27 ± 7.21	6 (20.0%)	30	71.10 ± 6.32	6 (20.0%)
Hegde et al. 2013	India	PCS	30	66.57 ± 8.48	NS	30	65.48 ± 6.53	NS
Keyhani et al. 2016	Iran	RCT	40	68.4 ± 10.4	26 (65.0%)	40	67 ± 11.9	23 (57.5%)
Kyriakopoulos et al. 2019	Greece	RCT	41	69.73 ± 6.87	NS	42	70.74 ± 6.55	NS
Lacko et al. 2017	Slovakia	RCT	30	68.4 ± 7.2	12 (40.0%)	30	67.5 ± 7.7	13 (43.3%)
Laorueangthana et al. 2019	Thailand	RCT	76	64.01 ± 7.68	14 (18.4%)	75	64.81 ± 8.06	12 (16.0%)
López-Hualda et al. 2012	Spain	RCT	30	73.1 ± 7.3	24 (80.0%)	30	72.9 ± 7.1	19 (63.3%)
Maniar et al. 2012	India	RCT	40	67.3 ± 9.1	10 (25.0%)	40	67.4 ± 7.9	6 (15.0%)
Mehta et al. 2018	India	RCT	100	62.86 ± 6.08	41 (41.0%)	100	61.85 ± 4.81	44 (44.0%)
Oztas et al. 2015	Turkey	RCT	30	68.56 ± 5.38	5 (16.7%)	30	67.06 ± 6.54	4 (13.3%)
Pitta et al. 2015	USA	RS	202	65.3 ± 10.6	61 (30.2%)	201	65.8 ± 10.9	68 (33.8%)
Sahin et al. 2019	Turkey	RCT	67	66.7 ± 9.5	8 (11.9%)	33	68 ± 7.5	4 (12.1%)
Sarzaeem et al. 2014	Iran	RCT	50	66.9 ± 7.2	7 (14.0%)	50	68.1 ± 6.8	7 (14.0%)
Seo et al. 2013	South Korea	RCT	50	66.8 ± 6.3	6 (12.0%)	50	67.5 ± 6.6	5 (10.0%)
Song et al. 2016	Korea	RCT	50	69.2 ± 6.4	6 (12.0%)	50	69.8 ± 6.8	8 (16.0%)
Tzatzairis et al. 2016	Greece	RCT	40	69.55 ± 6.61	9 (22.5%)	40	69.10 ± 8.68	7 (17.5%)
Uğurlu et al. 2016	Turkey	RCT	40	69.4 ± 7.5	11 (27.5%)	42	70.6 ± 8.6	9 (21.4%)
Wang et al. 2017	China	RCT	50	67.42 ± 8.202	14 (28.0%)	50	67.98 ± 5.971	14 (28.0%)
Wang et al. 2018	China	RCT	60	66.90 ± 9.48	15 (25.0%)	60	63.20 ± 11.75	16 (26.7%)
Yen et al. 2017	Taiwan	RCT	31	69.13 (7.94; 51–85)	4 (12.9%)	32	69.66 (5.53; 59–84)	13 (40.6%)
Yuan et al. 2017	China	RCT	140	63.74 ± 8.05	67 (47.9%)	140	63.26 ± 6.99	63 (45.0%)
Zekcer et al. 2016	Brazil	RCT	30	NS	6 (20.0%)	30	NS	9 (30.0%)

NS — not specified; PCS — prospective comparative study; RCT — randomized controlled trial; RS — retrospective study

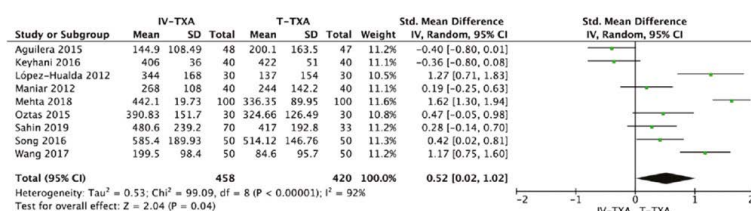


FIGURE 2. Forest plot of blood volume loss from the drain among IV-TXA and T-TXA groups. The center of each square represents the weighted standard mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

Hematocrit difference between pre- and post-surgery period was $7.5 \pm 2.8\%$ for IV-TXA group compared to $8.0 \pm 2.9\%$ for T-TXA group (SMD = -0.08 ; 95% CI: -1.42 to 1.26 ; $I^2 = 94\%$; $p = 0.91$; Figure 5).

Pooled analysis of nineteen studies showed that the need for transfusion in the IV-TXA and T-TXA

groups varied and amounted to 10.9% vs 15.4% respectively (RR = 0.79 ; 95% CI: 0.60 to 1.04 ; $I^2 = 25\%$; $p = 0.09$).

A summary of the individual adverse events observed in the analyzed articles is presented in Table 3. Pooled analysis showed no statistically significant differences in the occurrence of particular

Table 2. Pooled analysis of patient characteristics among included trials

Outcome	No. of studies	Events / Participants or Mean ± SD		Events		Heterogeneity between trials		P-value for differences across groups
		IV-TXA	T-TXA	OR or SMD	95%CI	P-value	I2 statistic	
Age, years	22	66.6 ± 8.5	66.5 ± 8.7	0.00	-0.08 to 0.08	0.94	0%	0.98
Sex female, n (%)	22	327/1,208 (27.1%)	351/1,173 (29.9%)	1.13	0.94 to 1.36	0.80	0%	0.20
BMI	17	28.6 ± 6.2	28.1 ± 5.4	0.07	-0.18 to 0.33	< 0.001	86%	0.59
ASA								
1 class	5	67/321 (20.9%)	56/322 (17.4%)	1.34	0.85 to 2.11	0.92	0%	0.21
2 class	6	240/351 (68.4%)	247/352 (70.2%)	0.91	0.65 to 1.28	0.57	0%	0.59
3 class	5	39/321 (12.1%)	44/322 (13.7%)	0.87	0.54 to 1.41	0.43	0%	0.57
4 class	5	1/321 (0.3%)	1/322 (0.3%)	1.00	0.06 to 16.44	NA	NA	1.00
Pre-surgery hemoglobin, g/dL	19	13.1 ± 1.4	13.1 ± 1.6	0.00	-0.08 to 0.08	0.73	0%	0.99
Pre-surgery hematocrit, %	11	40.1 ± 3.5	40.1 ± 4.1	0.06	-0.09 to 0.22	0.18	27%	0.44

ASA — The American Society of Anesthesiologists physical status classification system; BMI — body mass index; CI — confidence interval; MD — mean difference; NA — not applicable

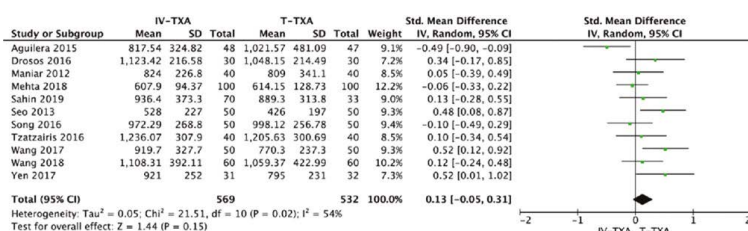


FIGURE 3. Forest plot of total blood volume loss among IV-TXA and T-TXA groups. The center of each square represents the weighted standard mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

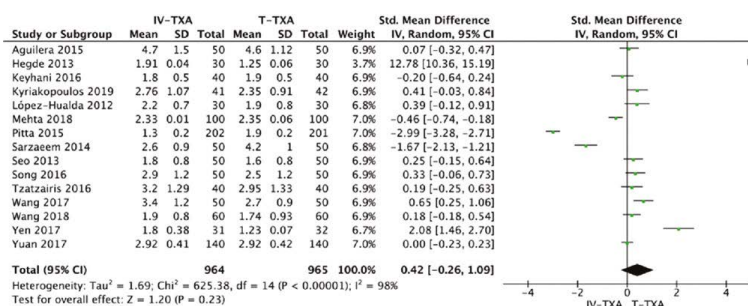


FIGURE 4. Forest plot of hemoglobin difference between pre-surgery and post-surgery period among IV-TXA and T-TXA groups. The center of each square represents the weighted standard mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

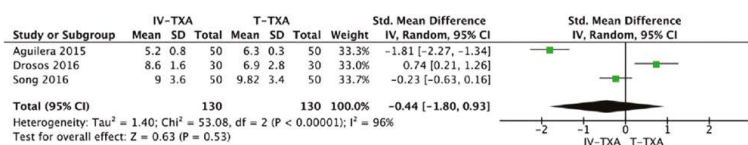


FIGURE 5. Forest plot of hematocrit difference between pre-surgery and post-surgery period among IV-TXA and T-TXA groups. The center of each square represents the weighted standard mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

Table 3. Pooled analysis of adverse events occurred among analyzed trials

Adverse event type	No. of studies	Events / Participants		Events		Heterogeneity between trials		p-value for differences across groups
		IV-TXA	T-TXA	RR	95%CI	p-value	I ² statistic	
DVT	6	4/345 (1.2%)	4/342 (1.2%)	1.10	0.26 to 4.62	0.37	7%	0.89
Pulmonary embolus	5	0/331 (0.0%)	0/332 (0.0%)	NE	NE	NA	NA	NA
Wound infection	3	0/230 (0.0%)	1/230 (0.4%)	0.33	0.01 to 8.02	NA	NA	0.50
Atrial fibrillation	1	0/50 (0.0%)	1/50 (2.0%)	0.33	0.01 to 7.99	NA	NA	0.50
Hematoma	2	7/91 (7.7%)	6/91 (6.6%)	1.17	0.43 to 3.19	0.90	0%	0.76
Gastric hemorrhage	1	0/60 (0.0%)	0/60 (0.0%)	NE	NE	NA	NA	NA

CI — confidence interval; DVT — deep vein thrombosis; NA — not applicable; NE — not estimable

types of adverse events between IV-TXA and T-TXA ($p > 0.05$ for every adverse event type).

Both the duration of the operation and the length of hospital stay between examined groups (IV-TXA and T-TXA) showed no statistically significant differences ($p > 0.05$; Figures S5–S6, see Supplementary file).

DISCUSSION

Knee arthroplasty can be associated with significant blood loss. Surgical primary concerns are intraoperative and postoperative period blood loss and secondary acute anemia [7]. Adequate use of antifibrinolytics contributes to decreased blood loss, and TXA has been used widely in total joint arthroplasty through intravenous or topical administration [10]. Routine use of TXA not only appears to increase a patient's prospects for faster and less complicated recovery subsequent to KA but also results in lower direct hospital charges by reducing costs associated with blood transfusion, laboratory testing, and room & board. Gillette et al. [48] report that hospitalization costs for a patient undergoing primary total hip or knee arthroplasty with TXA are lower by nearly \$900. However, this study treats THA and KA collectively and refers to a single route of TXA administration. Also, Kyriakopoulos et al. [36] describe the cost reduction of KA with TXA, and the estimated saving is €386 per patient.

In order to compare the efficacy of the routes of administration of TXA used in KA, we conducted a meta-analysis in which eight parameters compared from individual studies were included; total blood loss, blood loss from the drain, hemoglobin drop difference between pre-surgery and post-surgery period, hemoglobin difference between pre- and post-surgery period, need of a transfusion, summary of the individual adverse events, duration of the operation and the length of postal stay.

A meta-analysis of 14 randomized controlled trials conducted by Alshryda et al. [49] in 2014 showed that T-TXA significantly reduced the rate of blood transfusions. Also, in a study by Hamlin et al. [50], it was reported that after T-TXA none of the patients required blood transfusion, while in the IV-TXA group, 2.4% of patients required transfusion. However, these findings are not consistent with our meta-analysis. In 19 analyzed studies, 10.8% of patients in the IV-TXA group required blood transfusion compared to 15.2% in the T-TXA group, and the hemoglobin difference between pre- and post-surgery period was $7.5 \pm 2.8\%$ for the IV-TXA group compared to $8.0 \pm 2.9\%$ for T-TXA group. These differences, however, must be considered concerning the other data analyzed and cannot unequivocally prove the superiority of IV-TXA because total blood loss in this group was higher than in the T-TXA group (874.8 ± 349.7 mL vs 844.9 ± 366.6 mL). Also, blood loss from drainage reported in ten analyzed

studies indicates an advantage of topical administration (377.9 ± 191.9 vs 302.9 ± 182.6 mL for IV-TXA and T-TXA, respectively).

Topical TXA application has the theoretical advantage of limiting systemic toxicity and benefits of locally increased concentrations, and it can potentially avoid the complications of intravenous TXA [51]. Topical intraoperative applications are easy to perform and therefore seem to be practical. Topical TXA rapidly diffuses into the synovial fluid and synovial membranes until the concentration of the TXA in synovial fluid reaches the concentration of serum, its biological half-life in the joint fluid is about 3 hours [52]. To maintain microvascular hemostasis, it is necessary to reach maximum concentrations at the surgical site. The minimum plasma concentration of TXA needed to inhibit fibrinolysis is 5–10 mg/L [53]. The potential mechanism and advantage of topical application of TXA into the surgical field is to directly reach the bleeding site, attenuating the marked increase in local fibrinolysis associated with a release of the tourniquet [54]. However, as mentioned, the additional costs after TKA are mainly generated by the postoperative need for blood transfusions, and thus analyzing the topic in terms of financial benefits indicates the advantage of IV-TXA again.

It is also valuable to point out that although absolute contraindications of intravenous TXA are not evident, one should remember about relative contraindications for TXA use, such as recent cerebrovascular accidents, deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) [48]. To evaluate the risk of adverse events, we summarized the individual adverse events, including DVT and PE. Pooled analysis showed no statistically significant differences in the occurrence of particular types of adverse events between IV-TXA and T-TXA. No statistical difference was also found in assessing the duration of the operation and the length of postal stay between the examined groups. However, TXA is not considered thrombogenic and prevents the degradation of existing blood clots, and some studies suggest no increase in the incidence of venous thrombosis among patients treated with TXA, even in patients at higher risk, and administration of IV-TXA does not necessarily correlate with an increased risk of venous thromboembolism [55, 56].

There are limitations to the meta-analysis conducted. First, there is a limitation in how results are reported. The different doses and administration times of TXA can contribute to confusion when

comparing data. Moreover, there was substantial heterogeneity in the meta-analysis of several outcomes, such as differences in surgical time, technique, approaches, and postoperative measures. The meta-analysis conducted by our team does not allow concluding unequivocally on the superiority of one of the TXA application routes. The analyzed parameters of total blood loss and blood loss from the drain point favors T-TXA; however, the summary analysis of the need for transfusion points in favor of IV-TXA. Considering that the requirement for transfusion reflects the more severe condition of the patient after the procedure and carries the risk of post-transfusion complications, and is associated with additional costs, it seems that intravenous TXA may carry more benefits.

CONCLUSIONS

In conclusion, our clinical findings support that TXA can effectively, safely, and decrease the number of transfusions without severe side effects in patients undergoing TKA. However, given the reports from individual single clinical trials of the superiority of T-TXA, further clinical trials, and meta-analyses based on these findings are needed to standardize the approach to TXA use in patients undergoing TKA.

Author contributions

Conceptualization, J.P. and L.S.; methodology, J.P. and L.S.; software, L.S.; validation, J.P., M.A.-J. and L.S.; formal analysis, J.P. and L.S.; investigation, J.P., M.P., M.A.-J. and L.S.; resources, J.P.; data curation, J.P. and L.S.; writing — original draft preparation, J.P., L.S., M.M., M.K. and E.M.; writing — review and editing, J.P., M.A.-J., M.M., M.P., A.M., M.K., E.M., J.S. and L.S.; visualization, L.S.; supervision, L.S.; project administration, J.P. and L.S.; funding acquisition, A.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research received no external funding.

Acknowledgements

The study was supported by the Polish Society of Disaster Medicine.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict.

REFERENCES

- Gillespie R, Shishani Y, Joseph S, et al. Neer Award 2015: A randomized, prospective evaluation on the effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss after total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015; 24(11): 1679–1684, doi: [10.1016/j.jse.2015.07.029](https://doi.org/10.1016/j.jse.2015.07.029), indexed in Pubmed: 26480877.
- Li GL, Li YM. Oral tranexamic acid can reduce blood loss after total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2017; 46: 27–36, doi: [10.1016/j.ijso.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ijso.2017.08.009), indexed in Pubmed: 28797918.
- Xiong H, Liu Yi, Zeng Yi, et al. The efficacy and safety of combined administration of intravenous and topical tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19(1): 321, doi: [10.1186/s12891-018-2181-9](https://doi.org/10.1186/s12891-018-2181-9), indexed in Pubmed: 30193586.
- Anand A, Melvin JS. Tranexamic Acid in Hip and Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24(6): e59, doi: [10.5435/JAAOS-D-15-00708](https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00708), indexed in Pubmed: 27135795.
- Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, et al. Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(48): 824–830, doi: [10.3238/arztebl.2017.0824](https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0824), indexed in Pubmed: 29249226.
- George J, Eachempati KK, Subramanyam KN, et al. The comparative efficacy and safety of topical and intravenous tranexamic acid for reducing perioperative blood loss in Total knee arthroplasty- A randomized controlled non-inferiority trial. *Knee.* 2018; 25(1): 185–191, doi: [10.1016/j.knee.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.knee.2017.11.006), indexed in Pubmed: 29343449.
- Karam JA, Bloomfield MR, Dilorio TM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of tranexamic acid for reducing blood loss in bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29(3): 501–503, doi: [10.1016/j.arth.2013.08.005](https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.08.005), indexed in Pubmed: 24051240.
- Zekcer A, Del Priori R, Tieppo C, et al. Topical vs. intravenous administration of tranexamic acid in knee arthroplasty and prevalence of deep venous thrombosis: a randomized clinical trial. *J Vasc Bras.* 2016; 15(2): 120–125, doi: [10.1590/1677-5449.007515](https://doi.org/10.1590/1677-5449.007515), indexed in Pubmed: 29930576.
- Yen SH, Lin PC, Chen B, et al. Topical Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty Receiving Rivaroxaban. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 9105645, doi: [10.1155/2017/9105645](https://doi.org/10.1155/2017/9105645), indexed in Pubmed: 29410968.
- Maempel JF, Wickramasinghe NR, Clement ND, et al. The pre-operative levels of haemoglobin in the blood can be used to predict the risk of allogenic blood transfusion after total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2016; 98-B(4): 490–497, doi: [10.1302/0301-620X.98B4.36245](https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B4.36245), indexed in Pubmed: 27037431.
- Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Hinarejos P, et al. Topical and intravenous tranexamic acid reduce blood loss compared to routine hemostasis in total knee arthroplasty: a multicenter, randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135(7): 1017–1025, doi: [10.1007/s00402-015-2232-8](https://doi.org/10.1007/s00402-015-2232-8), indexed in Pubmed: 25944156.
- Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011; 114(2): 283–292, doi: [10.1097/ALN.0b013e3182054d06](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182054d06), indexed in Pubmed: 21239971.
- Öztaş S, Öztürk A, Akalin Y, et al. The effect of local and systemic application of tranexamic acid on the amount of blood loss and allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Acta Orthop Belg.* 2015; 81(4): 698–707, indexed in Pubmed: 26790793.
- Maniar RN, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(9): 2605–2612, doi: [10.1007/s11999-012-2310-y](https://doi.org/10.1007/s11999-012-2310-y), indexed in Pubmed: 22419350.
- Şahin IG, Akalin Y, Çevik N, et al. Tranexamic acid in total knee replacement which protocol? which application form? A prospective randomised study. *Acta Orthop Belg.* 2019; 85(4): 484–493.
- Lacko M, Cellar R, Schreierova D, et al. Comparison of intravenous and intra-articular tranexamic acid in reducing blood loss in primary total knee replacement. *Ekleml Hastalik Cerrahisi.* 2017; 28(2): 64–71, doi: [10.5606/ehc.2017.54914](https://doi.org/10.5606/ehc.2017.54914), indexed in Pubmed: 28760121.
- 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, doi: [10.1186/s12891-016-1176-7](https://doi.org/10.1186/s12891-016-1176-7), indexed in Pubmed: 27455842.
- Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(15): 2503–2513, doi: [10.2106/JBJS.I.01518](https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01518), indexed in Pubmed: 21048170.
- Emara WM, Moez KK, Elkhoully AH. Topical versus intravenous tranexamic acid as a blood conservation intervention for reduction of post-operative bleeding in hemiarthroplasty. *Anesth Essays Res.* 2014; 8(1): 48–53, doi: [10.4103/0259-1162.128908](https://doi.org/10.4103/0259-1162.128908), indexed in Pubmed: 25886103.
- Pitta M, Zawadsky M, Verstraete R, et al. Intravenous administration of tranexamic acid effectively reduces blood loss in primary total knee arthroplasty in a 610-patient consecutive case series. *Transfusion.* 2016; 56(2): 466–471, doi: [10.1111/trf.13354](https://doi.org/10.1111/trf.13354), indexed in Pubmed: 26509250.
- Yuan X, Li B, Wang Q, et al. Comparison of 3 Routes of Administration of Tranexamic Acid on Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *J Arthroplasty.* 2017; 32(9): 2738–2743, doi: [10.1016/j.arth.2017.03.059](https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.03.059), indexed in Pubmed: 28455182.
- Zhang LK, Ma JX, Kuang MJ, et al. Comparison of oral versus intravenous application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2017; 45: 77–84, doi: [10.1016/j.ijso.2017.07.097](https://doi.org/10.1016/j.ijso.2017.07.097), indexed in Pubmed: 28755884.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372(71), doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

24. Pecold J, Al-Jeabory M, Krupowies M, et al. Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 11(1), doi: [10.3390/jcm11010048](https://doi.org/10.3390/jcm11010048), indexed in Pubmed: [35011788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011788/).
25. Sterne JAC, Hernán M, Reeves B, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919, doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919).
26. Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898, doi: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898).
27. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021; 12(1): 55–61, doi: [10.1002/jrsm.1411](https://doi.org/10.1002/jrsm.1411), indexed in Pubmed: [32336025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336025/).
28. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 13, doi: [10.1186/1471-2288-5-13](https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13), indexed in Pubmed: [15840177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840177/).
29. Ades AE, Lu G, Higgins JPT. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Med Decis Making*. 2005; 25(6): 646–654, doi: [10.1177/0272989X05282643](https://doi.org/10.1177/0272989X05282643), indexed in Pubmed: [16282215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282215/).
30. Szarpak L, Lapinski M, Gasecka A, et al. Performance of Copeptin for Early Diagnosis of Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,139 Patients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021; 9(1), doi: [10.3390/jcdd9010006](https://doi.org/10.3390/jcdd9010006), indexed in Pubmed: [35050216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35050216/).
31. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315(7109): 629–634, doi: [10.1136/bmj.315.7109.629](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629), indexed in Pubmed: [9310563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9310563/).
32. Begg C, Mazumdar M. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics*. 1994; 50(4): 1088–1101, doi: [10.2307/2533446](https://doi.org/10.2307/2533446).
33. Drosos GI, Ververidis A, Valkanis C, et al. A randomized comparative study of topical versus intravenous tranexamic acid administration in enhanced recovery after surgery (ERAS) total knee replacement. *J Orthop*. 2016; 13(3): 127–131, doi: [10.1016/j.jor.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.03.007), indexed in Pubmed: [27222617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222617/).
34. Hegde C, Wasnik S, Kulkarni S, et al. Simultaneous bilateral computer assisted total knee arthroplasty: the effect of intravenous or intra-articular tranexamic acid. *J Arthroplasty*. 2013; 28(10): 1888–1891, doi: [10.1016/j.arth.2013.03.018](https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.03.018), indexed in Pubmed: [23642448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642448/).
35. Keyhani S, Esmailiejah AA, Abbasian MR, et al. Which Route of Tranexamic Acid Administration is More Effective to Reduce Blood Loss Following Total Knee Arthroplasty? *Arch Bone Jt Surg*. 2016; 4(1): 65–69, indexed in Pubmed: [26894222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26894222/).
36. Kyriakopoulos G, Oikonomou L, Panagopoulos A, et al. Transfusion rate, hospital stay and cost-effectiveness of intravenous or local administration of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty: A single-center randomized controlled clinical study. *Orthop Rev (Pavia)*. 2019; 11(2): 7866, doi: [10.4081/or.2019.7866](https://doi.org/10.4081/or.2019.7866), indexed in Pubmed: [31210910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210910/).
37. Laoruegthana A, Rattanaprichavej P, Rasamimongkol S, et al. Intra-Articular Tranexamic Acid Mitigates Blood Loss and Morphine Use After Total Knee Arthroplasty. A Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2019; 34(5): 877–881, doi: [10.1016/j.arth.2019.01.030](https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.01.030), indexed in Pubmed: [30755381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755381/).
38. López-Hualda Á, Dauder-Gallego C, Ferreño-Márquez D, et al. Efficacy and safety of topical tranexamic acid in knee arthroplasty. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151(11): 431–434, doi: [10.1016/j.medcli.2018.01.017](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.017), indexed in Pubmed: [29496242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496242/).
39. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(9): 2605–2612, doi: [10.1007/s11999-012-2310-y](https://doi.org/10.1007/s11999-012-2310-y), indexed in Pubmed: [22419350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419350/).
40. Mehta N, Goel N, Goyal A, et al. A prospective comparative study between intravenous and intraarticular tranexamic acid administration in decreasing the perioperative blood loss in total knee arthroplasty. *Journal of Arthroscopy and Joint Surgery*. 2019; 6(1): 70–73, doi: [10.1016/j.jajs.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jajs.2018.11.002).
41. Sarzaeem MM, Razi M, Kazemian G, et al. Comparing efficacy of three methods of tranexamic acid administration in reducing hemoglobin drop following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29(8): 1521–1524, doi: [10.1016/j.arth.2014.02.031](https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.02.031), indexed in Pubmed: [24726174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726174/).
42. Seo JG, Moon YW, Park SH, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21(8): 1869–1874, doi: [10.1007/s00167-012-2079-2](https://doi.org/10.1007/s00167-012-2079-2), indexed in Pubmed: [22729012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22729012/).
43. Song EK, Seon JK, Prakash J, et al. Combined Administration of IV and Topical Tranexamic Acid is Not Superior to Either Individually in Primary Navigated TKA. *J Arthroplasty*. 2017; 32(1): 37–42, doi: [10.1016/j.arth.2016.06.052](https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.06.052), indexed in Pubmed: [27633946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633946/).
44. Tzatzairis TK, Drosos GI, Kotsios SE, et al. Intravenous vs Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty Without Tourniquet Application: A Randomized Controlled Study. *J Arthroplasty*. 2016; 31(11): 2465–2470, doi: [10.1016/j.arth.2016.04.036](https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.04.036), indexed in Pubmed: [27267228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267228/).
45. Uğurlu M, Aksekili MA, Çağlar C, et al. Effect of Topical and Intravenously Applied Tranexamic Acid Compared to Control Group on Bleeding in Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2017; 30(2): 152–157, doi: [10.1055/s-0036-1583270](https://doi.org/10.1055/s-0036-1583270), indexed in Pubmed: [27135960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27135960/).
46. Wang J, Wang Q, Zhang X, et al. Intra-articular Application is More Effective Than Intravenous Application of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2017; 32(11): 3385–3389, doi: [10.1016/j.arth.2017.06.024](https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.06.024), indexed in Pubmed: [28697863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697863/).
47. Wang D, Wang HY, Cao C, et al. Tranexamic acid in primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized, controlled trial of oral versus intravenous versus topical administration. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 13579, doi: [10.1038/s41598-018-31791-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-31791-x), indexed in Pubmed: [30206267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206267/).

48. Gillette BP, Maradit Kremers H, Duncan CM, et al. Economic impact of tranexamic acid in healthy patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28(8 Suppl): 137–139, doi: [10.1016/j.arth.2013.04.054](https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.054), indexed in Pubmed: 23886409.
49. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, et al. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014; 96-B(8): 1005–1015, doi: [10.1302/0301-620X.96B8.33745](https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B8.33745), indexed in Pubmed: 25086114.
50. Hamlin BR, DiGioia AM, Plakseychuk AY, et al. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30(3): 384–386, doi: [10.1016/j.arth.2014.10.007](https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.10.007), indexed in Pubmed: 25458092.
51. Wei H, Xiao Q, He J, et al. Effect and safety of topical application of tranexamic acid to reduce perioperative blood loss in elderly patients with intertrochanteric fracture undergoing PFNA. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(34): e27123, doi: [10.1097/MD.00000000000027123](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027123), indexed in Pubmed: 34449517.
52. Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand*. 1976; 47(5): 486–488, doi: [10.3109/17453677608988725](https://doi.org/10.3109/17453677608988725), indexed in Pubmed: 998182.
53. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thromb. Res.* 1997; 85(3): 195–206, doi: [10.1016/s0049-3848\(97\)00004-2](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(97)00004-2).
54. Aglietti P, Baldini A, Vena LM, et al. Effect of tourniquet use on activation of coagulation in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 2000(371): 169–177, doi: [10.1097/00003086-200002000-00021](https://doi.org/10.1097/00003086-200002000-00021), indexed in Pubmed: 10693564.
55. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Safety of Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty: A Direct Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2018; 33(10): 3070–3082.e1, doi: [10.1016/j.arth.2018.03.031](https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.03.031), indexed in Pubmed: 29699826.
56. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, et al. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93(12): 1577–1585, doi: [10.1302/0301-620X.93B12.26989](https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B12.26989), indexed in Pubmed: 22161917.

Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty

Supplementary Digital File

CONTENT:

Figure S1. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study.	2
Figure S2. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item.	3
Figure S3. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study.	3
Figure S4. A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.	3
Figure S5. Forest plot of operative time among IV-TXA and T-TXA groups.....	4
Figure S6. Forest plot of length of hospital stay among IV-TXA and T-TXA groups.	4

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Aguilera et al. 2015	+	+	+	+	+	+
	Dronos et al. 2016	+	+	+	+	+	+
	Keyhani et al. 2016	+	+	-	+	+	+
	Kyriakopoulos et al. 2019	+	+	+	+	-	+
	Lacko et al. 2017	+	+	-	+	-	+
	Laoruengthana et al. 2019	+	+	-	+	+	+
	López-Hualda et al. 2012	+	-	-	+	+	+
	Maniar et al. 2012	+	+	+	+	+	+
	Mehta et al. 2018	+	+	+	+	+	+
	Oztas et al. 2015	+	+	-	+	+	+
	Sahin et al. 2019	+	+	+	+	+	+
	Sarzaeem et al. 2014	+	+	+	+	+	+
	Seo et al. 2013	+	+	+	+	+	+
	Song et al. 2016	+	+	-	+	+	+
	Tzatzairis et al. 2016	+	+	+	+	+	+
	Uğurlu et al. 2016	+	+	+	+	+	+
	Wang et al. 2017	+	+	+	+	+	+
	Wang et al. 2018	+	-	+	+	-	+
	Yen et al. 2017	+	+	+	+	+	+
	Yuan et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Zekcer et al. 2016	+	+	+	+	+	+	

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figure S1. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study.

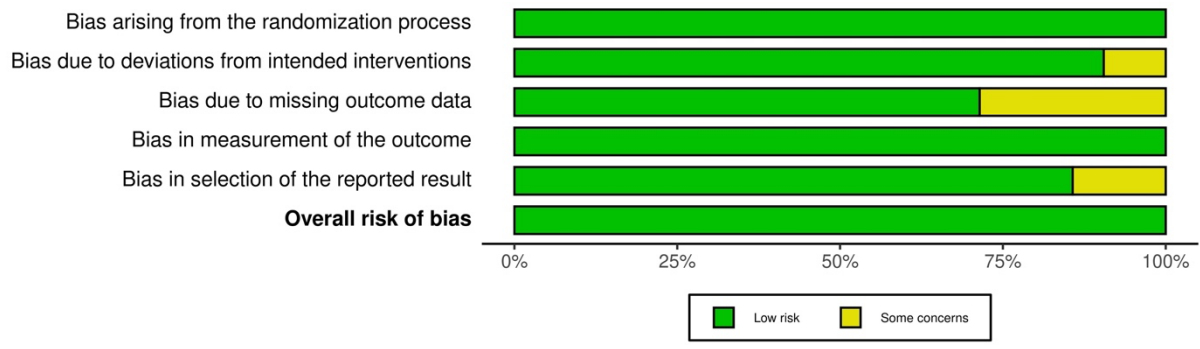


Figure S2. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Hegde et al. 2013	+	+	-	+	+	+	+	+
Pitta et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Moderate
+ Low

Figure S3. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each non-randomized study.

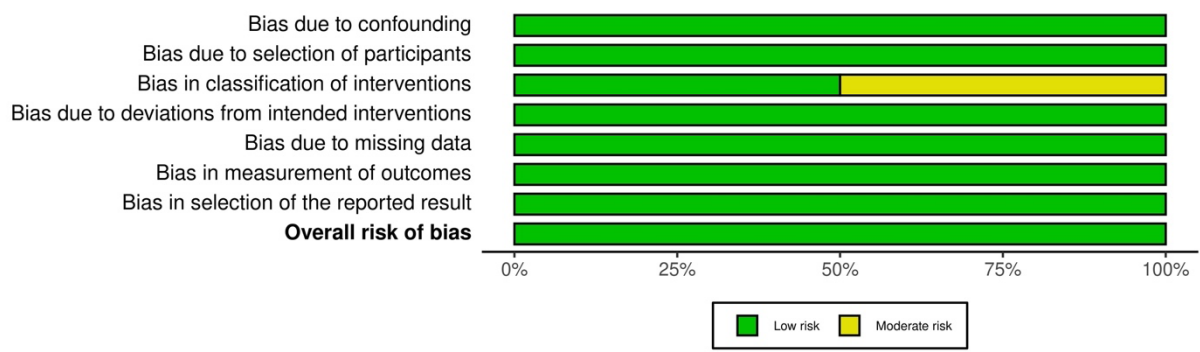


Figure S4. A plot of the distribution of review authors' judgements across non-randomized studies for each risk of bias item.

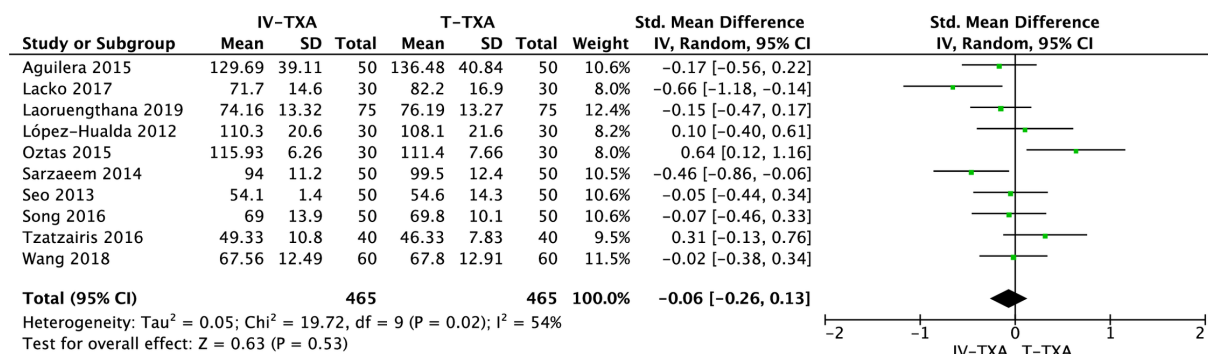


Figure S5. Forest plot of operative time among IV-TXA and T-TXA groups. The centre of each square represents the weighted standard mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

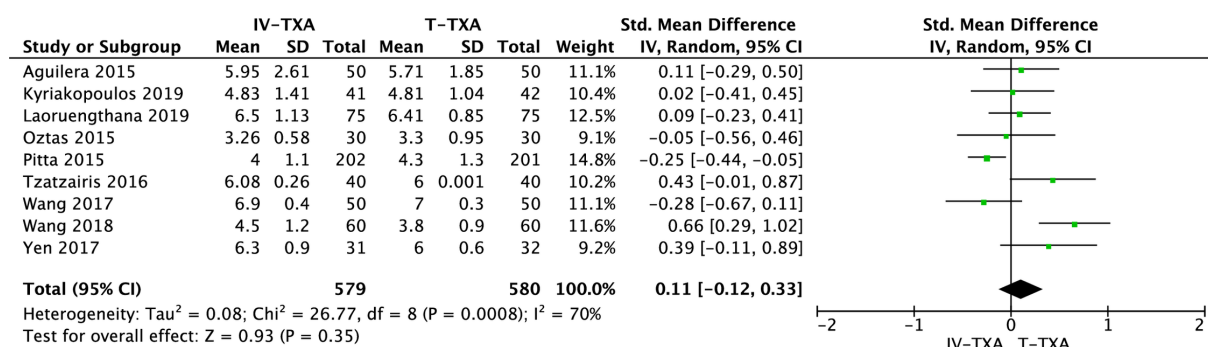


Figure S6. Forest plot of length of hospital stay among IV-TXA and T-TXA groups. The centre of each square represents the weighted standard mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TRANEXAMIC ACID IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Jaroslav Pecold¹ , Mahdi Al-Jeabory¹ , Michal Pruc¹ , Svitlana Doan² , Ihor Navolokin² ,
Serhii Znamerovskyi² , Lukasz Szarpak^{1,3} 

¹Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

²School of Medicine, International European University, Kyiv, Ukraine

³Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

ABSTRACT

INTRODUCTION: Major elective orthopedic surgery is often associated with blood loss, requiring the need for blood transfusion. A possible pharmacological option to reduce surgical blood loss in total arthroplasty is the use of tranexamic acid. The objective of the study was to undertake a meta-analysis investigating the effects of tranexamic acid on knee arthroplasty.

MATERIAL AND METHODS: The study was designed as a systematic review and meta-analysis. The PubMed, Central, Web of Science, and Scopus databases were searched up to March 23, 2022, to identify randomized controlled trials concerning tranexamic acid (TXA) administration during knee arthroplasty. Overall and stratified pooled odds ratios (ORs) or mean differences (MDs) with their 95% confidence intervals (Cis) were obtained.

RESULTS: Fifty-two articles were included. Pooled analysis showed that hemoglobin changes in TXA group was 3.4 ± 3.1 , compared to 4.03 ± 2.62 for non-TXA group (MD = -1.30 ; 95% CI: -1.57 to -1.03 ; I² = 99%; $p < 0.001$). Total blood loss was reported in 31 trials and was statistically significantly lower in the TXA group compared to non-TXA (MD = -391.51 ; 95% CI: -454.29 to -328.73 ; $p < 0.001$). Intraoperative blood loss was lower when using TXA rather than non-TXA (MD = -32.10 ; 95% CI: -50.63 to -13.58 ; $p < 0.001$). 24-hours blood loss from the drain was also lower with TXA than with placebo (MD = -228.68 ; 95% CI: -293.31 to -164.05 ; $p < 0.001$). The above dependencies also applied to the intravenous as well as topical application of TXA. Blood transfusion was performed in 11.2% of patients from TXA group, compared to 34.3% of patients treated with placebo (OR = 0.16; 95% CI: 0.11 to 0.22; $p < 0.001$). Deep vein thrombosis (DVT) was observed in 4.6% of patients treated with TXA, compared to 5.8% of patients treated with placebo (OR = 0.81; 95% CI: 0.49 to 1.35; $p = 0.42$) and pulmonary embolism was 0.5% in TXA group and 1.4% in placebo group (OR = 0.44; 95% CI: 0.15 to 1.36; $p = 0.15$).

CONCLUSIONS: Tranexamic acid is effective and safe in reducing blood loss, the requirement for blood transfusion, and drain output in patients undergoing knee arthroplasty.

KEY WORDS: tranexamic acid; TXA; knee arthroplasty; blood loss; bleeding control; meta-analysis

Disaster Emerg Med J 2022; 7(2): 114–123

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Michal Pruc, Polish Society of Disaster Medicine, PO Box. 78, 05-090 Raszyn, Poland
e-mail: m.pruc@ptmk.org

Received: 21.05.2022 Accepted: 23.05.2022 Early publication date: 23.06.2022

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

INTRODUCTION

Tranexamic acid is an antifibrinolytic drug that can significantly reduce blood loss in the perioperative period in the case of total primary knee arthroplasty [1]. In the light of current research, its use is important in reducing intraoperative bleeding and the need for blood transfusion in the postoperative period in patients undergoing total knee arthroplasty [2]. The use of tranexamic acid in the perioperative period does not increase the risk of adverse thromboembolic complications [1, 3]. In selected groups of patients, the use of TXA without the use of a tourniquet gives comparable results in terms of reducing the risk of bleeding during surgery as the use of only a tourniquet [4]. Moreover, the use of TXA alone without the use of a tourniquet leads to the occurrence of smaller limb edema in the postoperative period, a greater range of mobility of the operated joints at discharge from the hospital, and increased patient satisfaction [4]. There are no unambiguous recommendations regarding the dosage of the drug or the route of administration, however, intravenous distribution seems to have advantages over oral or infiltration [2]. The results of some studies indicate that the effectiveness of both intravenous and local administration is comparable, taking into account the total blood loss, including drainage, the control level of hemoglobin 24 hours after the procedure, and the incidence of complications, including infectious complications [5]. The most promising seems to be the simultaneous local and intravenous administration of TXA [6], as well as local and intra-arterial administration [7], however, there are no clear guidelines as to the dosage or timing of drug administration [6]. When trying to determine a safe dose of tranexamic acid, the potential cytotoxic effect on articular cartilage, tendons and synovium should be taken into account, however, doses up to 20 mg/mL seem safe. There is evidence that caution should be exercised with intra-articular administration of TXA and long-term observations with topical administration [8]. According to the current state of knowledge, the incidence of complications is rare. However, tranexamic acid should not be administered to patients with recent bleeding from the urinary tract, pulmonary embolism, or myocardial infarction, after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or after stent implantation, as well as in patients with a history of epilepsy [9]. In patients with the above-mentioned risk factors, other methods of limiting periop-

erative blood loss, including clamping the tube for a period of 3 hours, should be considered. Moreover, the combined use of temporary clamping of the tube and intra-arterial administration of tranexamic acid should be considered in patients with a high risk of bleeding or in the group of patients with the lateral release of the patella patellar in order to reduce complications of surgical site healing [10].

The objective of the study was to undertake a meta-analysis investigating the effects of tranexamic acid on knee arthroplasty.

MATERIAL AND METHODS

The study was designed as a systematic review and meta-analysis and was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [11].

Search strategy

We searched PubMed, Central, Web of Science, and Scopus databases (from inception to 23 March 2022). The search was performed using the following terms: "TXA" or "TA" or "tranexamic acid" and "knee" and "arthroplasty" or "replacement".

Study selection

Two reviewers (J.P. and M.P.) independently determined whether eligible studies met the following PICOS criteria: (1) Population: adult patients treated with knee arthroplasty; (2) Intervention: treated with tranexamic acid; (3) Controls: patients without TXA; (4) Outcomes: operation time, length of hospital stay, blood loss and adverse events concerning to TXA administration; (5) Studies: randomized controlled trials.

Exclusion criteria were as follows: reviews, non-randomized studies, animal studies, editorials, letters, case reports, conference or poster abstracts, or articles not containing original data.

Data extraction

The initial and full-text reviews and data extraction from the included studies were performed independently by two reviewers (J.P. and M.A.-L.). Any discrepancies were resolved by discussion with the third reviewer (L.S.), and a decision was reached by consensus. Data were collected using a pre-designed form. For each study, the following information was extracted: the last name of the first author, year of publication, country of publication, study design, inclusion and exclusion criteria, TXA dose,

and patient characteristics in each group (number of patients, age, sex male), outcomes (*i.e.* operation time, length of hospital stay, adverse events type, blood loss parameters, need of transfusion).

Assessment of risk of bias

The methodological quality of the studies that met the selection criteria was appraised by two of the researchers independently (J.P., M.P.) to assess the risk of bias using the revised tool for risk of bias in randomized trials (RoB-2 tool) [12]. The risk of bias assessments was visualized using the Robvis application [13].

Statistical analysis

The Review Manager, version 5.4 EN (RevMan; The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) was used to perform data analysis. The results are presented as forest plots using odds ratios (ORs) for dichotomous data and the mean difference (MD) for continuous data with 95% confidence intervals (CIs). The heterogeneity was tested using I^2 percentages to consider the impact potential heterogeneity would have on the meta-analysis. When there was heterogeneity across studies ($I^2 > 50\%$), the random effect model was used, whereas the fixed-effect model was used.

RESULTS

Study characteristics

Our initial searches identified 1043 articles. After duplicate removal, 729 articles were screened based on titles and abstracts. 93 articles were eligible for full-text assessment. Finally, 52 articles were included [14–65]. Figure 1 depicts the PRISMA flow chart of the literature search and article selection. Figure S1 and S2 (see Supplementary file) show the assessment of the risk of bias, agreed on by three reviewers of the individual studies using the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias.

Bleeding outcomes

Hemoglobin changes in 24 hours after surgery was reported in 20 trials. Pooled analysis showed that hemoglobin changes in TXA group was 3.4 ± 3.1 , compared to 4.03 ± 2.62 for non-TXA group [MD = -1.30 ; 95% CI: -1.57 to -1.03 ; $I^2 = 99\%$; $p < 0.001$ (Fig. 2)]. Subgroup analysis concerning to type of TXA administration showed that the use of TXA compared to non-TXA was associated with

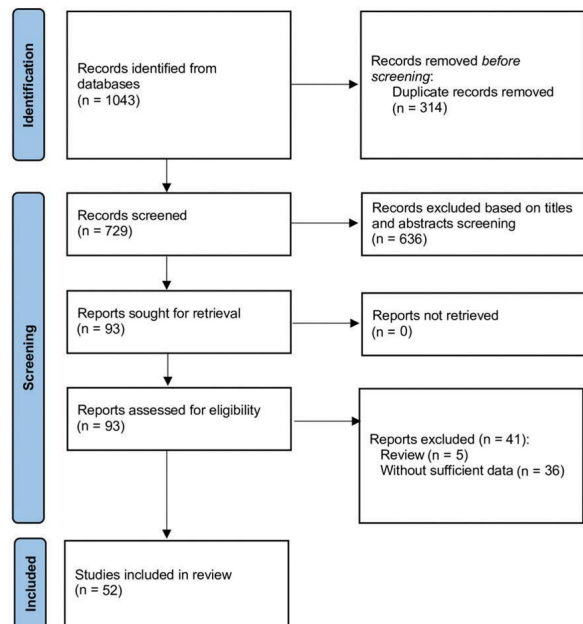


FIGURE 1. Meta-analysis flow chart of included and excluded studies

a statistically significantly lower decrease in hemoglobin levels both in terms of intravenous administration (4.15 ± 3.98 vs 4.36 ± 4.06 , respectively; MD = -1.54 ; 95% CI: -1.89 to -1.19 ; $p < 0.001$) as well as in topical administration [2.4 ± 0.96 vs 3.1 ± 1.3 ; MD = -0.78 ; 95% CI: -1.03 to -0.54 ; $p < 0.001$ (Fig. S3, see Supplementary file)].

Total blood loss was reported in 31 trials and was statistically significantly lower in the TXA group compared to non-TXA [MD = -391.51 ; 95% CI: -454.29 to -328.73 ; $p < 0.001$ (Fig. 3)]. When analyzed in subgroups, applying TXA versus placebo-treated group showed a significant reduction in total blood loss for both intravenous (MD = -381.82 ; 95% CI: -461.48 to -302.15) and topical method of administration [MD = -436.21 ; 95% CI: -511.54 to -360.89 ; $p < 0.001$ (Fig. S4, see Supplementary file)].

Analysis of 14 trials showed that intraoperative blood loss was statistically lower when using TXA rather than non-TXA [MD = -32.10 ; 95% CI: -50.63 to -13.58 ; $p < 0.001$ (Fig. 4)]. Significant reductions in intraoperative blood loss have been observed with the intravenous administration of TXA compared to non-TXA treatment (MD = -31.12 ; 95% CI: -60.32 to -1.93 ; $p = 0.04$). A similar relationship was observed with the topical administration of TXA [MD = -28.41 ; 95% CI: -49.98 to -6.84 ; $p = 0.01$ (Fig. S5, see Supplementary file)].

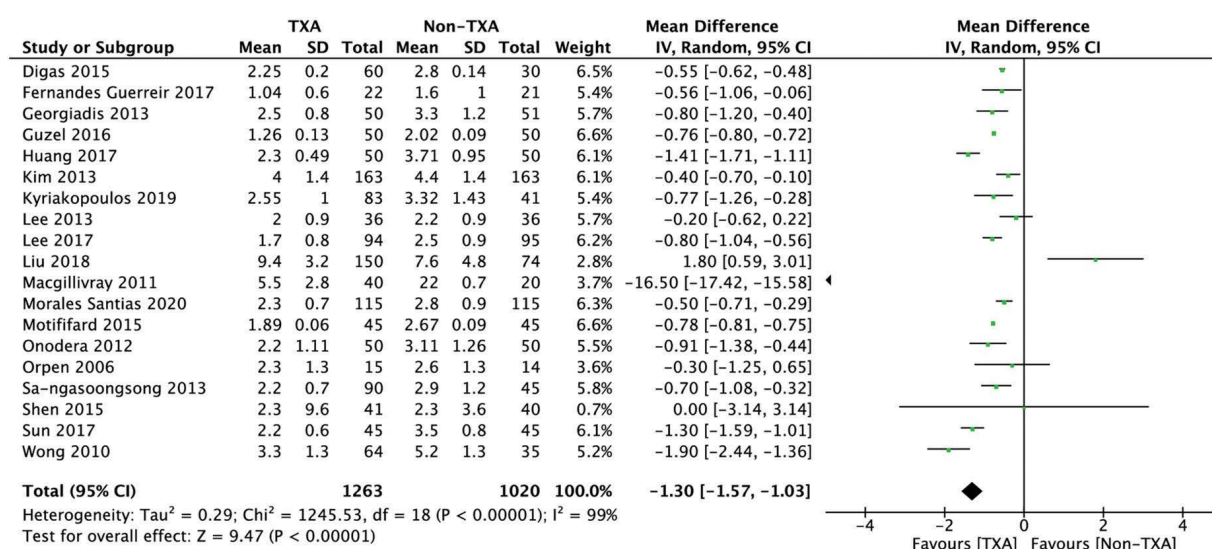


FIGURE 2. Forest plot of Hemoglobin changes in 24-hours after surgery among TXA and non-TXA groups. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for 95% CI. The diamonds represent pooled results

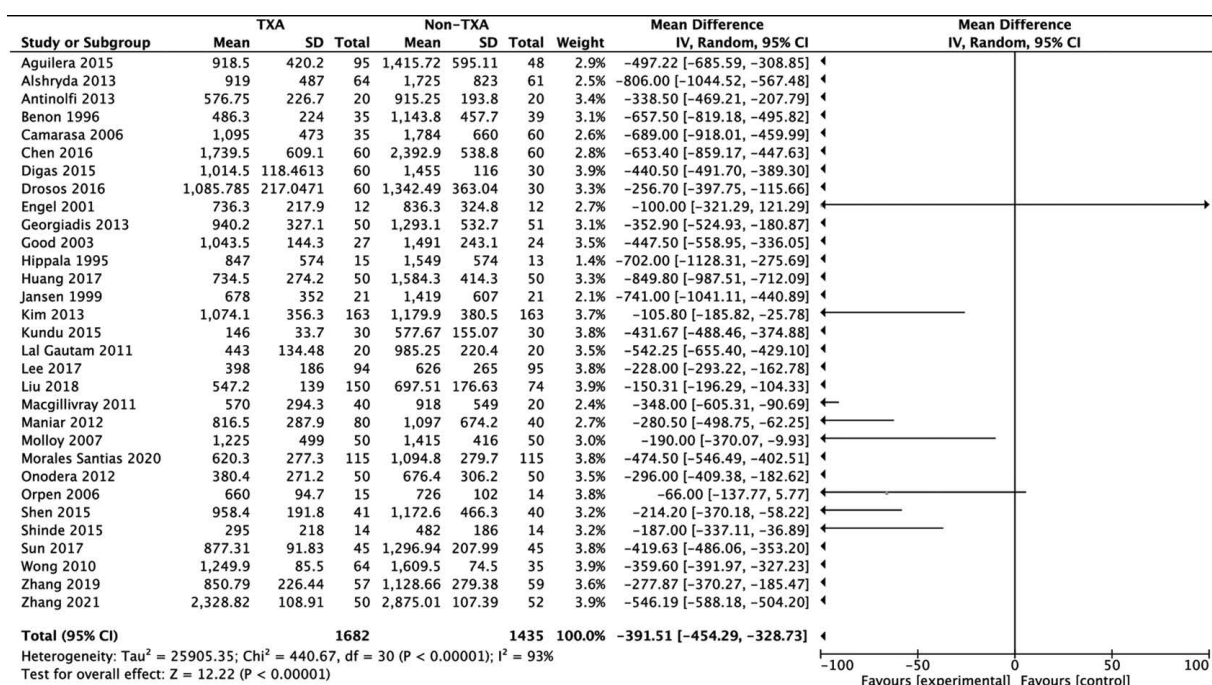


FIGURE 3. Forest plot of total blood loss among TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for 95% CI. The diamonds represent pooled results

24-hours blood loss from the drain was lower with TXA than with placebo [MD = -228.68; 95% CI: -293.31 to -164.05; p < 0.001 (Fig. 5)]. Similar relationship of occurrence during the subgroup analysis of intravenous TXA (MD = -243.25; 95% CI: -316.36 to -170.14; p < 0.001) as well as topical administration [MD = -202.89; 95% CI:

-307.32 to -98.46; p < 0.001; (Fig. S6, see Supplementary file)].

Blood transfusion was performed in 11.2% of patients from TXA group, compared to 34.3% of patients treated with placebo [OR = 0.16; 95% CI: 0.11 to 0.22; p < 0.001 (Fig. 6)]. Subgroup analysis showed that IV TXA compared to placebo was asso-

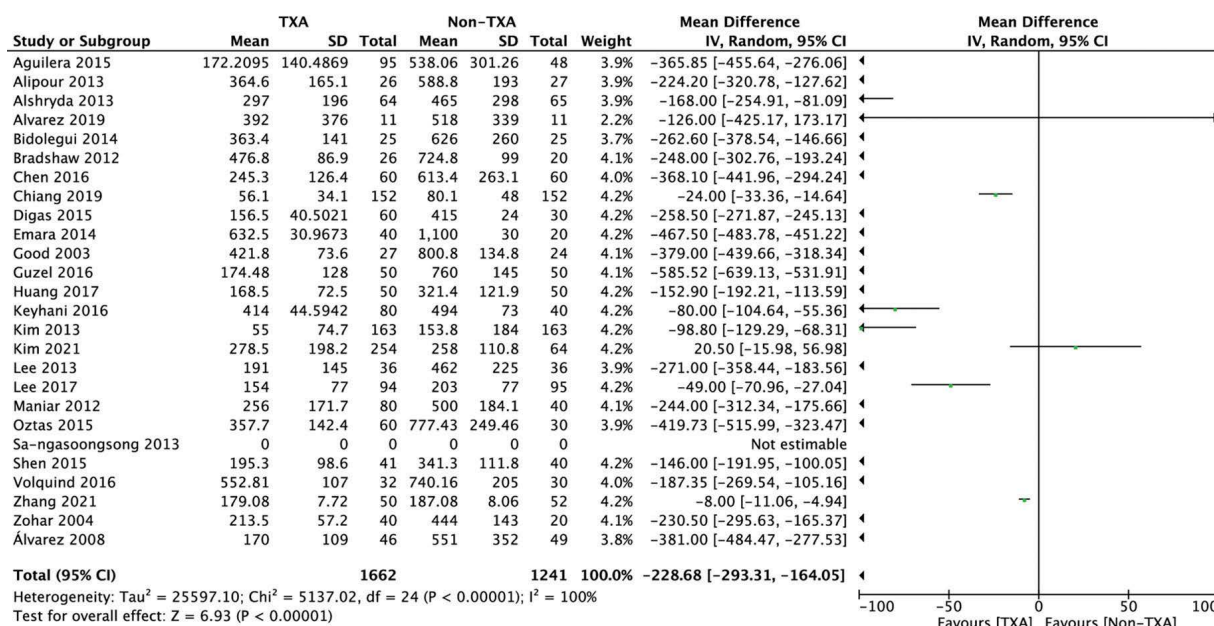


FIGURE 4. Forest plot of intraoperative blood loss among TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for 95% CI. The diamonds represent pooled results

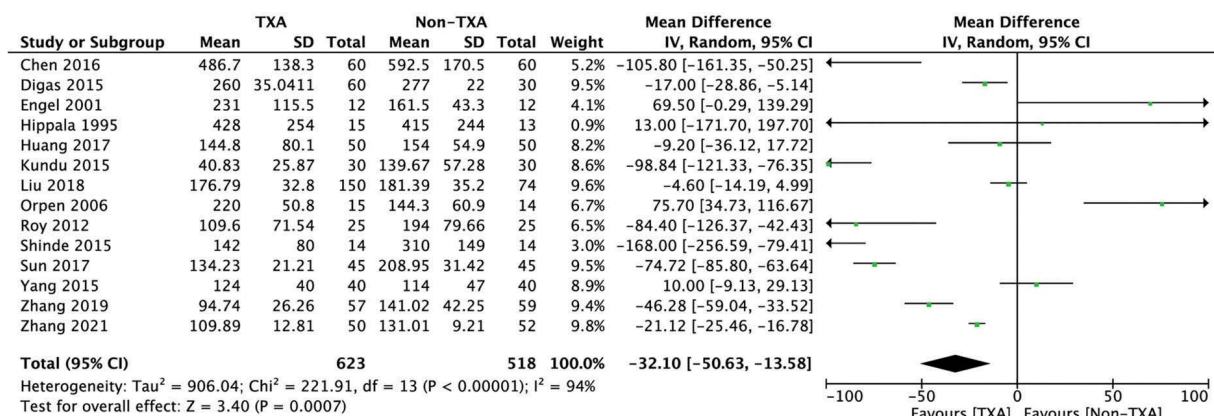


FIGURE 5. Forest plot of 24-hours blood loss from the drain among TXA and non-TXA groups. The center of each square represents the weighted mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for 95% CI. The diamonds represent pooled results

ciated with a reduction in the need for transfusions (12.7% vs 37.2%; OR = 0.13; 95% CI: 0.09 to 0.20; p < 0.001). The same relationship was observed with topical administered TXA [7.5% vs 30.0%; OR = 0.20; 95% CI: 0.14 to 0.28; p < 0.001 (Fig. S7, see Supplementary file)].

Adverse events

Twenty studies reported deep vein thrombosis. DVT was observed in 4.6% of patients treated with TXA, compared to 5.8% of patients treated with placebo (OR = 0.81; 95% CI: 0.49 to 1.35; p = 0.42). Pooled analysis showed that TXA administered intravenously compared to placebo is associated with the

occurrence of DVT at the level respectively: 6.7% vs 6.0% (OR = 1.11; 95% CI: 0.61 to 2.02; p = 0.72). When topical TXA was used, the incidence of DVT was 2.9%, compared to 6.1% in placebo group (OR = 0.45; 95% CI: 0.20 to 1.02; p = 0.06).

Eleven studies reported pulmonary embolism as a potential adverse event. Polled analysis of TXA and non-TXA group showed, that pulmonary embolism was 0.5% in TXA group and 1.4% for placebo group (OR = 0.44; 95% CI: 0.15 to 1.36; p = 0.15). Subgroup analysis showed similar relationships between TXA and placebo for both intravenous TXA administration (0.0% vs. 1.5%; OR = 0.30; 95% CI: 0.06 to 1.55; p = 0.15) as well as in case topical TXA ad-

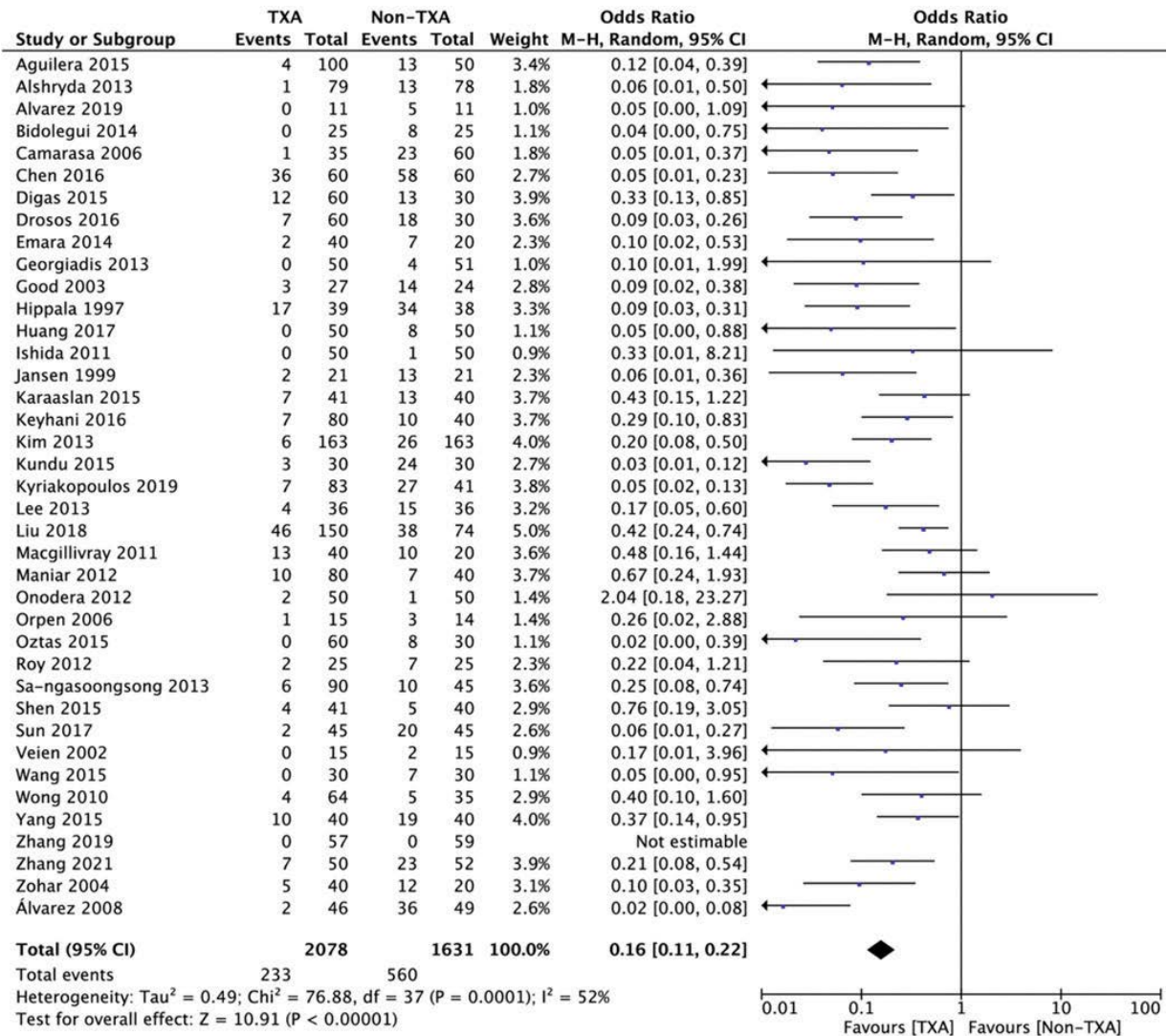


FIGURE 6. Forest plot of blood transfusion occurrence among TXA and non-TXA group. The center of each square represents the weighted odds ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for 95% CI. The diamonds represent pooled results

ministration (0.7% vs. 1.2% respectively; OR = 0.50; 95% CI: 0.08 to 3.16; $p = 0.46$).

DISCUSSION

Tranexamic acid is a commonly used anti-fibrinolytic agent that blocks the plasminogen lysine binding site, which can effectively reduce the duration and amount of blood loss, making it widely used in orthopedic surgery [66]. Along with the increase in the number of knee arthroplasty procedures performed and the continuous expansion of indications qualifying for the procedure, it is necessary to reduce complications during the procedure, and postoperative complications and increase the improvement of the results of the procedure. According to previous research, roughly 38% of knee arthroplasty patients

require blood transfusions, resulting in a total blood loss of 1500 mL during the perioperative phase [67]. Many patients with tissue extravasation following knee arthroplasty have lower limb edema, discomfort, and functional activity limitations. Autologous blood transfusions, intraoperative hemodilution, hypotensive anesthesia, and current modified drainage procedures all add to the logistical issues while also being immunomodulatory. The use of tranexamic acid avoids many of these complications and is widely available and inexpensive.

In this meta-analysis, we evaluate results from fifty-two studies that compared outcomes in the TXA group and non-TXA group. The main findings of this study relate to several factors, which we have sorted out for clarity: Hemoglobin changes in 24 hours, total blood loss, intraoperative blood loss, 24-hours blood

loss from the drain, blood transfusion, comparisons of these categories for subgroup analysis concerning to type of TXA administration and also adverse events—deep vein thrombosis and pulmonary embolism. All the above-mentioned factors assessed by us in the analysis favor tranexamic acid. Its wide use in orthopedics will allow both to reduce the costs of surgery and the length of the patient's stay in the hospital, as well as significantly improve the patient's comfort and limit possible intraoperative and postoperative complications. The potential complications of using tranexamic acid should also always be considered — but does it really pose such a risk for patients without other loads? There are still concerns about the safety of different modes of administration of TXA and the risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in high-risk groups with a history of thromboembolism, acute myocardial infarction, or ischemic cerebrovascular accident [68]. Considering these safety issues, topical TXA can be a safe route of administration to reduce postoperative bleeding without increasing the risk associated with knee arthroplasty, because using TXA administered intravenously compared to placebo is associated with the occurrence of DVT at the level respectively: 6.7% vs 6.0% and when topical TXA was used, the incidence of DVT was 2.9%, compared to 6.1% in the placebo group. The analysis for pulmonary embolism showed similar relationships between TXA and placebo for both intravenous TXA administration (0.0% vs 1.5%) as well as in case topical TXA administration (0.7% vs 1.2%). One aspect of TXA administration that needs to be considered and implemented in larger orthopedic research is the toxicity of TXA in human periarticular tissues. In current orthopedic practice, the interaction between critical tissues such as cartilage, tendons, subpatellar fat pads, and ligaments with TXA remains largely unclear [69]. We found substantial improvements for TXA in all of the parameters described in our statistical study.

The performed meta-analysis is not without limitations. The lack of information in many studies on the use of tourniquets and the duration of their use to reduce blood loss however, these limitations in a meta-analysis of tourniquet use in knee arthroplasty found no major differences, in whether or not a tourniquet was used when using TXA during knee arthroplasty [70]. Another limitation may be the lack of knowledge about blood transfusions and blood products that affect hemoglobin levels in addition, the estimation of blood loss was variable as blood loss due to hematomas or tissue extravasation was

rarely measured, which could lead to inaccurate results. Arthroscopic surgery and trauma surgery should also be considered. However, the collected data indicate statistically and clinically significant findings regarding the use, route of administration, and safety of TXA in knee arthroplasty.

It is worth emphasizing, however, that this is the most complete meta-analysis from the studied range, including as many as 52 randomized trials. An additional advantage of meta-analysis is subanalysis divided into intravenous and topical application methods of TXA.

CONCLUSIONS

Tranexamic acid is effective and safe in reducing blood loss, the requirement for blood transfusion, and drain output in patients undergoing knee arthroplasty.

Author Contributions

Conceptualization, J.P.; methodology, J.P. and L.S.; validation, J.P. and M.A.-J.; formal analysis, J.P. and L.S.; investigation, J.P., M.A.-J., I.N., M.P.; resources, L.S.; data curation, J.P.; writing — original draft preparation, J.P. and M.A.-J.; writing — review and editing, all authors; visualization, L.S.; supervision, L.S. and J.P.; project administration, J.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

None.

Acknowledgments

The study was supported by the Polish Society of Disaster Medicine.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Moskal JT, Capps SG. Intra-articular Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: Meta-analysis. *J Knee Surg.* 2018; 31(1): 56–67, doi: [10.1055/s-0037-1600092](https://doi.org/10.1055/s-0037-1600092), indexed in Pubmed: [28395370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395370/).
2. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al. The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2018; 33(10): 3090–3098.e1, doi: [10.1016/j.arth.2018.04.043](https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.043), indexed in Pubmed: [29805106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805106/).
3. Pecold J, Al-Jeabory M, Krupowies M, et al. Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- J Clin Med. 2021; 11(1): 48, doi: [10.3390/jcm11010048](https://doi.org/10.3390/jcm11010048), indexed in Pubmed: [35011788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011788/).
4. Brusalis CM, Bostrom MPG, Richardson SS. Has Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty Made Tourniquet Use Obsolete? HSS J. 2018; 14(3): 338–340, doi: [10.1007/s11420-018-9627-3](https://doi.org/10.1007/s11420-018-9627-3), indexed in Pubmed: [30258343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258343/).
 5. Fu Yu, Shi Z, Han B, et al. Comparing efficacy and safety of 2 methods of tranexamic acid administration in reducing blood loss following total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(50): e5583, doi: [10.1097/MD.0000000000005583](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005583), indexed in Pubmed: [27977593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27977593/).
 6. Lin C, Qi Y, Jie Li, et al. Is combined topical with intravenous tranexamic acid superior than topical, intravenous tranexamic acid alone and control groups for blood loss controlling after total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(51): e5344, doi: [10.1097/MD.0000000000005344](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005344), indexed in Pubmed: [28002321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002321/).
 7. Mi B, Liu G, Lv H, et al. Is combined use of intravenous and intraarticular tranexamic acid superior to intravenous or intraarticular tranexamic acid alone in total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1): 61, doi: [10.1186/s13018-017-0559-2](https://doi.org/10.1186/s13018-017-0559-2), indexed in Pubmed: [28420413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420413/).
 8. Bolam SM, O'Regan-Brown A, Paul Monk A, et al. Toxicity of tranexamic acid (TXA) to intra-articular tissue in orthopaedic surgery: a scoping review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021; 29(6): 1862–1871, doi: [10.1007/s00167-020-06219-7](https://doi.org/10.1007/s00167-020-06219-7), indexed in Pubmed: [32860523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860523/).
 9. Goldstein M, Feldmann C, Wulf H, et al. Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(48): 824–830, doi: [10.3238/arztebl.2017.0824](https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0824), indexed in Pubmed: [29249226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29249226/).
 10. Park JH, Choi SW, Shin EHO, et al. The optimal protocol to reduce blood loss and blood transfusion after unilateral total knee replacement: Low-dose IA-TXA plus 30-min drain clamping versus drainage clamping for the first 3 h without IA-TXA. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017; 25(3): 2309499017731626, doi: [10.1177/2309499017731626](https://doi.org/10.1177/2309499017731626), indexed in Pubmed: [28950794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950794/).
 11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372(71), doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
 12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
 13. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021; 12(1): 55–61, doi: [10.1002/jrsm.1411](https://doi.org/10.1002/jrsm.1411), indexed in Pubmed: [32336025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336025/).
 14. Alipour M, Tabari M, Keramati M, et al. Effectiveness of oral Tranexamic acid administration on blood loss after knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Transfus Apher Sci*. 2013; 49(3): 574–577, doi: [10.1016/j.transci.2013.09.005](https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.09.005), indexed in Pubmed: [24148712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24148712/).
 15. Alshryda S, Mason J, Vaghela M, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX-K). *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(21): 1961–1968, doi: [10.2106/JBJS.L.00907](https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00907), indexed in Pubmed: [24196466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24196466/).
 16. Alvarez JC, Santiveri FX, Ramos I, et al. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied. *Transfusion*. 2008; 48(3): 519–525, doi: [10.1111/j.1537-2995.2007.01564.x](https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01564.x), indexed in Pubmed: [18067499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18067499/).
 17. Alvarez J, Santiveri FJ, Ramos MI, et al. Clinical trial on the effect of tranexamic acid on bleeding and fibrinolysis in primary hip and knee replacement. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2019; 66(6): 299–306, doi: [10.1016/j.redar.2019.01.011](https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.01.011), indexed in Pubmed: [30902396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902396/).
 18. Antinolfi P, Innocenti B, Caraffa A, et al. Post-operative blood loss in total knee arthroplasty: knee flexion versus pharmacological techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014; 22(11): 2756–2762, doi: [10.1007/s00167-013-2674-x](https://doi.org/10.1007/s00167-013-2674-x), indexed in Pubmed: [24077690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24077690/).
 19. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78(3): 434–440, indexed in Pubmed: [8636182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636182/).
 20. Bidolegui F, Arce G, Lugones A, et al. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty without Tourniquet: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Open Orthop J*. 2014; 8: 250–254, doi: [10.2174/1874325001408010250](https://doi.org/10.2174/1874325001408010250), indexed in Pubmed: [25132872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132872/).
 21. Bradshaw A, Monaghan J, Campbell D. Oral tranexamic acid reduces blood loss in total knee replacement arthroplasty. *C Orthopaedic Practice*. 2012; 23(3): 209–212, doi: [10.1097/bco.0b013e318247f1d5](https://doi.org/10.1097/bco.0b013e318247f1d5).
 22. Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2006; 96(5): 576–582, doi: [10.1093/bja/ael057](https://doi.org/10.1093/bja/ael057), indexed in Pubmed: [16531440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531440/).
 23. Cao G, Xie J, Huang Z, et al. Efficacy and safety of multiple boluses of oral versus intravenous tranexamic acid at reducing blood loss after primary total knee arthroplasty without a tourniquet: A prospective randomized clinical trial. *Thromb Res*. 2018; 171: 68–73, doi: [10.1016/j.thromres.2018.09.054](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.054), indexed in Pubmed: [30265882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30265882/).
 24. Chen X, Cao X, Yang C, et al. Effectiveness and Safety of Fixed-Dose Tranexamic Acid in Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2016; 31(11): 2471–2475, doi: [10.1016/j.arth.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27167769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167769/).
 25. Chiang ER, Chen KH, Wang ST, et al. Intra-articular Injection of Tranexamic Acid Reduced Postoperative Hemarthrosis in Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Study. *Arthroscopy*. 2019; 35(7): 2127–2132, doi: [10.1016/j.arthro.2019.02.018](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.02.018), indexed in Pubmed: [31227397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227397/).
 26. Ellis MH, Fredman B, Zohar E, et al. The effect of tourniquet application, tranexamic acid, and desmopressin on the procoagulant and fibrinolytic systems during total knee replacement. *J Clin Anesth*. 2001; 13(7): 509–513, doi: [10.1016/s0952-8180\(01\)00319-1](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(01)00319-1), indexed in Pubmed: [11704449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704449/).

27. Engel JM, Hohaus T, Ruwoldt R, et al. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg*. 2001; 92(3): 775–780, doi: [10.1097/00005539-200103000-00041](https://doi.org/10.1097/00005539-200103000-00041), indexed in Pubmed: [11226117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11226117/).
28. Guerreiro JP, Badaro BS, Balbino JR, et al. Application of Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty - Prospective Randomized Trial. *Open Orthop J*. 2017; 11: 1049–1057, doi: [10.2174/1874325001711011049](https://doi.org/10.2174/1874325001711011049), indexed in Pubmed: [28979607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28979607/).
29. Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth*. 2003; 90(5): 596–599, doi: [10.1093/bja/aeg111](https://doi.org/10.1093/bja/aeg111), indexed in Pubmed: [12697586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697586/).
30. Guzel Y, Gurcan OT, Golge UH, et al. Topical tranexamic acid versus autotransfusion after total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2016; 24(2): 179–182, doi: [10.1177/1602400212](https://doi.org/10.1177/1602400212), indexed in Pubmed: [27574259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27574259/).
31. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1997; 84(4): 839–844, doi: [10.1097/00005539-199704000-00026](https://doi.org/10.1097/00005539-199704000-00026), indexed in Pubmed: [9085968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9085968/).
32. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 1995; 74(5): 534–537, doi: [10.1093/bja/74.5.534](https://doi.org/10.1093/bja/74.5.534), indexed in Pubmed: [7772427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7772427/).
33. Huang Z, Xie X, Li L, et al. Intravenous and Topical Tranexamic Acid Alone Are Superior to Tourniquet Use for Primary Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99(24): 2053–2061, doi: [10.2106/JBJS.16.01525](https://doi.org/10.2106/JBJS.16.01525), indexed in Pubmed: [29257010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257010/).
34. Ishida K, Tsumura N, Kitagawa A, et al. Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011; 35(11): 1639–1645, doi: [10.1007/s00264-010-1205-3](https://doi.org/10.1007/s00264-010-1205-3), indexed in Pubmed: [21253725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21253725/).
35. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M, et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth*. 1999; 83(4): 596–601, doi: [10.1093/bja/83.4.596](https://doi.org/10.1093/bja/83.4.596), indexed in Pubmed: [10673876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673876/).
36. Karaaslan F, Karaoğlu S, Mermerkaya MU, et al. Reducing blood loss in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: combined intravenous-intra-articular tranexamic acid administration. A prospective randomized controlled trial. *Knee*. 2015; 22(2): 131–135, doi: [10.1016/j.knee.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.knee.2014.12.002), indexed in Pubmed: [25659440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25659440/).
37. Kim TK, Chang CB, Kang YG, et al. Clinical value of tranexamic acid in unilateral and simultaneous bilateral TKAs under a contemporary blood-saving protocol: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014; 22(8): 1870–1878, doi: [10.1007/s00167-013-2492-1](https://doi.org/10.1007/s00167-013-2492-1), indexed in Pubmed: [23592025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23592025/).
38. Kim JK, Park JY, Lee DoY, et al. Optimal dose of topical tranexamic acid considering efficacy and safety in total knee arthroplasty: a randomized controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021; 29(10): 3409–3417, doi: [10.1007/s00167-020-06241-9](https://doi.org/10.1007/s00167-020-06241-9), indexed in Pubmed: [32869124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32869124/).
39. Kundu R, Das A, Basunia SR, et al. Does a single loading dose of tranexamic acid reduce perioperative blood loss and transfusion requirements after total knee replacement surgery? A randomized, controlled trial. *J Nat Sci Biol Med*. 2015; 6(1): 94–99, doi: [10.4103/0976-9668.149099](https://doi.org/10.4103/0976-9668.149099), indexed in Pubmed: [25810643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810643/).
40. Gautam PL, Katyal S, Yamin M, et al. Effect of tranexamic acid on blood loss and transfusion requirement in total knee replacement in the Indian population: A case series. *Indian J Anaesth*. 2011; 55(6): 590–593, doi: [10.4103/0019-5049.90614](https://doi.org/10.4103/0019-5049.90614), indexed in Pubmed: [22223903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22223903/).
41. Lee SH, Cho KY, Khurana S, et al. Less blood loss under concomitant administration of tranexamic acid and indirect factor Xa inhibitor following total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21(11): 2611–2617, doi: [10.1007/s00167-012-2213-1](https://doi.org/10.1007/s00167-012-2213-1), indexed in Pubmed: [23052111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23052111/).
42. Lee QJ, Ching WY, Wong YC. Blood Sparing Efficacy of Oral Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29(1): 57–62, doi: [10.5792/ksrr.16.074](https://doi.org/10.5792/ksrr.16.074), indexed in Pubmed: [28231650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231650/).
43. Liu W, Yang C, Huang X, et al. Tranexamic Acid Reduces Occult Blood Loss, Blood Transfusion, and Improves Recovery of Knee Function after Total Knee Arthroplasty: A Comparative Study. *J Knee Surg*. 2018; 31(3): 239–246, doi: [10.1055/s-0037-1602248](https://doi.org/10.1055/s-0037-1602248), indexed in Pubmed: [28460409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460409/).
44. MacGillivray RG, Tarabichi SB, Hawari MF, et al. Tranexamic acid to reduce blood loss after bilateral total knee arthroplasty: a prospective, randomized double blind study. *J Arthroplasty*. 2011; 26(1): 24–28, doi: [10.1016/j.arth.2009.11.013](https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.11.013), indexed in Pubmed: [20171048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171048/).
45. Maniar RN, Kumar G, Singhi T, et al. Most effective regimen of tranexamic acid in knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study in 240 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(9): 2605–2612, doi: [10.1007/s11999-012-2310-y](https://doi.org/10.1007/s11999-012-2310-y), indexed in Pubmed: [22419350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419350/).
46. Molloy DO, Archbold HAP, Ogonda L, et al. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89(3): 306–309, doi: [10.1302/0301-620X.89B3.17565](https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B3.17565), indexed in Pubmed: [17356139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356139/).
47. Motiffard M, Tahririan MA, Saneie M, et al. Low Dose Perioperative Intravenous Tranexamic Acid in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J Blood Transfus*. 2015; 2015: 948304, doi: [10.1155/2015/948304](https://doi.org/10.1155/2015/948304), indexed in Pubmed: [26770871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770871/).
48. Onodera T, Majima T, Sawaguchi N, et al. Risk of deep venous thrombosis in drain clamping with tranexamic acid and carbazochrome sodium sulfonate hydrate in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27(1): 105–108, doi: [10.1016/j.arth.2011.02.004](https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.02.004), indexed in Pubmed: [21435821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435821/).
49. Orpen NM, Little C, Walker G, et al. Tranexamic acid reduces early post-operative blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of 29 patients. *Knee*. 2006; 13(2): 106–110, doi: [10.1016/j.knee.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.knee.2005.11.001), indexed in Pubmed: [16487712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487712/).

50. Öztaş S, Öztürk A, Akalin Y, et al. The effect of local and systemic application of tranexamic acid on the amount of blood loss and allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Acta Orthop Belg.* 2015; 81(4): 698–707, indexed in Pubmed: [26790793](#).
51. Roy SP, Tanki UF, Dutta A, et al. Efficacy of intra-articular tranexamic acid in blood loss reduction following primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20(12): 2494–2501, doi: [10.1007/s00167-012-1942-5](#), indexed in Pubmed: [22419263](#).
52. Sa-Ngasoonsong P, Wongsak S, Chanplakorn P, et al. Efficacy of low-dose intra-articular tranexamic acid in total knee replacement; a prospective triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 340, doi: [10.1186/1471-2474-14-340](#), indexed in Pubmed: [24308672](#).
53. Morales Santos M, Mas Martinez J, Sanz-Reig J, et al. Topical tranexamic acid in cemented primary total knee arthroplasty without tourniquet: a prospective randomized study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020; 30(6): 1003–1008, doi: [10.1007/s00590-020-02656-9](#), indexed in Pubmed: [32185573](#).
54. Shen PF, Hou WL, Chen JB, et al. Effectiveness and safety of tranexamic acid for total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 576–581, doi: [10.12659/MSM.892768](#), indexed in Pubmed: [25702095](#).
55. Shinde A, Sobti A, Maniar S, et al. Tranexamic acid reduces blood loss and need of blood transfusion in total knee arthroplasty: A prospective, randomized, double-blind study in Indian population. *Asian J Transfus Sci.* 2015; 9(2): 168–172, doi: [10.4103/0973-6247.154251](#), indexed in Pubmed: [26420938](#).
56. Sun Qi, Yu X, Wu J, et al. Efficacy of a Single Dose and an Additional Dose of Tranexamic Acid in Reduction of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32(7): 2108–2112, doi: [10.1016/j.arth.2016.10.003](#), indexed in Pubmed: [27889307](#).
57. Veien M, Sørensen JV, Madsen F, et al. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(10): 1206–1211, doi: [10.1034/j.1399-6576.2002.461007.x](#), indexed in Pubmed: [12421192](#).
58. Volquind D, Zardo RA, Winkler BC, et al. [Use of tranexamic acid in primary total knee replacement: effects on perioperative blood loss]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016; 66(3): 254–258, doi: [10.1016/j.bjan.2014.11.002](#), indexed in Pubmed: [26235005](#).
59. Wang Cg, Sun Zh, Liu J, et al. Safety and efficacy of intra-articular tranexamic acid injection without drainage on blood loss in total knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *Int J Surg.* 2015; 20: 1–7, doi: [10.1016/j.ijsu.2015.05.045](#), indexed in Pubmed: [26048730](#).
60. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92(15): 2503–2513, doi: [10.2106/JBJS.I.01518](#), indexed in Pubmed: [21048170](#).
61. Yang Y, Lv YM, Ding PJ, et al. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: a randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015; 25(1): 135–139, doi: [10.1007/s00590-014-1461-9](#), indexed in Pubmed: [24816760](#).
62. Yen SH, Lin PC, Wu CT, et al. Comparison of Effects of a Thrombin-Based Hemostatic Agent and Topical Tranexamic Acid on Blood Loss in Patients with Preexisting Thromboembolic Risk Undergoing a Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty. A Prospective Randomized Controlled Trial. *Biomed Res Int.* 2021; 2021: 2549521, doi: [10.1155/2021/2549521](#), indexed in Pubmed: [33511201](#).
63. Zhang S, Xie J, Cao G, et al. Six-Dose Intravenous Tranexamic Acid Regimen Further Inhibits Postoperative Fibrinolysis and Reduces Hidden Blood Loss following Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2021; 34(2): 224–232, doi: [10.1055/s-0039-1694768](#), indexed in Pubmed: [31434149](#).
64. Zhang X, Ma D, Pan J, et al. Effects of Different Applications of Tranexamic Acid on Perioperative Blood Transfusion Rate and Postoperative Pain in Unilateral Total Knee Arthroplasty. *Adv Ther.* 2021; 38(2): 1143–1154, doi: [10.1007/s12325-020-01596-4](#), indexed in Pubmed: [33346899](#).
65. Zohar E, Ellis M, Ifrach N, et al. The postoperative blood-sparing efficacy of oral versus intravenous tranexamic acid after total knee replacement. *Anesth Analg.* 2004; 99(6): 1679–1683, doi: [10.1213/01.ANE.0000136770.75805.19](#), indexed in Pubmed: [15562053](#).
66. Al-Jeabory M, Gawel W, Gasecka A, et al. Tranexamic acid use in emergency medicine. *Disaster and Emergency Medicine Journal.* 2022; 7(1): 47–51, doi: [10.5603/demj.a2022.0006](#).
67. Boutsiadis A, Reynolds RJ, Saffarini Mo, et al. Factors that influence blood loss and need for transfusion following total knee arthroplasty. *Ann Transl Med.* 2017; 5(21): 418, doi: [10.21037/atm.2017.08.11](#), indexed in Pubmed: [29201870](#).
68. Lee SY, Chong S, Balasubramanian D, et al. What is the Ideal Route of Administration of Tranexamic Acid in TKA? A Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475(8): 1987–1996, doi: [10.1007/s11999-017-5311-z](#), indexed in Pubmed: [28283902](#).
69. McLean M, McCall K, Smith IDM, et al. Tranexamic acid toxicity in human periarticular tissues. *Bone Joint Res.* 2019; 8(1): 11–18, doi: [10.1302/2046-3758.81.BJR-2018-0181.R1](#), indexed in Pubmed: [30800295](#).
70. Sun C, Zhang X, Ma Qi, et al. Impact of tourniquet during total knee arthroplasty when tranexamic acid was used: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2022; 17(1): 18, doi: [10.1186/s13018-021-02898-1](#), indexed in Pubmed: [35033124](#).

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TRANEXAMIC ACID IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

DIGITAL CONTENT

CONTENT:

Figure S1. A summary table of review authors’ judgements for each risk of bias item for each randomized study..... 2

Figure S2. A plot of the distribution of review authors’ judgements across randomized studies for each risk of bias item..... 3

Figure S3. Forest plot of hemoglobin changes in 24-hours after surgery among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route..... 3

Figure S4. Forest plot of total blood loss among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route. 3

Figure S5. Forest plot of intraoperative blood loss among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route..... 4

Figure S6. Forest plot of 24-hours blood loss from the drain among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route. 4

Figure S7. Forest plot of blood transfusion occurrence among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route. 5

Table S1. Characteristics of included studies..... 6

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Alipour et al. 2013	+	+	+	+	+	+
Aishryda et al. 2013	+	+	+	+	+	+
Alvarez et al. 2008	+	+	-	+	+	+
Alvarez et al. 2019	+	+	+	+	-	+
Antinolfi et al. 2013	+	+	+	+	-	+
Benon et al. 1996	+	+	-	+	+	+
Bidolegui et al. 2014	+	-	+	+	+	+
Bradshaw et al. 2012	+	-	+	+	+	+
Camarasa et al. 2006	+	+	+	+	-	+
Chen et al. 2016	+	+	+	+	-	+
Chiang et al. 2019	+	+	+	+	-	+
Ellis et al. 2001	+	+	+	+	+	+
Engel et al. 2001	+	+	+	+	+	+
Fernandes Guerreir et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Georgiadis et al. 2013	+	+	+	+	+	+
Good et al. 2003	+	+	+	+	-	+
Guzel et al. 2016	+	+	+	+	+	+
Hiippala et al. 1997	+	+	+	+	+	+
Hiippala et al. 1995	+	+	+	+	+	+
Huang et al. 2017	+	-	+	+	+	+
Ishida et al. 2011	+	+	+	+	+	+
Jensen et al. 1999	+	+	+	+	-	+
Karaaslan et al. 2015	+	+	+	+	+	+
Kim et al. 2013	+	+	+	+	+	+
Kim et al. 2021	+	+	+	+	+	+
Kundu et al. 2015	+	+	-	+	+	+
Lal Gautam et al. 2011	+	+	+	+	-	+
Lee et al. 2013	+	+	+	+	+	+
Lee et al. 2017	+	+	+	+	+	+
Liu et al. 2018	+	+	+	+	-	+
MacGillivray et al. 2011	+	+	+	+	+	+
Maniar et al. 2012	+	+	+	+	+	+
Molly et al. 2007	+	+	+	-	+	+
Motifard et al. 2015	+	-	+	+	+	+
Onodera et al. 2012	+	+	+	+	+	+
Orpen et al. 2006	+	+	+	+	+	+
Oztaz et al. 2015	+	+	-	+	+	+
Roy et al. 2012	+	+	-	+	+	+
Sa-ngasoongsong et al. 2013	+	+	+	+	+	+
Santias et al. 2020	+	+	+	+	-	+
Shen et al. 2015	+	+	+	+	-	+
Shinde et al. 2015	+	+	+	+	+	+
Sun et al. 2017	+	+	+	+	-	+
Veien et al. 2002	+	+	+	+	+	+
Volquind et al. 2016	+	+	+	+	-	+
Wang et al. 2015	+	-	+	+	+	+
Wong et al. 2010	+	-	+	+	+	+
Yang et al. 2015	+	+	+	+	-	+
Yen et al. 2021	+	+	+	+	-	+
Zhang et al. 2021 (A)	+	+	+	+	+	+
Zhang et al. 2021 (B)	+	+	+	+	-	+
Zohar et al. 2004	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.



Judgement
 Some concerns
 Low

FIGURE S1. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for each randomized study

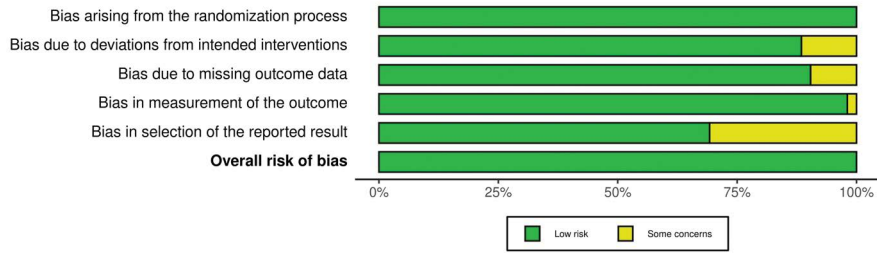


FIGURE S2. A plot of the distribution of review authors' judgements across randomized studies for each risk of bias item

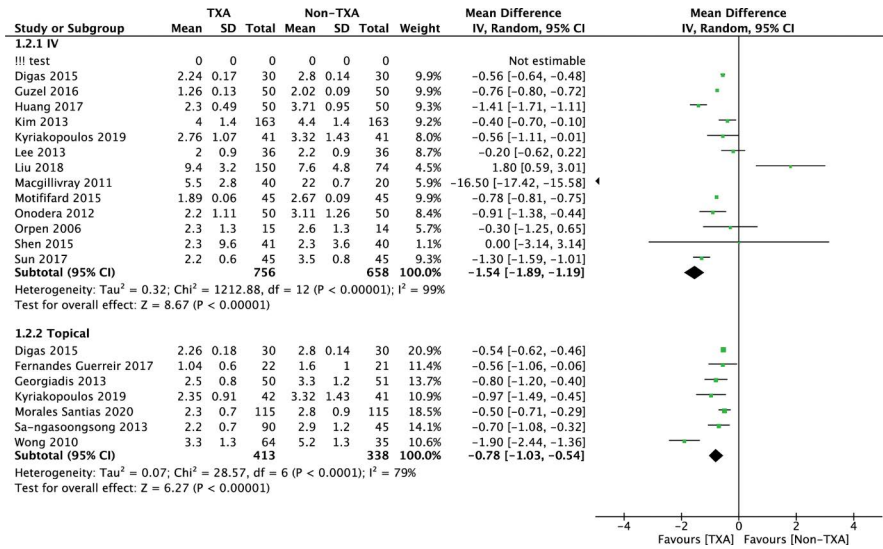


FIGURE S3. Forest plot of hemoglobin changes in 24-hours after surgery among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route

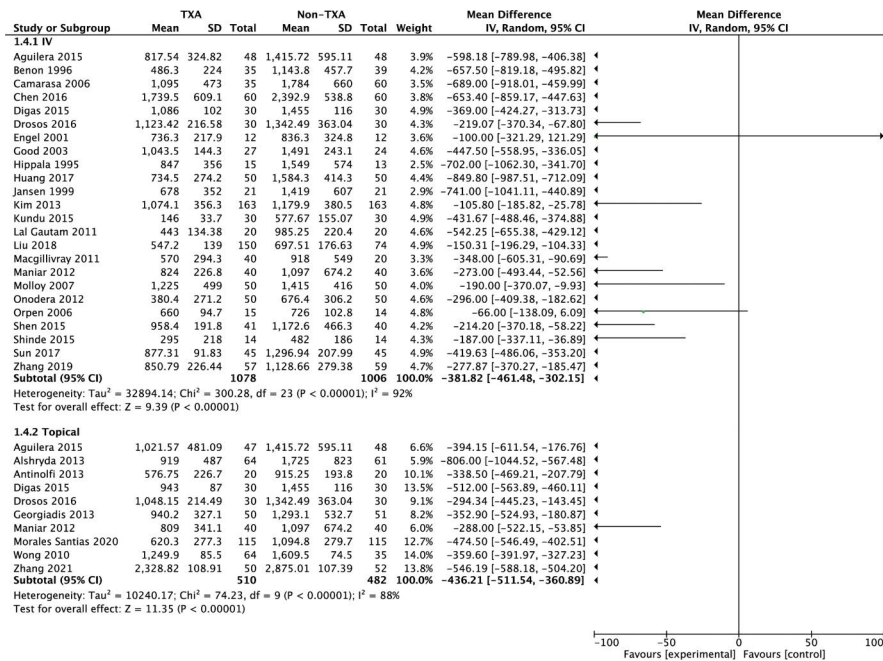


FIGURE S4. Forest plot of total blood loss among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route

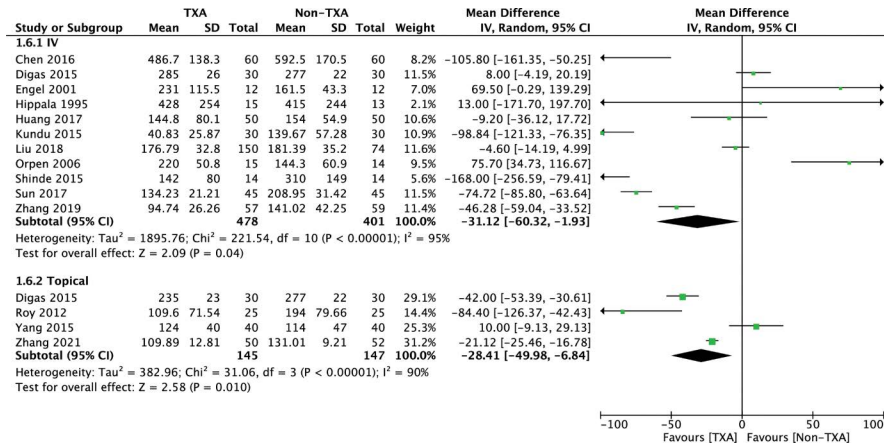


FIGURE S5. Forest plot of intraoperative blood loss among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route

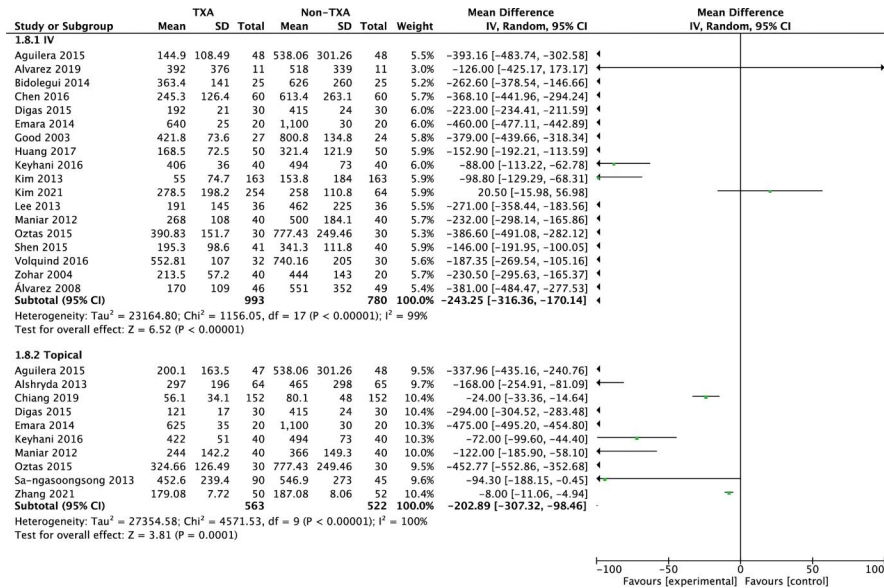


FIGURE S6. Forest plot of 24-hours blood loss from the drain among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route

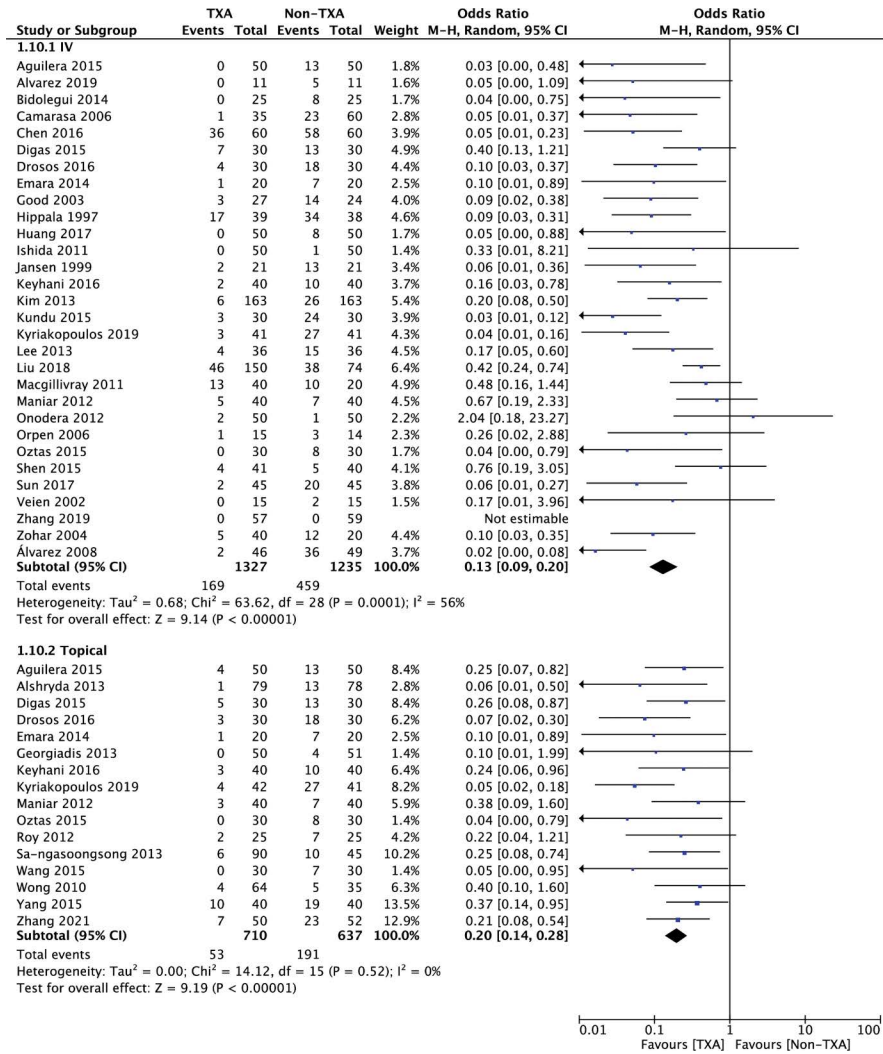


FIGURE S7. Forest plot of blood transfusion occurrence among TXA and non-TXA group in subgroup analysis due to TXA administration route

Table S1. Characteristics of included studies

Study	Country	Study design	TXA group			Non-TXA group		
			No. of patients	Age	Sex, male	No. of patients	Age	Sex, male
Alipour et al. 2013	Iran	RCT	26	68.6 ± 10	11 (42.3%)	27	63.11 ± 12.4	16 (59.3%)
Alshryda et al. 2013	UK	RCT	79	65.5 ± 9.6	30 (38.0%)	78	67.1 ± 10.2	44 (56.4%)
Álvarez et al. 2008	Sapin	RCT	46	71 ± 9	7 (15.2%)	49	72 ± 7	10 (20.4%)
Álvarez et al. 2019	Sapin	RCT	11	70 ± 7.5	3 (27.3%)	11	72.4 ± 7.1	2 (18.1%)
Antinolfi et al. 2013	Italy	RCT	20	71.9 ± 5.1	11 (55.0%)	20	70.7 ± 7.3	10 (50.0%)
Benon et al. 1996	Sweden	RCT	43	76 ± 7	13 (30.2%)	43	74 ± 7	10 (23.3%)
Bidolegui et al. 2014	Argentina	RCT	50	71.5 ± 9.4	NS	50	72 ± 6.8	NS
Bradshaw et al. 2012	Australia	RCT	26	67.1 ± 9.4	14 (53.8%)	20	68.2 ± 9.8	13 (65.0%)
Camarasa et al. 2006	Spain	RCT	35	73 (61-84)	9 (25.7%)	60	72 (52-85)	12 (20.0%)
Chen et al. 2016	China	RCT	60	66.5 ± 7.1	16 (26.7%)	60	64.2 ± 6.2	14 (23.3%)
Chiang et al. 2019	Taiwan	RCT	151	25.7 ± 8.4	125 (82.8%)	149	27.6 ± 6.9	119 (79.9%)
Ellis et al. 2001	Israel	RCT	10	71 ± 5	4 (40.0%)	10	72 ± 8	3 (30.0%)
Engel et al. 2001	Germany	RCT	12	71 ± 9	4 (33.3%)	12	66 ± 11	4 (33.3%)
Fernandes Guerreir et al. 2017	Brasil	RCT	22	68.36 (55-86)	4 (18.2%)	21	69.14 (55-81)	7 (33.3%)
Georgiadis et al. 2013	USA	RCT	50	67.0 ± 9.0	19 (38.0%)	51	64.5 ± 8.2	12 (23.5%)
Good et al. 2003	Sweden	RCT	27	72 (46-83)	9 (33.3%)	24	72 (50-84)	6 (25.0%)
Guzel et al. 2016	Turkey	RCT	50	66.5 ± 5.1	7 (14.0%)	50	67 ± 4.5	10 (20.0%)
Hiippala et al. 1997	Finland	RCT	39	70 ± 7	4 (10.3%)	38	69 ± 5	8 (21.1%)
Hippala et al. 1995	Finland	RCT	15	70(56-92)	2 (13.3%)	13	70 (63-78)	3 (23.1%)
Huang et al. 2017	China	RCT	100	66.1 ± 7.6	34 (34.0%)	50	65.8 ± 6.3	15 (30.0%)
Ishida et al. 2011	Japan	RCT	50	73.3 ± 5.0	6 (12.0%)	50	73.5 ± 6.1	6 (12.0%)
Jensen et al. 1999	Belgium	RCT	21	70.7 (62-80)	5 (23.8%)	21	71 (64-84)	3 (14.3%)
Karaaslan et al. 2015	Turkey	RCT	41	65.9 ± 8.0	6 (14.6%)	40	65.6 ± 7.0	8 (20.0%)
Kim et al. 2013	Korea	RCT	90	73.5 ± 5.5	11 (12.2%)	90	71.9 ± 55.9	12 (13.3%)

Table S1. Characteristics of included studies

Study	Country	Study design	TXA group			Non-TXA group		
			No. of patients	Age	Sex, male	No. of patients	Age	Sex, male
Kim et al. 2021	Korea	RCT	254	69.8 ± 6.4	24 (9.4%)	64	67.2 ± 5.1	6 (9.4%)
Kundu et al. 2015	India	RCT	30	60.3±12.56	8 (26.7%)	30	59.6 ± 12.2	7 (23.3%)
Lal Gautam et al. 2011	India	RCT	20	65.65±6.27	8 (40.0%)	20	64.65 ± 9.75	8 (40.0%)
Lee et al. 2013	Korea	RCT	36	69.7 ±7.9	5 (13.9%)	36	69.2 ± 7.7	5 (13.8%)
Lee et al. 2017	China	RCT	94	70 ± 8	31 (33.0%)	95	68 ± 8	29 (30.5%)
Liu et al. 2018	China	RCT	150	63.5 ± 6.8	64 (42.7%)	74	61.85 ± 6.4	31 (41.9%)
MacGillivray et al. 2011	United Arab Emirates	RCT	40	63.5 ± 4.3	15 (37.5%)	20	66 ± 7.5	5 (25.0%)
Maniar et al. 2012	India	RCT	80	67.8 ± 8.5	16 (20.0%)	40	66.2 ± 7.2	4 (10.0%)
Molly et al. 2007	Ireland	RCT	50	NS	NS	50	NS	NS
Motififard et al. 2015	Iran	RCT	45	67.04 ± 8.01	10 (20.2%)	45	65.66 ± 4.97	13 (28.9%)
Onodera et al. 2012	Japan	RCT	50	70.4 ± 10.1	8 (16.0%)	50	70.5 ± 8.3	9 (18.0%)
Orpen et al. 2006	UK	RCT	15	73 (70-78)	8 (53.3%)	14	69 (63-74)	3 (21.4%)
Oztaz et al. 2015	Turkey	RCT	60	67.5 ± 6.3	9 (15.0%)	30	67.03 ± 6.15	5 (16.7%)
Roy et al. 2012	India	RCT	25	66.04 ± 7.15	15 (60.0%)	25	66.56 ± 8.03	9 (36.0%)
Sa-ngasoongsong et al. 2013	Thailand	RCT	90	67.9 ± 8.1	8 (8.9%)	45	66.2 ± 7.3	2 (4.4%)
Santias et al. 2020	Spain	RCT	115	71.1 ± 7.9	35 (30.4%)	115	70.0 ± 8.0	41 (35.7%)
Shen et al. 2015	China	RCT	41	65.7±8.2	8 (19.5%)	40	64.9 ± 7.9	11 (27.5%)
Shinde et al. 2015	India	RCT	14	66.79 ± 6.12	3 (21.4%)	14	63.79 ± 8.85	1 (7.1%)
Sun et al. 2017	China	RCT	45	68.1 ± 7.9	10 (22.2%)	45	67.4 ± 8.4	8 (17.8%)
Veien et al. 2002	Denmark	RCT	15	70.5 ± 9.5	4 (26.7%)	14	69.5 ± 9.0	1 (7.1%)
Volquind et al. 2016	Brazil	RCT	32	67.87 ± 5	10 (31.3%)	30	63.96 ± 4	9 (30.0%)
Wang et al. 2015	China	RCT	30	64.90 ± 6.38	9 (30.0%)	30	64.97 ± 6.75	6 (20.0%)
Wong et al. 2010	Canada	RCT	64	65.9 ± 11.2	20 (31.3%)	35	68.4 ± 10.4	13 (37.1%)
Yang et al. 2015	China	RCT	40	69 ± 5	12 (30.0%)	40	67 ± 6	10 (25.0%)

Table S1. Characteristics of included studies

Study	Country	Study design	TXA group			Non-TXA group		
			No. of patients	Age	Sex, male	No. of patients	Age	Sex, male
Yen et al. 2021	Taiwan	RCT	34	NS	NS	35	NS	NS
Zhang et al. 2021 (A)	China	RCT	57	65.21 ± 8.23	10 (17.5%)	59	64.78 ± 6.63	11 (18.6%)
Zhang et al. 2021 (B)	China	RCT	50	65.19 ± 6.87	16 (32.0%)	52	64.81 ± 7.08	18 (34.6%)
Zohar et al. 2004	Israel	RCT	40	69 ± 9	12 (30.0%)	20	73 ± 7	7 (35.0%)

RCT — randomized controlled trial; NS — not specified



Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Jaroslaw PECOLD¹, Michal PRUC², Gabriella NUCERA³, Krzysztof KUREK⁴, Lukasz SZARPAK^{5*}, Mahdi AL-JEABORY⁶

Cite this paper as: Pecold J, Pruc M, Nucera G, Kurek K, Szarpak L, Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Med Psychol Public Health*. 2024;1(4):185-198.
Doi:10.5281/zenodo.11075371

Received: 10 January 2024

Revised: 15 April 2024

Accepted: 25 April 2024

¹Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland. E-mail: j.pecold@ptmk.org ORCID: 0000-0002-9933-0936

²Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland. Department of Public Health, International European University, Kyiv, Ukraine. E-mail: m.pruc@ptmk.org ORCID: 0000-0002-2140-9732

³Fatebenefratelli Hospital, Milano, Italy. E-mail: gabriellanucera@gmail.com ORCID: 0000-0003-1425-0046

⁴Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland. E-mail: k.kurek@ptmk.org ORCID: 0009-0005-8904-9947

⁵Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland; Research Unit, Maria Skłodowska-Curie Białystok Oncology Center, Warsaw, Poland; Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA. E-mail: lukasz.szarpak@gmail.com ORCID: 0000-0002-0973-5455

⁶Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland. E-mail: mmahdi@interia.pl ORCID: 0000-0003-4412-6409

*Correspondence

Abstract

Introduction: Given the increasing prevalence of hip dysfunction and the consequent rise in total hip arthroplasty procedures, our research aims to elucidate the optimal administration route of tranexamic acid to minimize perioperative complications and enhance patient.

Methods: The BioMedCentral, PubMed, EMBASE, Scopus, and Cochrane Central Register databases were searched for pertinent studies published up until January 12, 2024. Randomized and quasi-randomized clinical trials comparing intravenous versus intra-articular tranexamic acid in adult patients under total hip arthroplasty were included. Pooled analysis was conducted using Review Manager v. 5.4 software (RevMan). The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Nineteen trials were included in the meta-analysis. Hemoglobin drops after IV-TXA compared to IA-TXA showed no statistically significant differences (SMD = -0.08; 95%CI: -0.41 to 0.24; $p=0.61$). The situation was similar for hemoglobin drop (SMD = 0.03; 95%CI: -0.10 to 0.17; $p=0.62$). Total blood loss for IV-TXA was 935 ± 527 mL, compared to 962 ± 519 mL for IA-TXA (SMD = -0.07; 95%CI: -0.19 to 0.05; $p=0.23$; Figure 6). The need for blood transfusion was noted in 8.1% of IV-TXA-treated patients and 8.3% of IA-TXA-treated patients (OR = 0.95; 95%CI: 0.66 to 1.38; $p=0.79$).

Discussion and Conclusions: Both the intravenous and intra-articular tranexamic acid administration showed the same level of effectiveness in limiting blood loss, lowering post-operative complications, and minimizing overall adverse events in total hip arthroplasty. These approaches may be used interchangeably at the clinician's discretion without determining the superiority of any method. Moreover, it is vital to include tranexamic acid in the guidelines since it should be frequently used in any operation of this kind.

Take-home message: Both intravenous and intra-articular tranexamic acid administration in total hip arthroplasty are equally effective in reducing blood loss, minimizing post-operative complications, and decreasing overall adverse events. Clinicians can use either method based on individual patient factors without a significant difference in outcomes.

Keywords: intra-articular; intravenous; tranexamic acid; topical; total hip arthroplasty.

INTRODUCTION

Hip dysfunction, encompassing a range of conditions such as osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis, and traumatic injuries, represents a significant public health concern due to its prevalence and impact on quality of life [1, 2]. For example, the incidence of hip osteoarthritis is increasing in parallel with the aging global population. The Prevalence Trends of Site-Specific OA from the Global Burden of Disease Study 2019 revealed that the number of people affected by arthritis significantly rose by 113.25% over a span of 10 years. Specifically, the prevalence of OA grew from 247.51 million cases in 1990 to 527.81 million cases in 2019 [3,4]. This degenerative joint disease is a leading cause of hip dysfunction, contributing to pain, stiffness, and reduced mobility in affected individuals [5].

Total hip arthroplasty has become a cornerstone in the management of severe hip dysfunction, particularly in elderly populations. Due to factors like an aging population, improvements in surgical methods, and higher patient expectations for maintaining an active lifestyle, the frequency of THA procedures has been increasing. According to recent epidemiological studies, the demand for THA is projected to continue to grow in the coming decades, highlighting its significance as a major orthopedic intervention [6]. This increasing trend in THA surgeries underscores the importance of addressing associated complications, such as perioperative bleeding. Transfusing blood is often required during THA procedures because to significant blood loss, which has inherent risks. Previous studies have shown that the total amount of blood lost during the perioperative phase of THA may reach up to 1500 mL, and around 20% of patients may need a blood transfusion [7]. Perioperative total blood loss refers to the combined volume of blood lost during surgery that is observable, as well as the blood lost by drainage following the procedure. Additionally, it encompasses the phenomenon referred to as hidden blood loss. Hidden blood loss refers to the unmeasurable amount of blood lost during the perioperative period, regardless of the visible blood loss and the volume of blood drained after surgery [8]. An excessive amount of hidden blood loss may exacerbate post-operative anemia, hence increasing the probability of wound disruption, infection, disorientation, and other complications [9]. Utilizing effective hemostatic therapies during the perioperative period might reduce the need for blood transfusions, save valuable blood resources, lower the incidence of transfusion-related diseases and adverse reactions, and control hospital expenses [10]. As THA becomes more commonplace, the need for effective and safe strategies to manage this complication becomes more pressing, further emphasizing the relevance of investigating the optimal use of interventions like tranexamic acid (TXA).

TXA, an antifibrinolytic agent, has become increasingly pivotal in managing perioperative bleeding associated with THA. TXA exerts its effect primarily by inhibiting plasminogen activation and plasmin activity. Plasmin, a key enzyme in the

fibrinolysis process, is responsible for breaking down fibrin clots. By inhibiting plasminogen and plasmin, TXA reduces the breakdown of fibrin clots, thereby stabilizing clot formation and diminishing overall blood loss [11]. The clinical implications of TXA's action are significant in the context of THA. It has been extensively studied and demonstrated to reduce blood loss and the subsequent need for blood transfusions effectively. These outcomes are crucial, as they directly correlate with a reduced risk of transfusion-related complications, shorter hospital stays, and quicker patient recovery times [12].

However, the method of TXA administration during THA remains a subject of ongoing research and debate. The efficacy and safety of intravenous (IV) versus intraarticular (IA) administration are particularly under scrutiny. IV administration delivers TXA systemically, providing widespread antifibrinolytic effects throughout the body. In contrast, IA administration allows for direct delivery of TXA to the joint space, potentially increasing its concentration at the surgical site while minimizing systemic exposure [13,14]. This distinction is particularly relevant for patients with specific comorbidities, where systemic administration might pose higher risks. Recent studies, including randomized controlled trials and meta-analyses, have provided insights but not conclusive evidence favoring one route over the other. For instance, Gómez-Aparicio et al. conducted a randomized controlled trial comparing the effects of IV and IA TXA in THA, focusing on parameters like post-operative hemoglobin drop, total blood loss, and transfusion requirements [15]. Their findings suggested no significant differences between the routes in reducing post-operative bleeding or transfusion needs but raised questions about the possible variances in efficacy based on patient age and other demographic factors. This distinction in administration routes is important not only because of their different effects on bleeding control but also because of their various safety profiles, particularly in patients with pre-existing medical conditions that systemic antifibrinolytic therapy may make worse.

This article aims to delve into the nuances of IV versus IA TXA administration in THA, examining the latest research and synthesizing findings from various studies. By comparing outcomes, safety profiles, and specific patient considerations, we aim to provide a comprehensive overview that can guide clinicians in optimizing TXA use in THA and contribute to the ongoing discourse in orthopedic surgery.

METHODS

This meta-analysis follows the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [16]. The study protocol was developed a priori and was not subject to modification during the study. A protocol for this meta-analysis has not been registered. Our study did not require ethical approval.

Eligibility criteria

Inclusion criteria contemplated studies (1) prospective, randomized, and quasi-randomized controlled trials; (2) in English or Spanish; (3) performed in adults (≥ 18 years old); (4) comparing intravenous versus intra-articular tranexamic acid under total hip arthroplasty; (5) indicating outcomes including total blood loss, hematocrit or hemoglobin drop, the need for transfusions. Exclusions were made for studies that did not meet these inclusion criteria and for review articles, case reports, and abstracts. When multiple publications reported on the same or overlapping patient groups, only the most recent publication or the one providing the most comprehensive data was selected. The authors resolved any differences in opinion through a consensus discussion.

Information sources and search strategies

BioMedCentral, PubMed, EMBASE, Scopus, and the Cochrane Central Register databases were searched for potentially eligible trials from inception to 12 January 2024. We have limited articles to articles published in English and Spanish language. References of the previously published meta-analyses were also searched for eligible trials. The search strategy included pre-defined search terms related to TXA and total hip arthroplasty, namely, “tranexamic acid” OR “tranexam” OR “TXA” AND “total hip arthroplasty” OR “THA” OR “hip replacement” OR “hip arthroplasty” OR “randomized

controlled trial” OR “randomized clinical trial” OR “RCT”. Duplicates between the different databases were removed.

Study selection

Two authors (JP and MAJ) independently searched the title and abstract of the potentially eligible articles. Finally, the full text of the possible articles was retrieved and assessed for eligibility. Any disputes between the two authors were solved by discussion and consultation with a third author (LS).

Data extraction

Data extraction process was performed by two independent review authors (JP and MP). Any disagreement between the two independent reviewers, at any of the study phases, was solved by discussion with involvement of a third reviewer (LS). Relevant data from included articles were extracted by a pair of independent authors (FC, GN) into a structured proforma. Another author crosschecked these data before analysis (KK).

Risk of bias assessment

The internal validity and risk of bias of included trials were appraised according to The Cochrane Collaboration methods [17] by two independent reviewers (JP and MAJ), with divergences resolved by discussion with third reviewer (MP). We made comparisons of data regarding studies, results, study methodology, design strengths and weaknesses. In each case, we evaluated the risk of bias using the Rob2 tool for randomized [18]. The Rob2 tool includes the following criteria: randomization process, deviations from intended intervention, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported result. To visualize the risk of bias assessments, we used the RobVis application [19].

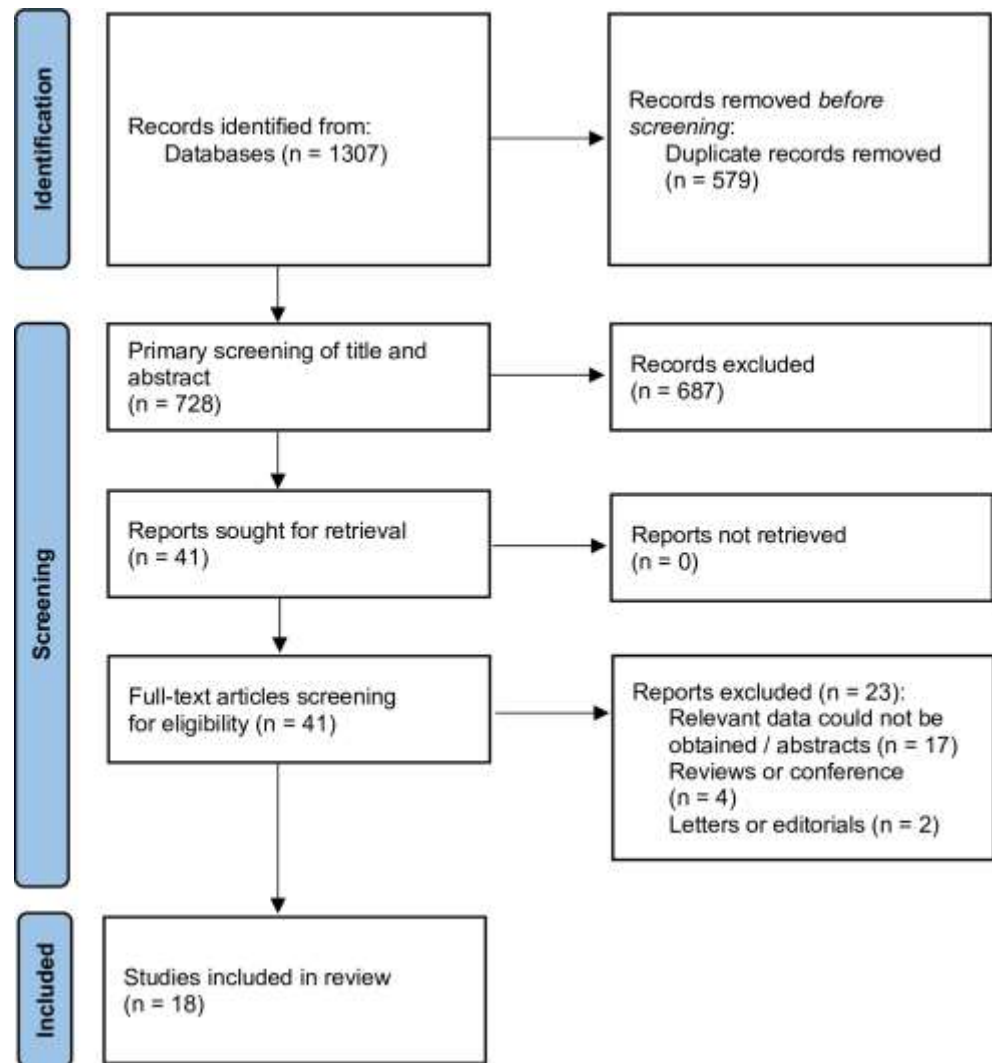
Statistical analysis

The statistical analysis was performed using RevMan 5.4. Software (Review Manager, The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). For dichotomous outcomes, the authors calculated individual and pooled risk ratios with 95% confidence intervals (CI). For continuous variables, the mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD) with a corresponding 95% CI was calculated. In situations where continuous outcomes in a study were presented as median, range, and interquartile range, means and standard deviations were calculated using the method proposed by Hozo and colleagues [20]. All analyses employed a random-effects model. The extent of heterogeneity was quantitatively determined using the I^2 statistic, with an I^2 value $< 25\%$ indicating low heterogeneity, $25\text{--}50\%$ suggesting moderate heterogeneity, and $> 50\%$ indicating high heterogeneity [21]. To identify potential bias, Egger's test and funnel plots were used, and in cases where a single meta-analysis included more than ten trials, tests for funnel plot asymmetry were conducted to evaluate possible publication bias. Finally, in sensitivity analyses, leave-one-out analysis was performed.

RESULTS

The results of the literature search and study selection process are outlined in the PRISMA flow chart (Fig. 1). A total of 1307 studies were identified from BioMed Central, PubMed, EMBASE, Scopus and the Cochrane Central Register databases. Consequently, only 728 studies remained after removing unnecessary and repetitive studies and those carried out in languages other than English or Spanish. After removing repetitions, the abstracts and titles of the remaining 728 studies were examined. Furthermore, the full texts of 41 studies were screened for qualifications and evaluated according to the inclusion criteria. After applying the inclusion and exclusion criteria, nineteen RCTs with a total of 2089 subjects were included in this review [15, 22-38].

Figure 1. PRISMA checklist.



Study characteristics

The clinical characteristics of all the included RCTs are illustrated in Table 1. Each trial included between 50 and 203 THA surgery patients. The articles analyzed in this meta-analysis were published between 2014 and 2023. Of the 19 trials, nine were performed in China [24,27,31,33–38], two were performed in Spain [15,22], one was performed in Australia [23], Slovakia [25], Greece [26], USA [28], Turkey [29], Bosnia and Herzegovina [30] and Belgium [32]. All included trials had a low risk of bias (Figures 2 and 3).

Mean age of patients treated with IV-TXA and IA-TXA was 64.6 ± 10.3 and 64.3 ± 10.8 years, respectively (MD = 0.41; 95%CI: -0.54 to 1.36; $p=0.40$). BMI in the group of patients treated with IV-TXA was 25.2 ± 4.6 while in the IA-TXA group it was 25.3 ± 4.7 (MD = -0.06; 95%CI: -0.16 to 0.03; $p=0.18$). In the IV-TXA and IA-TXA groups, men constituted respectively: 44.7% vs. 44.1% (OR = 1.04; 95%CI: 0.87 to 1.24).

Table 1. Baseline characteristics of included trials.

Study	Country	Study design	IV-TXA				IA-TXA			
			No.	Age	Sex, male	BMI	No.	Age	Sex, male	BMI
Gómez-Aparicio et al., 2020	Spain	RCT	110	63.9 (10.8)	48 (43.6%)	28.3 (3.8)	85	65.5 (10.9)	45 (52.9%)	29.2 (5.3)
Gómez Barbero et al., 2018	Spain	RCT	31	62.74 (11.95)	28	28.52 (3.98)	47	63.4 (12.51)	25	28.44 (3.91)
Hasan et al., 2021	Australia	RCT	35	70.0 (10.2)	14	27.7 (5.8)	34	65.2 (10.5)	14	29.1 (6.1)
Jia et al., 2019	China	RCT	60	76.34 (3.55)	27	22.95 (3.81)	60	75.61 (5.27)	33	22.95 (2.21)
Juraj et al., 2021	Slovakia	RCT	41	67.46 (7.12)		NS	41	65.88 (12.29)		NS
Kyriakopoulos et al., 2019	Greece	RCT	41	67.59 (10.15)		NS	41	66.14 (11.49)		NS
Luo et al., 2017	China	RCT	60	66.98 (8.57)	27	24.51 (3.87)	60	64.42 (8.02)	25 (13.9%)	25.57 (4.19)
North et al., 2016	USA	RCT	70	64.1 (12.0)	38	31.1 (5.4)	69	65.7 (10.6)	39	31.1 (6.4)
Örs et al., 2021	Turkey	RCT	30	54.1 (12.3)	13	28.2 (4.1)	41	50.3 (11.8)	13	27.3 (4.3)
Palija et al., 2020	Bosnia and Herzegovina	RCT	40	62.88 (7.13)	19 (47.5%)	30.2 (4.88)	40	59.88 (10.25)	13 (32.5%)	29.26 (4.46)
Shen et al., 2023	China	RCT	82	67.63 (5.1)	40	21.81 (2.45)	79	67.09 (4.69)	42	22.16 (2.22)
Vies et al., 2021	Belgium	RCT	60	61.5 (11.8)	29	27.6 (4.4)	60	64.0 (13.4)	22	26.3 (4.4)
Wei et al., 2014	China	RCT	101	63.6 (7.0)	NS	24.2 (3.1)	102	60.2 (6.5)	NS	25.3 (3.0)
Xie et al., 2016	China	RCT	70	59.53 (11.5)	20	24.16 (3.08)	70	62.24 (11.04)	25	24.47 (3.3)
Xu et al., 2019	China	RCT	68	62.5 (6.6)	32	22.0 (2.3)	72	61.9 (6.1)	34	22.3 (2.7)
Zhang et al., 2016	China	RCT	25	44.5 (2.4)	14	24.3 (3.2)	25	44.3 (3.7)	13	23.5 (3.4)
Zhou et al., 2018	China	RCT	56	65.8 (9.4)	17	23.2 (3.1)	57	63.2 (10.0)	12	23.7 (3.2)

Zhou et al., China 2023	RCT	42	64.86 (9.67)	20	21.81 (2.8)	84	67.17 (10.02)	44	22.23 (2.72)
----------------------------	-----	----	-----------------	----	----------------	----	------------------	----	-----------------

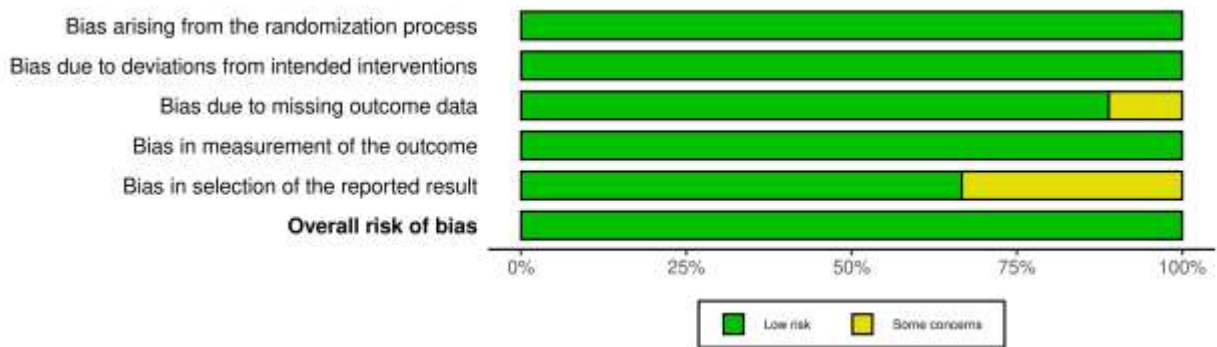
Figure 2. A summary table of review authors' judgements for each risk of bias item for randomized study.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Gómez-Aparicio et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Gómez Barbero et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Hasan et al., 2021	+	+	+	+	-	+
Jia et al., 2019	+	+	+	+	+	+
Juraj et al., 2021	+	+	-	+	+	+
Kyriakopoulos et al., 2019	+	+	-	+	+	+
Luo et al., 2017	+	+	+	+	+	+
North et al., 2016	+	+	+	+	-	+
Ors et al., 2021	+	+	+	+	-	+
Palijsa et al., 2020	+	+	+	+	-	+
Shen et al., 2023	+	+	+	+	+	+
Vies et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Wei et al., 2014	+	+	+	+	+	+
Xie et al., 2016	+	+	+	+	+	+
Xu et al., 2019	+	+	+	+	-	+
Zhang et al., 2016	+	+	+	+	+	+
Zhou et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Zhou et al., 2023	+	+	+	+	-	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Figure 3. A plot of the distribution of review authors' judgements across non randomized studies for each risk of bias item.



Outcomes

Hemoglobin drops after IV-TXA compared to IA-TXA showed no statistically significant differences (SMD = -0.08; 95%CI: -0.41 to 0.24; $p=0.61$; Figure 4). The situation was similar for hemoglobin drop (SMD = 0.03; 95%CI: -0.10 to 0.17; $p=0.62$; Figure 5). Total blood loss for IV-TXA was 935 ± 527 mL, compared to 962 ± 519 mL for IA-TXA (SMD = -0.07; 95%CI: -0.19 to 0.05; $p=0.23$; Figure 6).

The need for blood transfusion was noted in 8.1% of IV-TXA-treated patients and 8.3% of IA-TXA-treated patients (OR = 0.95; 95%CI: 0.66 to 1.38; $p=0.79$; Figure 7). The mode of administration of TXA, by IV or IA route also did not affect the length of the hospital stay, which was the respective 4.5 ± 1.5 vs. 4.6 ± 1.5 days (SMD -0.04; 95%CI: -0.18 to 0.11; $p=0.60$; Figure 8).

Figure 4. Forest plot of hemoglobin drop among IV-TXA vs. IA-TXA patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

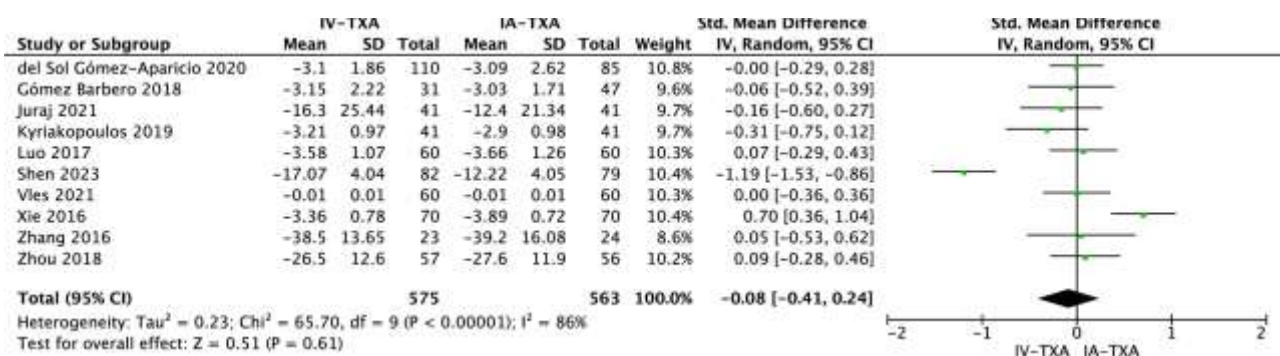


Figure 5. Forest plot of hematocrit drop among IV-TXA vs. IA-TXA patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

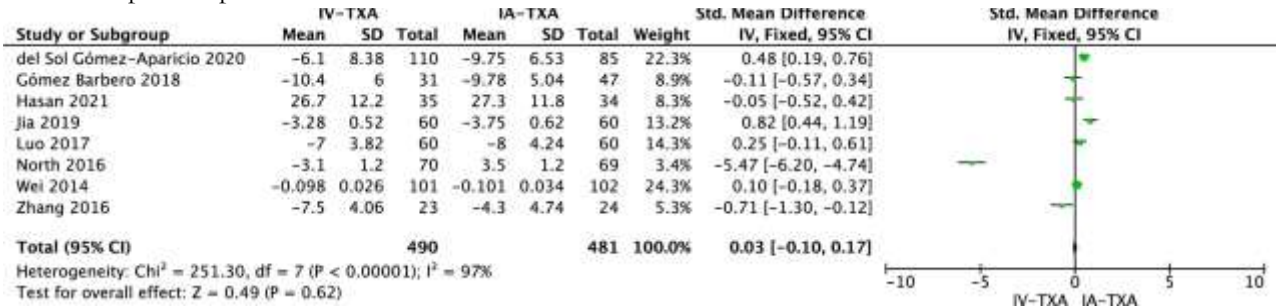


Figure 6. Forest plot of total blood loss among IV-TXA vs. IA-TXA patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

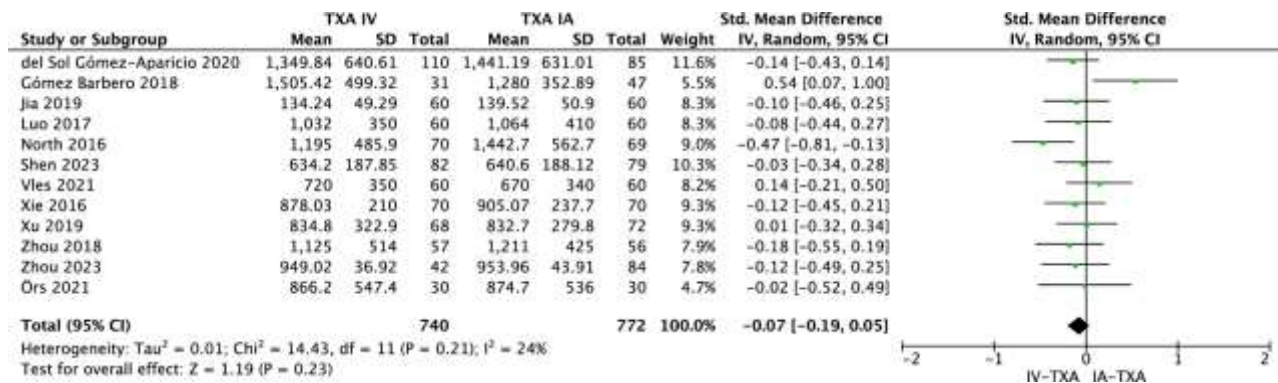


Figure 7. Forest plot of transfusion rate among IV-TXA vs. IA-TXA patients. The center of each square represents the odds ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.

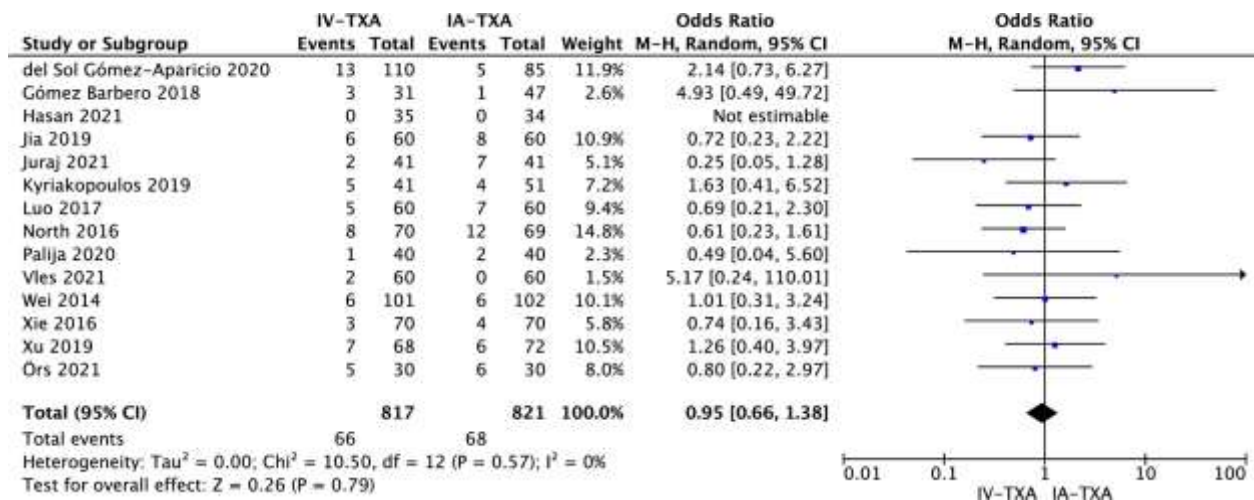
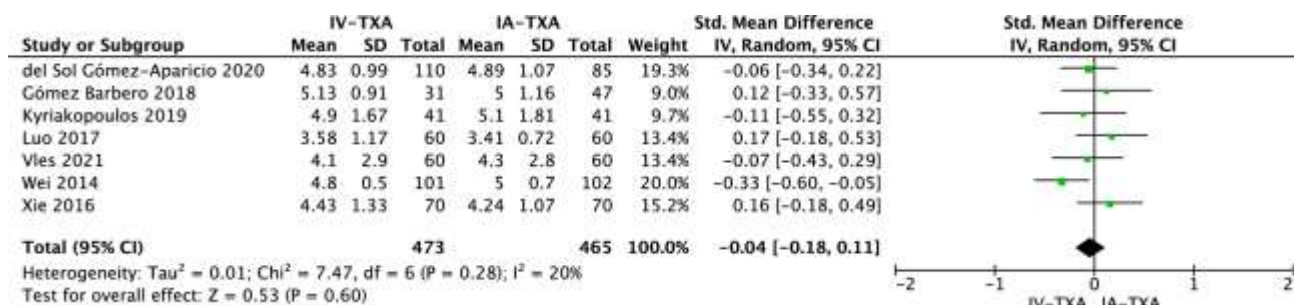


Figure 8. Forest plot of length of hospital stay among IV-TXA vs. IA-TXA patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results.



There were no significant differences in the incidence of complications between IV-TXA and IA-TXA. Pooled analysis of complications is shown in Table 2.

Table 2. Pooled analysis of analyzed complications.

Adverse event	No of studies	Event / Participants		OR	Events	Heterogeneity between Trials		p-Value for Differences across Groups
		IV-TXA	IA-TXA			p-value	I ² statistics	
DVT	5	2/334 (0.6%)	2/338 (0.6%)	1.02	0.18 to 5.95	0.65	0%	0.98
PE	5	1/381 (0.3%)	0/383 (0.0%)	3.22	0.13 to 80.46	NA	NA	0.48
Cardiac infarction	2	0/130 (0.0%)	0/130 (0.0%)	NE	NE	NA	NA	NA
Stroke	2	0/130 (0.0%)	0/130 (0.0%)	NE	NE	NA	NA	NA
Acute renal failure	2	0/130 (0.0%)	0/130 (0.0%)	NE	NE	NA	NA	NA
Wound renal failure	4	14/299 (4.7%)	18/304 (5.9%)	0.76	0.37 to 1.59	0.66	0%	0.47

Note: CI: confidence interval; DVT: deep vein thrombosis; OR: odds ratio; PE: pulmonary embolism

DISCUSSION

Tranexamic acid has become a pivotal agent in the management of perioperative blood loss in orthopedic surgeries. Its role in reducing blood loss and minimizing the need for transfusions is well-documented, as evidenced by a plethora of studies conducted over recent years [39]. Surgical procedures, particularly those as invasive as THA, pose a significant risk of blood loss, which can lead to various post-operative complications, including prolonged recovery time, increased risk of infections, and the need for blood transfusions [40]. TXA has shown remarkable efficacy in mitigating these risks. This is particularly vital in THA, where blood preservation is crucial for patient recovery and overall surgical success.

The present meta-analysis showed that the comparison between intravenous (IV-TXA) and intra-articular (IA-TXA) routes reveals no statistically significant difference in the drop of hemoglobin levels post-surgery. Further, the total blood

loss associated with IV-TXA was 935 ± 527 mL compared to 962 ± 519 mL for IA-TXA. This marginal difference, represented by an SMD of -0.07 (95% CI: -0.19 to 0.05 ; $p=0.23$), suggests that both routes are almost equally effective in controlling blood loss. Regarding the need for blood transfusions, the rates were closely aligned, with 8.1% in the IV-TXA group and 8.3% in the IA-TXA group (OR = 0.95; 95% CI: 0.66 to 1.38; $p=0.79$). This further supports the argument that both routes are comparably effective. Additionally, the mode of TXA administration did not significantly influence the length of hospital stay, which was similar for both groups (4.5 ± 1.5 days for IV-TXA vs. 4.6 ± 1.5 days for IA-TXA; SMD -0.04 ; 95% CI: -0.18 to 0.11 ; $p=0.60$). Most importantly, the incidence of complications did not differ significantly between the IV-TXA and IA-TXA groups, as confirmed by a pooled analysis of complications. In examining the routes of TXA administration, several studies have compared the effectiveness of IV and topical applications. Intravenous administration of TXA has been the more traditional approach and is known for its systemic effects. Topical administration directly at the surgical site offers the potential benefits of localized action with reduced systemic exposure. This method has gained attention for its efficacy in reducing blood loss while potentially minimizing systemic risks. The safety profile of TXA, particularly in terms of thrombotic risk, has been a topic of considerable interest and investigation. TXA, by its mechanism of action, could theoretically increase the risk of thrombosis. However, current evidence from numerous studies suggests that TXA, irrespective of the route of administration, does not significantly elevate the risk of thrombotic events [41]. This has been a reassuring finding for clinicians and patients alike, as it widens the scope of TXA's applicability in THA without adding substantial risk. This equivalence in safety profile is critical for clinical decision-making, offering flexibility in choosing the administration route based on patient-specific factors and surgical protocols. Overall, these findings underscore the versatility and efficacy of TXA in surgical blood management, regardless of the route of administration.

In our analysis, we included all the available randomized controlled trials, distinguishing it from previous meta-analyses. Furthermore, we acquired a more extensive sample size and a higher quantity of randomized trials in comparison to the previously published meta-analysis. This suggests that our study has a higher level of statistical power. Nevertheless, the analysis included some qualitative limitations specifically related to the randomized controlled trials that were included. The blood transfusion technique exhibits variability across hospitals, and the decision to provide a blood transfusion is contingent upon the subjective evaluation of the attending healthcare professionals. The variety in the duration of operation, the approach used, access type, and the means of obtaining data in the research may have an influence on the outcomes. Moreover, the use of distinct anesthetic techniques may impact the extent of bleeding experienced during surgical operations and the need for blood transfusion.

CONCLUSIONS

Both the intravenous and intra-articular methods of administering tranexamic acid showed the same level of effectiveness in limiting blood loss, lowering post-operative complications, and minimizing overall adverse events in total hip arthroplasty. These approaches may be used interchangeably at the clinician's discretion, without needing to determine the superiority of any one method. Moreover, it is vital to include tranexamic acid in the guidelines, since it should be frequently used in any operation of this kind.

Author Contributions: Conceptualization: J.P.; methodology: J.P. and L.S.; software: L.S.; validation: J.P.; formal analysis, J.P. and L.S.; investigation: J.P., M.A-J., G.N., M.P., K.K. and L.S.; resources: J.P. and L.S.; data curation: J.P.; writing—original draft preparation: J.P., M.P. and L.S.; writing—review and editing, J.P., F.C., M.P., G.N., K.K., L.S. and M.A-J.; visualization: J.P.; supervision: L.S. and M.A-J.; project administration: J.P.. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: None.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Disclaimer/Publisher's Note: The Publisher remains neutral regarding jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations. Additionally, the Publisher is not responsible for the accuracy, completeness, or validity of the content of scientific articles published herein. This statement exempts the Publisher from any responsibility regarding the content of scientific articles, which is solely the responsibility of the authors and peer reviewers.

References

1. Murphy NJ, Eyles JP, Hunter DJ. Hip Osteoarthritis: Etiopathogenesis and Implications for Management. *Adv Ther.* 2016; 33(11):1921-1946.
2. Dimitriou D, Antoniadis A, Flury A, Liebhauser M, Helmy N. Total Hip Arthroplasty Improves the Quality-Adjusted Life Years in Patients Who Exceeded the Estimated Life Expectancy. *J Arthroplasty.* 2018; 33(11):3484-3489.
3. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, Zhang Y, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2022;74(7):1172–1183.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England).* 2020; 396(10258):1204–1222.
5. Cibulka MT, White DM, Woehrl J, Harris-Hayes M, Enseki K, Fagerson TL, et al. Hip pain and mobility deficits--hip osteoarthritis: clinical practice guidelines linked to the international classification of functioning, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009; 39(4):A1-25.
6. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg.* 2007;89(4):780-785.
7. Xu H, Xie J, Lei Y, Huang Q, Huang Z, Pei F. Closed suction drainage following routine primary total joint arthroplasty is associated with a higher transfusion rate and longer post-operative length of stay: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):163.
8. Ao S, Zheng W, Wu J, Tang Y, Zhang C, Zhou Y, et al. Comparison of Preliminary clinical outcomes between percutaneous endoscopic and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for lumbar degenerative diseases in a tertiary hospital: is percutaneous endoscopic procedure superior to MIS-TLIF? A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2020;76:136–143.
9. Cai L, Chen L, Zhao C, Wang Q, Kang P. Influencing factors of hidden blood loss after primary total hip arthroplasty through the posterior approach: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):582.
10. Al Sheikh K, AlHandi A, Bin Dohaim A, Ateeq K, AlAqeely K. Effectiveness of using tranexamic acid in total hip and total knee arthroplasty: single tertiary center experience. *Saudi Med J.* 2021;42(8):908–912.
11. Cai J, Ribkoff J, Olson S, Raghunathan V, Al-Samkari H, DeLoughery TG, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol.* 2020;104(2):79-87.
12. Ollivier JE, Van Driessche S, Billuart F, Beldame J, Matsoukis J. Tranexamic acid and total hip arthroplasty: optimizing the administration method. *Ann Transl Med.* 2016;4(24):530.
13. Öztaş S, Öztürk A, Akalın Y, Şahin N, Özkan Y, Otuzbir A, et al. The effect of local and systemic application of tranexamic acid on the amount of blood loss and allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Acta Orthop Belg.* 2015 Dec;81(4):698-707.
14. Lacko M, Cellar R, Schreierova D, Vasko G. Comparison of intravenous and intra-articular tranexamic acid in reducing blood loss in primary total knee replacement. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2017 Aug;28(2):64-71. doi: 10.5606/ehc.2017.54914.
15. Gómez-Aparicio MDS, Gómez-Barbero P, Blas-Dobón JA, Villar-Blanco A, Morales-Suárez-Varela M, Rodrigo-Pérez JL. Results after the application of tranexamic acid intravenous or intra-articular in the control of postsurgical bleeding after total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020;30(7):1221-1230.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 372:n71.

17. Higgins JPT, Green S. The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>. Accessed 10 October 2005.
18. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
19. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res. Synth. Methods*. 2021;12:55–61.
20. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
22. Gómez Barbero P, Gómez Aparicio MS, Blas Dobón JA, Pelayo de Tomás JM, Morales Suárez-Varela M, Rodrigo Pérez JL. Which route of administration of acid tranexamic, intravenous or intra-articular, is more effective in the control of post-surgical bleeding after a total hip arthroplasty? A prospective, controlled and randomized study. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)*. 2019;63(2):138-145.
23. Hasan A, Campbell D, Lewis, P. Intravenous versus Intra-Articular Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomised Double Blinded Non-Inferiority Trial. *Reconstr Rev*. 2021;11(1):17-22.
24. Jia J. Combined use of intravenous and topical tranexamic acid in patients aged over 70 years old undergoing total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):345.
25. Juraj M, Jaroslav V, Gažová A, Žufková V, Kyselovič J, Steno B. Evaluation of efficacy and safety of systemic and topical intra-articular administration of tranexamic acid in primary unilateral total hip arthroplasty. *Med*. 2021;100:26(e26565).
26. Kyriakopoulos G, Oikonomou L, Panagopoulos A, Kotsarinis G, Vlachou M, Anastopoulos G, et al. Transfusion rate, hospital stay and cost-effectiveness of intravenous or local administration of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty: A single-center randomized controlled clinical study. *Orthop Rev (Pavia)*. 2019;11(2):7866.
27. Luo ZY, Wang HY, Wang D, Zhou K, Pei FX, Zhou ZK. Oral vs Intravenous vs Topical Tranexamic Acid in Primary Hip Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Arthroplasty*. 2018;33(3):786-793.
28. North WT, Mehran N, Davis JJ, Silverton CD, Weir RM, Laker MW. Topical Versus Intravenous Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):1022-1026.
29. Örs Ç, Çaylak R. The efficacy, safety, and cost-effectiveness of combined administration of Intravenous and Local Tranexamic Acid in the management of Patients Undergoing Primary Total Hip Arthroplasty: A prospective, blinded and randomized clinical study. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2021;55(5):422–427.
30. Palija S, Bijeljic S, Manojlovic S, Jovicic Z, Jovanovic M, Cvijic P, Dragicevic-Cvijetkovic D. Effectiveness of different doses and routes of administration of tranexamic acid for total hip replacement. *Int Orthop*. 2021;45(4):865-870.
31. Shen L, Jiang Z, Wang Q, Xu W. Topical use of tranexamic acid can reduce opioid consumption compared with intravenous use for patients undergoing primary total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):455.
32. Vles GF, Corten K, Driesen R, van Elst C, Ghijssels SG. Hidden blood loss in direct anterior total hip arthroplasty: a prospective, double blind, randomized controlled trial on topical versus intravenous tranexamic acid. *Musculoskelet Surg*. 2021;105(3):267-273.
33. Wei W, Wei B. Comparison of Topical and Intravenous Tranexamic Acid on Blood Loss and Transfusion Rates in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(11):2113-2116.
34. Xie J, Ma J, Yue C, Kang P, Pei F. Combined use of intravenous and topical tranexamic acid following cementless total hip arthroplasty: a randomised clinical trial. *Hip Int*. 2016;26(1):36-42.
35. Xu X, Jiang J, Liu W, Li X, Lu H. Application of thromboelastography to evaluate the effect of different routes administration of tranexamic acid on coagulation function in total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):430.

36. Zhang Y, Zhang L, Ma X, Jia Y, Wang H, Zhu Y, Liu Y. What is the optimal approach for tranexamic acid application in patients with unilateral total hip arthroplasty? *Orthopade*. 2016;45(7):616-621.
37. Zhou KD, Wang HY, Wang Y, Liu ZH, He C, Feng JM. Is topical or intravenous tranexamic acid preferred in total hip arthroplasty? A randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0204551.
38. Zhou W, Lv H, Zhang H, Ding Y, Zhou J, Tong H, Cui J. A comparative study on hemostasis effect of different application methods and time of tranexamic acid in total hip arthroplasty. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2023 Dec 7. doi: 10.1007/s00068-023-02397-4.
39. Haratian A, Shelby T, Hasan LK, Bolia IK, Weber AE, Petrigliano FA. Utilization of Tranexamic Acid in Surgical Orthopaedic Practice: Indications and Current Considerations. *Orthop Res Rev*. 2021 Oct 19;13:187-199.
40. Sobrio SA, Johny A, Gu A, Wei C, Jones C, Cohen JS, et al. Pre-operative transfusions are associated with numerous post-operative complications in total hip arthroplasty. *J Orthop*. 2019 Feb 28;16(3):241-244.
41. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, et al. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg*. 2021 Apr 14;156(6):e210884.



Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedstawiona rozprawa doktorska składa się z cyklu pięciu zbieżnych tematycznie publikacji, których wspólnym celem jest ocena efektywności stosowania kwasu traneksamowego podczas wybranych ortopedycznych zabiegów chirurgicznych [63 – 67]. Spośród pięciu prac, jedna praca jest badaniem retrospektywnym [64], pozostałe cztery prace zostały zaprojektowane i przeprowadzone jako przeglądy systematyczne z meta-analizami [63, 65 – 67].

Pierwsze badanie zostało zaprojektowane i przeprowadzone jako systematyczny przegląd literatury połączony z meta-analizą, mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w artroplastyce stawu barkowego [63]. Proces badawczy został oparty na międzynarodowych wytycznych PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [68], które stanowią złoty standard w prowadzeniu systematycznych przeglądów i meta-analiz, gwarantując przejrzystość oraz rygorystyczność metodologiczną. W celu zidentyfikowania badań spełniających wcześniej ustalone kryteria włączenia, przeprowadzono dogłębne przeszukanie czterech renomowanych baz danych bibliograficznych: PubMed, Scopus, Web of Science oraz Cochrane. Wykorzystano predefiniowane słowa kluczowe związane z artroplastyką stawu barkowego i stosowaniem kwasu traneksamowego, aby zapewnić jak największą dokładność i kompletność przeglądu literatury. Ostateczne przeszukanie tych baz danych zakończono 1 grudnia 2021 roku, co pozwoliło na uzyskanie pełnej bazy potencjalnych badań do analizy. Analiza literatury pozwoliła na zidentyfikowanie 240 potencjalnych publikacji, które mogły spełniać kryteria włączenia do badania. Następnie, po usunięciu duplikatów, artykuły zostały poddane wstępnej analizie na podstawie tytułów i abstraktów. W kolejnym etapie szczegółowej oceny pełnych tekstów wytypowanych publikacji do meta-analیزی wybrano 10 prac, które w pełni spełniały kryteria włączenia do badania. Analizowane artykuły musiały spełniać ścisłe kryteria metodologiczne, w tym jasno określone populacje pacjentów, interwencje oraz wyniki, co zapewniło spójność danych oraz możliwość ich porównywania w ramach meta-analیزی. Ostateczna meta-analiza umożliwiła syntetyczne zestawienie wyników dotyczących efektywności i bezpieczeństwa kwasu traneksamowego w kontekście artroplastyki stawu barkowego. Wyniki badania mają istotne znaczenie kliniczne, ponieważ mogą wpłynąć na dalsze

rekomendacje dotyczące stosowania tego środka w profilaktyce krwawienia podczas zabiegów ortopedycznych. Zastosowanie kwasu traneksamowego jest szczególnie interesujące ze względu na jego potencjał w zmniejszaniu utraty krwi i ryzyka powikłań związanych z krwotokami, co ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników leczenia pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Drugie badanie zostało przeprowadzone jako jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego u pacjentów poddanych zabiegom artroplastyki stawu biodrowego oraz kolanowego. Retrospektywna analiza pozwalała na ocenę efektywności interwencji na podstawie istniejących danych medycznych pacjentów [64]. Do badania włączono 77 pacjentów operowanych w okresie od stycznia do grudnia 2023 roku na Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej Szpitala Miejskiego w Rudzie Śląskiej. Spośród tych pacjentów, 33 poddano operacjom artroplastyki stawu biodrowego, natomiast 44 pacjentów przeszło zabiegi związane z artroplastyką stawu kolanowego. W badaniu skupiono się na ocenie klinicznych korzyści związanych z podawaniem kwasu traneksamowego, w tym na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych oraz ocenie jego wpływu na wyniki operacyjne, w tym czas hospitalizacji oraz stopień powrotu do sprawności. Analizowano także różnice w efektywności kwasu traneksamowego w zależności od rodzaju stawu poddanego operacji, porównując wyniki dla stawu biodrowego i kolanowego. Wyniki badania mogą stanowić podstawę do dalszych analiz klinicznych w kontekście stosowania tego leku w chirurgii ortopedycznej.

Trzecie badanie zostało przeprowadzone w formie systematycznego przeglądu literatury z zastosowaniem meta-analzy, koncentrując się na ocenie efektywności i bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w kontekście zabiegów całkowitej artroplastyki stawu kolanowego [66]. Metodologia badania opierała się na wytycznych PRISMA [68]. Przeszukano kluczowe bazy danych naukowych, w tym PubMed, CENTRAL, Web of Science oraz Scopus, z wykorzystaniem predefiniowanych kryteriów wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych przeprowadzono 23 marca 2022 roku, co pozwoliło na zidentyfikowanie łącznie 1043 publikacji. Po eliminacji duplikatów, do dalszej analizy wybrano 729 artykułów, z czego 52 badania zostały ostatecznie włączone do meta-analzy, spełniając w pełni ustalone kryteria włączenia.

Celem czwartej pracy była szczegółowa analiza efektywności oraz profilu bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego w zabiegach artroplastyki stawu kolanowego, przy porównaniu dwóch różnych metod podaży: dożylniej oraz miejscowej [65]. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z rygorystycznymi wytycznymi PRISMA [68]. Metodologia badania opierała się na gruntownym przeszukaniu literatury dostępnej w bazach danych, takich jak Medline, Embase, Scopus oraz Cochrane, z użyciem predefiniowanych słów kluczowych. Ostateczne przeszukanie baz miało miejsce 20 grudnia 2021 roku, co pozwoliło na identyfikację 517 potencjalnych badań. Po eliminacji duplikatów i dokładnej selekcji zgodnie z przyjętymi kryteriami, do ostatecznej analizy zakwalifikowano 23 badania, które spełniały wymagania metodologiczne i merytoryczne do włączenia do meta-analizy.

Ostatnia, piąta praca miała na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania kwasu traneksamowego podawanego dostawowo oraz dożylnie w kontekście całkowitej artroplastyki stawu biodrowego. Badanie zostało zaprojektowane jako systematyczny przegląd literatury, wzmocniony meta-analizą i zostało wykonane w oparciu o standard metodologiczny PRISMA [67], co zapewniło możliwość ekstrapolowania wyników na większą populację pacjentów. Proces badawczy opierał się na przeszukaniu kluczowych baz danych, takich jak BioMed Central, PubMed, EMBASE, Scopus oraz Cochrane, z zastosowaniem dokładnie zdefiniowanych słów kluczowych. Ostatnie przeszukanie baz odbyło się 12 stycznia 2024 roku, a w wyniku procesu selekcji zidentyfikowano 1307 potencjalnych publikacji. Po szczegółowej ocenie do meta-analizy włączono 18 badań, które spełniły kryteria włączenia, umożliwiając całościową ocenę skuteczności terapii.

Artroplastyka barku jest zabiegiem stosunkowo rzadziej przeprowadzanym w porównaniu do artroplastyk biodra i kolana, jednak odgrywa kluczową rolę w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi chorobami stawu barkowego, w tym zmianami zwyrodnieniowymi, urazami czy reumatoidalnym zapaleniem stawów. Zastosowanie kwasu traneksamowego (TXA), znanego z ograniczania krwawienia, staje się coraz powszechniejsze w ortopedii, szczególnie w operacjach wymiany stawów, takich jak artroplastyka barku. TXA, inhibitor fibrynolizy, działa poprzez hamowanie rozpadu skrzepów krwi, co zmniejsza ryzyko krwawienia zarówno w trakcie, jak i po operacji.

Zastosowanie TXA w artroplastyce barku zostało szeroko zbadane, a dostępne dowody wskazują na jego skuteczność w redukcji krwawienia. Przeprowadzone analizy wskazują, że TXA znacząco zmniejsza utratę krwi podczas operacji oraz zapotrzebowanie na transfuzje. W przeprowadzonej meta-analizie obejmującym 993 pacjentów poddanych artroplastyce barku stwierdzono, że pacjenci otrzymujący TXA mieli średnią utratę krwi na poziomie $0,66 \pm 0,52$ litra, w porównaniu do $0,834 \pm 0,592$ litra w grupie kontrolnej. Zmiany poziomu hemoglobiny również były mniejsze w grupie TXA, wynosząc $2,2 \pm 1,0$ g/dL w porównaniu do $2,7 \pm 1,1$ g/dL w grupie bez TXA. To dowodzi, że TXA skutecznie redukuje zarówno krwawienie śródoperacyjne, jak i pooperacyjne [63].

Artroplastyka barku obejmuje dwa główne typy: anatomiczną całkowitą artroplastykę barku (TSA) oraz odwróconą całkowitą artroplastykę barku (RTSA). Obydwa typy procedur różnią się mechaniką, wymaganiami chirurgicznymi i potencjalnymi powikłaniami, co może wpływać na wybór leczenia oraz zapotrzebowanie na środki farmakologiczne, takie jak TXA.

W przypadku odwróconej artroplastyki barku (RTSA) operacja jest bardziej skomplikowana z technicznego punktu widzenia i obarczona większym ryzykiem utraty krwi. W badaniach nad pacjentami poddanymi RTSA wykazano, że stosowanie TXA przynosi znaczące korzyści, zmniejszając zarówno śródoperacyjną, jak i pooperacyjną utratę krwi. Na przykład, badania przeprowadzone na grupie pacjentów z RTSA wykazały, że pacjenci, którzy otrzymywali TXA, mieli istotnie mniejsze straty krwi – średnia różnica wynosiła 0,19 litra. Ponadto, zmiany poziomu hemoglobiny po operacji były mniejsze o 0,6 g/dL w grupie stosującej TXA w porównaniu do grupy kontrolnej [69, 70].

W przypadku anatomicznej artroplastyki barku (TSA) wyniki są również pozytywne. Zastosowanie TXA w tym typie operacji skutkowało mniejszą ilością utraty krwi o około 0,12 litra oraz mniejszym spadkiem poziomu hemoglobiny o 0,5 g/dL. W obu przypadkach zastosowanie TXA prowadziło do znacznej redukcji konieczności transfuzji, co potwierdza jego skuteczność w zmniejszaniu strat krwi [69]. Stosowanie TXA w pierwotnej alloplastyce stawu barkowego wydaje się bezpieczne i może zmniejszyć częstość transfuzji, zmiany stężenia hemoglobiny i okołoperacyjną całkowitą utratę krwi, szczególnie u pacjentów z RTSA [69].

Kwas traneksamowy (TXA) może być podawany w różnych formach, z których najczęściej stosowane to podanie dożylnie (IV) oraz miejscowe (topical). Debata nad

optymalną metodą podania TXA – dożylnie czy miejscowo – wciąż trwa, jednak wyniki dotychczasowych badań dają cenne wskazówki dotyczące optymalnych form podania TXA. Obie metody mają swoje zalety, a ich wybór zależy od indywidualnych cech pacjenta oraz preferencji chirurga. Podanie dożylne TXA jest najczęściej stosowaną i najlepiej przebadaną metodą w zabiegach artroplastyki barku. W badaniach nad artroplastyką stawu barkowego wykazano, że dożylne podanie TXA znacząco zmniejsza utratę krwi, zarówno śródoperacyjnie, jak i po operacji, co przekłada się na zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje.

Badanie Kuo i wsp., które objęło łącznie 677 pacjentów, wykazało, że podanie dożylne TXA w dawce 2 gramów prowadziło do istotnego zmniejszenia średniej utraty krwi o około 0,19 litra w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, zmiana poziomu hemoglobiny była mniejsza o około 0,6 g/dL u pacjentów, którzy otrzymywali TXA [69]. Kissin i wsp. z kolei w badaniu obejmującym 67 pacjentów wykazali, iż zastosowanie dożylnego kwasu traneksamowego w TSA nie wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem utraty krwi lub częstości transfuzji pooperacyjnych, ani nie miało wpływu na zaburzenia zakrzepowo-zatorowe [72]. W innym badaniu stwierdzono, że pacjenci, którym podano TXA dożylnie, mieli znacznie niższy poziom utraty krwi na różnych etapach pooperacyjnych. Przykładowo, po 6 godzinach od operacji utrata krwi wynosiła 41 ml w grupie stosującej TXA, w porównaniu do 133 ml w grupie kontrolnej. Podobne różnice zaobserwowano po 12 godzinach (75 ml vs. 179 ml) i po 24 godzinach (94 ml vs. 226 ml) [71].

Miejscowe podanie TXA polega na aplikacji leku bezpośrednio na obszar operacyjny, co ma na celu zmniejszenie krwawienia w miejscu operacji. Metoda ta jest mniej inwazyjna niż podanie dożylne, ponieważ nie wpływa na całkowitą objętość krwi krążącej i minimalizuje ryzyko ogólnoustrojowych powikłań zakrzepowych. Garcia-Maya i wsp. uzyskali wyniki wskazujące, iż miejscowe stosowanie 1,5 g TXA podawane śródoperacyjnie zmniejsza utratę krwi i nie jest związane z zwiększonym ryzykiem powikłań [73]. Dzięki zastosowaniu miejscowo TXA można zredukować tym samym objętość krwiaka co pozwoli uniknąć rutynowego stosowania drenów pooperacyjnych w RTSA.

Chociaż miejscowe podanie TXA zostało szeroko przebadane w artroplastyce kolana i biodra, w przypadku artroplastyki barku wciąż wymaga dalszych badań.

Badania nad miejscowym podaniem TXA w artroplastyce stawu barkowego są na razie ograniczone, jednak wstępne wyniki są obiecujące. W jednym z badań wykazano, że miejscowe podanie TXA zmniejszyło krwawienie w obrębie pola operacyjnego o około 20-30% w porównaniu do grupy kontrolnej [63]. Mimo to, brak jednoznacznych dowodów dotyczących wpływu miejscowego TXA na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku artroplastyki barku sprawia, że ta metoda wymaga dalszych badań.

W przeprowadzonej meta-analizie porównującej podaż TXA dostawowo względem podaży dożylniej u pacjentów z całkowitą artroplastyką stawu biodrowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IV i IA w zakresie spadku poziomu hemoglobiny ($p=0,61$), całkowitej utraty krwi ($p=0,23$) czy też ryzyka transfuzji które wynosiło blisko 8% w obu grupach ($p=0,79$) [67].

Kolejnym aspektem stosowania TXA, który budzi zainteresowanie badaczy, jest kwestia dawkowania – czy lepsze efekty przynosi pojedyncza dawka, czy może wielokrotne podanie leku. W przypadku podania dożylnego najczęściej stosowaną dawką jest 1-2 gramy TXA podane na początku operacji. Jednak niektóre badania sugerują, że wielokrotne podanie TXA może przynieść dodatkowe korzyści w postaci dalszego ograniczenia krwawienia pooperacyjnego [69].

W badaniach nad artroplastyką barku stwierdzono, że pojedyncza dawka 2 gramów TXA podana dożylnie była skuteczna w zmniejszaniu krwawienia oraz zapotrzebowania na transfuzje, bez zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowych [71]. Jednak niektóre ośrodki medyczne testują wielokrotne podanie TXA – początkową dawkę podczas operacji oraz dodatkową dawkę po jej zakończeniu. Taka strategia mogłaby okazać się korzystna szczególnie u pacjentów z większym ryzykiem krwawienia, jednak wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia.

Ponadto jak wynika z badania Carbone i wsp. przeprowadzonym wśród pacjentów poddawanych artroplastyce stawu barkowego stosowanie TXA nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, niezależnie od zdarzeń zakrzepowych w wywiadzie [74]. Co więcej stosowanie TXA (w porównaniu z grupą u której TXA nie podawano) u pacjentów bez zdarzeń zakrzepowych w wywiadzie wiązało się ze zmniejszonym prawdopodobieństwem transfuzji krwi (OR=0,48; 95%CI 0,24-0,98; $P=0.044$), ponadto nie zaobserwowano zwiększonego prawdopodobieństwa powikłań (OR=0,83; 95%CI: 0,40-1,76; $P = 0.635$). Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z podgrupy z

incydentami zakrzepowymi w wywiadzie. Co więcej, w tej podgrupie stosowanie TXA wiązało się z niewielkim zmniejszeniem kosztów hospitalizacji (MD= -8,9%; 95%CI: -13,1%; -4,6%; P< .0001).

W przeszłości, zarówno pierwotna, jak i rewizyjna całkowita endoprotezoplastyka stawu biodrowego (THA) oraz kolanowego (TKA) wiązały się z dużą utratą krwi, co często wymagało transfuzji krwi allogenicznej [75, 76]. W latach 80. XX wieku odsetek transfuzji autologicznych i allogenicznych po tych operacjach sięgał nawet 60%, a same transfuzje allogeniczne dotyczyły ponad 30% przypadków [75, 76]. Badanie Voorn i wsp. pokazuje, że po tych zabiegach utrata krwi wynosiła od 600 do 1800 ml [77, 78], co powodowało średni spadek hemoglobiny o 3 g/dL [79]. Warto w tym miejscu również wspomnieć iż transfuzje krwi wiążą się z dłuższym pobytem w szpitalu oraz wyższymi kosztami [80, 81]. Związek pomiędzy zastosowaniem kwasu traneksamowego w THA i TKA a skróceniem czasu pobytu w szpitalu został potwierdzony w wielu badaniach. Potwierdzeniem powyższego są badania Gulbody i wsp. którzy wykazali skrócenie czasu pobytu w szpitalu o 1 dzień w przypadku zabiegów THA, oraz o 1,2 dnia w przypadku TKA [82]. Z kolei badanie Hallstroma i wsp. wykazało zmniejszenie liczby ponownych przyjęć do szpitala (OR=0,77; 95%CI:0,64, 0,93) w grupie THA otrzymującej kwas traneksamowy, podczas gdy nie stwierdzono związku powyższego związku w przypadku pacjentów poddanych TKA (OR=0,90; 95% CI: 0,79, 1,04) [83].

Jak już wspomniano uprzednio kwas traneksamowy odgrywa kluczową rolę w redukcji krwawienia około zabiegowego podczas pierwotnej całkowitej artroplastyki stawu biodrowego (THA) i kolanowego (TKA). W kontekście tych zabiegów operacyjnych, które cechują się znacznym ryzykiem utraty krwi, TXA stał się standardem w zarządzaniu krwawieniami, co wynika z jego właściwości antyfibrynolitycznych. Wprowadzenie TXA do standardu postępowania chirurgicznego w artroplastyce znacząco zmniejszyło potrzebę przetaczania krwi, co zostało potwierdzone w licznych badaniach [84].

Metaanaliza przeprowadzona przez Alshryda i współpracowników wykazała, że pacjenci, którym podano TXA podczas pierwotnej artroplastyki stawu kolanowego, mieli średnio o 500 ml mniejszą utratę krwi w porównaniu z grupą kontrolną. To samo badanie wykazało, że TXA zmniejszało ryzyko przetoczeń o 69%, co potwierdza jego efektywność w redukcji krwawienia [85].

Inne badania również wykazały podobne wyniki. Na przykład, metaanaliza 29 badań dotyczących pierwotnej artroplastyki stawu biodrowego wykazała, że stosowanie TXA prowadzi do zmniejszenia krwawienia o 40-50%, a także redukuje liczbę przetoczeń o 50-60% w porównaniu z pacjentami, u których TXA nie stosowano. W badaniu własnym podaż TXA w porównaniu z grupą pacjentów, którzy nie dostali TXA podczas THA powodował spadek potrzeby przetaczania czerwonych krwinek o 19,5% oraz zmniejszenie spadku hemoglobiny o średnio o 0.92 [64]. W przypadku TKA również zaobserwowano podobne tendencje ($p < 0,001$).

Badanie Ghorbani i wsp. wykazało iż TXA zmniejszyło całkowitą utratę krwi średnio o 151-370 ml, pooperacyjny poziom hemoglobiny o 0,5-1,1 g/dL, a częstość transfuzji średnio o 19-26% w porównaniu z grupami kontrolnymi [86].

Warto w tym miejscu podkreślić, iż TXA jest również efektywny w przypadku innych zabiegów, w tym podczas całkowitej artroplastyki stawu skokowego, gdzie jak wskazują Butler i wsp. zastosowanie TXA w porównaniu z grupą kontrolną prowadziło do zmniejszenia utraty krwi i hemoglobiny bez zwiększonego ryzyka rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [12].

TXA podobnie jak to ma miejsce w przypadku artroplastyce barku, tak też w THA i TKA może być podawany na różne sposoby: dożylnie, miejscowo (dostawowo) oraz w formie kombinacji obu metod. Każda z tych metod wykazuje wysoką skuteczność w redukcji krwawienia, jednak poszczególne formy podania mogą mieć różne korzyści w zależności od pacjenta oraz rodzaju zabiegu [87].

Badania wskazują, że podanie TXA drogą dożylną jest najczęściej stosowaną metodą i zapewnia efektywną redukcję krwawienia. Przykładowo, badania przeprowadzone przez Seo i współpracowników wykazały, że dożylne podanie TXA podczas artroplastyki stawu kolanowego zmniejszyło średnie krwawienie o około 400 ml w porównaniu z grupą kontrolną [88]. Z kolei podanie miejscowe, bezpośrednio do operowanego stawu, pozwala na skoncentrowane działanie leku w miejscu operacji, co może zmniejszyć ryzyko ogólnoustrojowych powikłań. Na przykład, jak wskazuje Wei i wsp. wskazuje, że miejscowe podanie TXA zmniejszyło krwawienie o 500-600 ml w porównaniu z grupą, w której stosowano placebo, a dodatkowo obniżyło odsetek transfuzji do 4% [87]. Emre i wsp. porównując wpływ podania dostawowego i dożylnego TXA u pacjentów poddawanych całkowitej artroplastyce stawu kolanowego wykazali iż aplikacja TXA

dostawowo w porównaniu z drogą dożylną wiązała się ze zmniejszeniem śródoperacyjnej utraty krwi ($p < 0,001$), zmniejszając przy tym częstość transfuzji krwi ($p < 0,001$) oraz powikłania, a w tym powikłania zakrzepowo zatorowe ($p < 0,001$) [89].

Stosowanie TXA w formie połączenia dożylnego i miejscowego podania wydaje się oferować najlepsze wyniki. Örs i Çaylak w badaniu randomizowanym wykazali iż połączone podawanie dożylnego i miejscowego kwasu traneksamowego wydaje się być bardziej skuteczne w zmniejszaniu zapotrzebowania i ilości transfuzji krwi bez zwiększania ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w pierwotnej THA w porównaniu z podawaniem dożylnym lub miejscowym. Pomimo zwiększenia kosztów profilaktyki, łączne podawanie TXA może skutkować niższymi całkowitymi kosztami hospitalizacji poprzez zmniejszenie utraty krwi i wynikających z tego kosztów leczenia w pierwotnej THA [90]. Do podobnych wniosków doszedł również Ramya i wsp. którzy analizowali efektywność podaży dożylniej TXA (podanie TXA 30 minut przed operacją oraz 3 i 6 godzin po operacji) w porównaniu do podaży skojarzonej obejmującej podanie obejmujące takie samo dawkowanie TXA dożylnie + podanie domiejskowe 2g TXA rozcieńczonego w 30ml izotonicznej soli fizjologicznej podczas całkowitej artroplastyki stawu kolanowego [91]. Ramaya i wsp. wykazali w swoim badaniu, iż całkowita utrata krwi (TBL) w grupie I wynosiła $780,05 \pm 158,05$ ml, w porównaniu do $660,80 \pm 156,45$ ml w grupie II. ($P < 0,001$). Ponadto spadek Hb był istotnie wyższy w grupie dożylniej TXA ($2,3 \pm 0,37$) niż w grupie kombinowanej TXA ($1,40 \pm 0,32$). Obie grupy nie wymagały transfuzji. Dodatkowo nie odnotowano żadnych powikłań zakrzepowo-zatorowych po operacji i w trakcie 6 miesięcy obserwacji [91].

Ponadto Poursalehian i wsp. w meta-analizie sieciowej dotyczącej efektywności i bezpieczeństwa stosowania TXA w artroplastyce stawów wykazali iż możliwą kombinacją dróg podania TXA może być podanie doustne TXA, szczególnie w połączeniu z podawaniem dożylnym, co w kontekście tej meta-analizy sieciowej wykazało wyższą skuteczność w zmniejszeniu utraty krwi oraz częstości transfuzji krwi, przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z innymi drogami podania TXA [92].

Pomimo licznych dowodów na skuteczność TXA w redukcji krwawienia, obawy dotyczące jego wpływu na ryzyko zakrzepowo-zatorowe są jednym z głównych problemów związanych ze stosowaniem tego leku. Ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) to kluczowe zagadnienia, które były przedmiotem wielu badań klinicznych.

Na szczęście, większość badań nie wykazuje zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w wyniku stosowania TXA [86]. Przeprowadzona meta-analiza [66] pokazuje iż kwas traneksamowy jest bezpiecznym lekiem podczas całkowitej artroplastyki stawu kolanowego, zaś występowanie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej nie różniło się pomiędzy grupą TXA, a grupą kontrolną. Z kolei meta-analiza przeprowadzona przez Poeran i współpracowników, która obejmowała dane od ponad 870 000 pacjentów poddanych TKA i THA, wykazała, że stosowanie TXA nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem DVT lub PE. W rzeczywistości ryzyko zakrzepicy żył głębokich w grupie pacjentów, którym podano TXA, wynosiło 1,08%, co jest porównywalne do grup kontrolnych, w których TXA nie stosowano (1,10%). Porter i wsp. wskazuje, że podawanie TXA w porównaniu z brakiem podawania TXA w grupie pacjentów wysokiego ryzyka ze złamaniem przezkrętarzowym nie było związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności, DVT, PE, zawału mięśnia sercowego czy też udaru mózgu w ciągu 90 dni od operacji [93, 94]. Inne badanie Portera i wsp. wskazuje podobne wyniki w odniesieniu do grupy pacjentów poddawanych pierwotnej artroplastyce stawu kolanowego [95].

Dodatkowo, badanie przeprowadzone przez Goyal i wsp. wykazało, że stosowanie TXA u pacjentów poddanych pierwotnej artroplastyce stawu biodrowego nie zwiększało ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych ani zakrzepowo-zatorowych. W grupie badanej ryzyko wystąpienia zakrzepicy wynosiło zaledwie 0,98%, co jest niższą wartością niż w grupie kontrolnej, w której wyniosło 1,2%.

Przeгляд systematyczny i meta-analiza wykonana przez Dang i wsp. obejmująca ponad 800 tysięcy pacjentów wskazuje, iż stosowanie TXA u pacjentów poddawanych zabiegom w obrębie artroplastyki stawów z istniejącym uprzednio ryzykiem zakrzepowo-zatorowym nie zaostrza powikłań, a ponadto zmniejsza śmiertelność oraz ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich czy też zatorowości płucnej. Autorzy tej meta-analzy stwierdzili ponadto, iż zastosowanie TXA wiązało się ze zmniejszeniem utraty krwi, zmniejszeniem konieczności przeprowadzenia transfuzji krwi czy też redukcją ponownych przyjęć do szpitala [96]. Z kolei Zhang i wsp. w swoim badaniu retrospektywnym wskazują, iż ryzyko wystąpienia DVT u pacjentów z ciężką hemofilią A po obustronnej jednoczesnej artroplastyce stawu kolanowego jest stosunkowo niskie, a rutynowa farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa może nie być konieczna [97]. Również Xiang i wsp. wskazują, iż dostawowe podanie TXA u pacjentów z hemofilią podczas zabiegu w zakresie

całkowitej alloplastyki stawu kolanowego może skutecznie zmniejszyć pooperacyjną utratę krwi, wczesne pooperacyjne poziomy stanu zapalnego, ból i obrzęk kończyn oraz umożliwić pacjentom otrzymanie wyższej jakości ćwiczeń rehabilitacyjnych w celu uzyskania lepszej funkcji stawu [98]. Z kolei wyniki badania Heckmann i wsp. wskazują natomiast iż powszechne stosowanie TXA podczas planowego TJA nie wiązało się ze zwiększoną częstością powikłań zakrzepowych [99].

Optymalna dawka TXA oraz moment jego podania to tematy, które były szeroko badane w literaturze. Jednak pojedyncza optymalna dawka i droga nie zostały jeszcze określone. Standardowa dawka TXA stosowana w większości badań to 1-2 g podane dożylnie przed zabiegiem. Jednak coraz więcej badań analizuje korzyści związane z wielokrotnym podaniem TXA, zarówno przed operacją, jak i po niej.

W 2018 r. Fillingham i wsp. [100] opublikowali zatwierdzone wytyczne dotyczące praktyki klinicznej Amerykańskiego Stowarzyszenia Chirurgów Stawu Biodrowego i Kolanowego, Amerykańskiego Towarzystwa Anestezji Regionalnej i Medycyny Bólu, Amerykańskiej Akademii Chirurgów Ortopedycznych, Towarzystwa Stawu Biodrowego i Towarzystwa Stawu Kolanowego. W oparciu o analizę 82 wysokiej jakości badań, zalecają oni, aby dożylnie, miejscowe i doustne TXA, a także kombinacje poszczególnych preparatów TXA są skutecznymi strategiami w porównaniu z placebo w celu zmniejszenia obliczonej utraty krwi i potrzeby transfuzji podczas okołoperacyjnego epizodu pierwotnej całkowitej artroplastyki stawu.

Badania sugerują, że podanie TXA w dawkach dzielonych przed, w trakcie oraz po operacji może jeszcze bardziej zredukować krwawienie. Metaanaliza przeprowadzona przez Soni i wsp. wykazała, że wielokrotne podanie TXA zmniejszyło utratę krwi średnio o 30% w porównaniu z jednorazowym podaniem dożylnym [101]. Z kolei badanie Bocea i wsp. wykazało, iż wielokrotne dawki kwasu traneksamowego nie wpływają na zwiększenie ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich [102]. Zaś ryzyko wystąpienia DVT należy w szczególności rozważać u pacjentów z wysokim BMI, który stanowi niezależny predyktor wystąpienia DVT po zabiegach operacyjnych [103]. Bocea i wsp. wykazali ponadto iż pacjenci którym podano jedną dawkę TXA względem pacjentów którym podano dwie dawki TXA nie różnili się w zakresie konieczności transfuzji krwi. Jin i wsp. wykazali iż w porównaniu z pojedynczą dawką, potrójna dawka TXA może być bardziej

skuteczna w zmniejszaniu utraty krwi ($p < 0,05$) bez zwiększania częstości występowania DVT ($p > 0,05$) u pacjentów poddawanych całkowitej alloplastyce stawu biodrowego [104].

Również podanie TXA po operacji, np. w formie doustnej, zostało zbadane. W badaniu przeprowadzonym przez Hill i współpracowników [105], pacjentom podawano dodatkową dawkę TXA przez 24 godziny po operacji. Wyniki tego badania wskazują, że dodatkowe podanie TXA pooperacyjnie może zmniejszyć całkowitą utratę krwi o 10-15% [106, 107].

Kim i wsp. u pacjentów z całkowitą endoprotezoplastyką stawu kolanowego wykazali, iż miejscowe stosowanie 1,0 g lub więcej TXA wykazuje znaczącą kontrolę krwawienia bez zależności dawka-odpowiedź. Poziom TXA we krwi w powyższym badaniu wzrastał wraz z dawką TXA po miejscowym zastosowaniu TXA. Dlatego, zapobiegnięcia przedawkowaniu i zmniejszeniu potencjalnych powikłań przy zapewnieniu optymalnej skuteczności, Kim i wsp. zalecają stosowanie 1,0 g TXA miejscowo [108]. Z kolei analiza Bocea i wsp. odnosząca się do pięciu badań kohortowych z łączną populacją pacjentów na poziomie 5542 poddanych alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, wykazała, iż 1 dawka 1 g i 2 dawki 1 g dożylnego TXA za każdym razem mają podobny wpływ na zmniejszenie utraty krwi, częstość transfuzji krwi, pooperacyjny poziom hemoglobiny i pooperacyjny pobyt w szpitalu po TKA lub THA, bez zwiększania ryzyka powikłań pooperacyjnych. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowozatorowych preferowana może być jednak jedna dawka 1 g TXA w trakcie operacji [109]. Zheng i wsp. w meta-analizie sieciowej dotyczącej zastosowania kwasu traneksamowego w TKA wykazali, iż TXA w dawkach od 1 do 3g był najskuteczniejszy w przypadku podaży dostawowej, zaś w przypadku podaży dożylniej dawki były najbardziej efektywne dawki od 1 do 6 gram lub 30mg/kg [110].

Kwas traneksamowy (TXA) jest zwykle odstawiany w dniu całkowitej alloplastyki stawu kolanowego (TKA). Jednakże krwawienie może utrzymywać się nawet przez kilka dni po zabiegu. Chang i wsp. analizując sekwencyjne podawanie dożylnego (IV) i doustnego TXA może nie wskazali istotnego wzrostu ryzyka powikłań pomiędzy obiema grupami, jednakże podawanie doustnego TXA przez okres do 5 dni po dożylnym TXA nie zmniejszyło spadku Hb [111]. Dlatego sekwencyjne stosowanie doustnego i dożylnego TXA nie powinno być zalecane.

Podsumowując, przeprowadzone badania dowodzą, że zastosowanie kwasu traneksamowego (TXA) w operacjach ortopedycznych, takich jak artroplastyka barku, biodra czy kolana, znacząco redukuje utratę krwi oraz zmniejsza potrzebę przetoczeń. Wyniki licznych analiz systematycznych i meta-analiz potwierdzają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania TXA, niezależnie od metody podania – dożylniej czy miejscowej. Dodatkowo, TXA nie zwiększa ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, co czyni go cennym środkiem w optymalizacji wyników leczenia chirurgicznego. Dzięki ograniczeniu krwawienia oraz poprawie wskaźników operacyjnych, TXA ma potencjał na dalsze zastosowanie w standardowych protokołach ortopedycznych, co może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów poddawanych tym skomplikowanym zabiegom.

5. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI

Dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Katowice, 11.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Krupowies M., Manka E., Smereka A., Ladny J.R., Szarpak L.
Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.
Clin. Med. 2022; 11, 48: 1-9. doi: 10.3390/jcm11010048

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jarosław Pecold, MD.

.....
Mahdi Al-Jeabory
(podpis / signature)

Lek. Maciej Krupowies

Katowice, 11.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Krupowies M., Manka E., Smereka A., Ladny J.R., Szarpak L. Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2022; 11, 48: 1-9. doi: 10.3390/jcm11010048

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

Maciej Krupowies
(podpis / signature)

Lek. Ewa Mańka

Katowice, 11.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Krupowies M., Manka E., Smereka A., Ladny J.R., Szarpak L.
Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.
Clin. Med. 2022; 11, 48: 1-9. doi: 10.3390/jcm11010048

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jarosław Pecold, MD.



.....
Ewa Mańka
(podpis / signature)

Dr n. med. Adam Smereka

Wrocław, 12.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Krupowies M., Manka E., Smereka A., Ladny J.R., Szarpak L.
Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.
Clin. Med. 2022; 11, 48: 1-9. doi: 10.3390/jcm11010048

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Adam Smereka
(podpis / signature)

Prof. Jerzy Robert Ładny

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

Białystok, 12.08.2024

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:


Pecold J., Al-Jeabory M., Krupowies M., Manka E., Smereka A., Ładny J.R., Szarpak L.
Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.
Clin. Med. 2022; 11, 48: 1-9. doi: 10.3390/jcm11010048

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jarosław Pecold, MD.


Prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny
Specjalista chirurgii ogólnej,
medycyny ratunkowej,
.....
Izby Lekarskiej
Jerzy R. Ładny
(podpis / signature)

Prof. Łukasz Szarpak

Warszawa, 12.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Krupowies M., Manka E., Smereka A., Ładny J.R., Szarpak L.
Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J.
Clin. Med. 2022; 11, 48: 1-9. doi: 10.3390/jcm11010048

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 20%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FRC

.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Lek. Maciej Krupowies

Katowice, 14.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Maciej Krupowies
(podpis / signature)

Lek. Michał Pruc

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

Warszawa, 14.08.2024

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Michał Pruc
(podpis / signature)

Lek. Marcin Tomaszewski

Warszawa, 14.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Marcin Tomaszewski

(podpis / signature)

Prof. Łukasz Szarpak

Warszawa, 12.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERD

.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Dr. n. med. Damian Świeczkowski

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

Gdańsk, 14.08.2024

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



Damian Świeczkowski

(podpis / signature)

Dr. n. med. Maciej Koselak

Warszawa, 14.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

ÓŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.


.....
Maciej Koselak
(podpis / signature)

Nicola Luigi Bragazzi, MD, PhD

Parma, Italy, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

ÓŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



Nicola L. Bragazzi

(podpis / signature)

Dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Katowice, 14.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

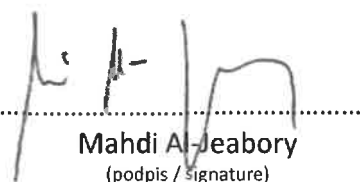
Pecold J., Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. Medical Research Journal 2024; doi: 10.5603/mrj.99367.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

Mahdi Al-Jeabory
(podpis / signature)

Dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Katowice, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

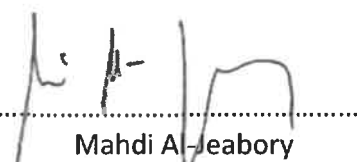
Pecold J., Al-Jeabory M., Pruc M., Doan S., Navolokin I., Znamerovskyi S., Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J. 2022; 7(2): 114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

Mahdi Al-Jeabory
(podpis / signature)

Lek. Michał Pruc

Warszawa, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Pruc M., Doan S., Navolokin I., Znamerovskyi S., Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J. 2022; 7(2): 114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



Michał Pruc
(podpis / signature)

Svitlana Doan, MD, PhD

Kiev, Ukraine, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Pruc M., Doan S., Navolokin I., Znamerovskyi S., Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J. 2022; 7(2): 114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

Svitlana Doan
(podpis / signature)

Ihor Navolokin

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

Kiev, Ukraine, 15.08.2024

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

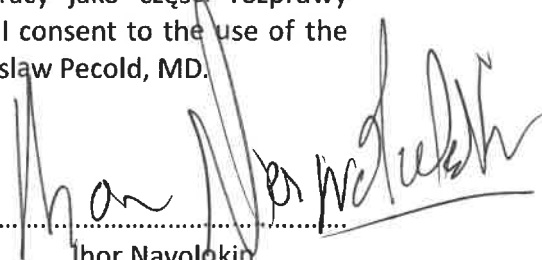
Pecold J., Al-Jeabory M., Pruc M., Doan S., Navolokin I., Znamerovskyi S., Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J. 2022; 7(2): 114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jarosław Pecold, MD.



.....
Ihor Navolokin
(podpis / signature)

Serhii Znamerovskyi, MD, PhD

Kiev, Ukraine, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Pruc M., Doan S., Navolokin I., Znamerovskyi S., Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J. 2022; 7(2): 114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Serhii Znamerovskyi

(podpis / signature)

Prof. Łukasz Szarpak

Warszawa, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Pruc M., Doan S., Navolokin I., Znamerovskyi S., Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Disaster Emerg Med J. 2022; 7(2): 114-123. doi: 10.5603/DEMJ.a2022.0018

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 15%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FRCR

.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Katowice, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

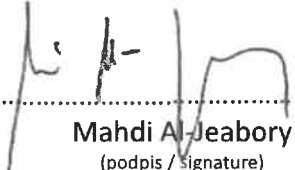
Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

Mahdi Al-Jeabory
(podpis / signature)

Lek. Michał Matuszewski

Warszawa, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Michał Matuszewski

(podpis / signature)

Lek. Michał Pruc

Warszawa, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Michał Pruc
(podpis / signature)

Anatoliy Maslyukov, MD, PhD

Odessa, Ukraine, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

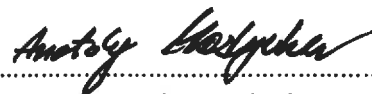
Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Anatoliy Maslyukov
(podpis / signature)

Lek. Maciej Krupowies

Katowice, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

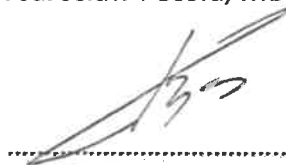
Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Maciej Krupowies
(podpis / signature)

Lek. Ewa Mańska

Katowice, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Ewa Mańska
(podpis / signature)

Dr hab. n. med. Jacek Smereka

Wrocław, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

.....
Jacek Smereka
(podpis / signature)

Prof. Łukasz Szarpak

Warszawa, 15.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Al-Jeabory M., Matuszewski M., Pruc M., Maslyukov A., Krupowies M., Manka E., Smereka J., Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty. Disaster Emerg Med J 2022; 7(3): 166-175. doi: DEMJ.a2022.0025

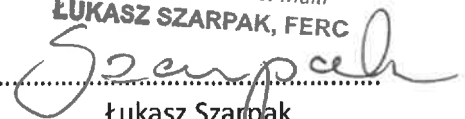
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERC

.....


Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Lek. Michał Pruc

Warszawa, 19.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:


Pecold J., Pruc M., Nucera G., Kurek K., Szarpak L., Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Med Psychol Public Health* 2024; 1(4): 185-198. doi:10.5281/zenodo.11075371.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



.....
Michał Pruc
(podpis / signature)

Gabriella Nucera, MD, PhD

Milan, Italy, 11.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:


Pecold J., Pruc M., Nucera G., Kurek K., Szarpak L., Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Med Psychol Public Health 2024; 1(4): 185-198. doi:10.5281/zenodo.11075371.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.


.....
Gabriella Nucera
(podpis / signature)

Dr n. med. Krzysztof Kurek

Warszawa, 19.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Pruc M., Nucera G., Kurek K., Szarpak L., Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Med Psychol Public Health 2024; 1(4): 185-198. doi:10.5281/zenodo.11075371.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na nie więcej niż / I define my percentage contribution to the publication's preparation as no more than: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.



Krzysztof Kurek
(podpis / signature)

Prof. Łukasz Szarpak

Warszawa, 10.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pecold J., Pruc M., Nucera G., Kurek K., Szarpak L., Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Med Psychol Public Health* 2024; 1(4): 185-198. doi:10.5281/zenodo.11075371.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 15%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi

ŁUKASZ SZARPAK, FERD

.....
Łukasz Szarpak

(podpis / signature)

Dr n. med. i n. o zdr. Mahdi Al-Jeabory

Katowice, 10.08.2024

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

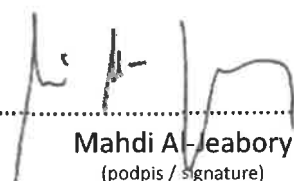
Pecold J., Pruc M., Nucera G., Kurek K., Szarpak L., Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Adv Med Psychol Public Health 2024; 1(4): 185-198. doi:10.5281/zenodo.11075371.

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- koncepcja badania / conceptualization
- opracowanie metodologii / methodology
- analiza statystyczna / formal analysis
- zbieranie materiału badawczego / investigation
- zarządzanie danymi / data curation
- przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- wizualizacja wyników / visualization
- nadzór nad badaniem / supervision
- administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the publication's preparation as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Jarosława Pecolda / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Jaroslaw Pecold, MD.

.....

Mahdi Al-Jeabory
(podpis / signature)

6. SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat kaskady krzepnięcia.....	27
Rycina 2. Schemat budowy kwasu traneksamowego.	35
Rycina 3. Schemat działania kwasu traneksamowego..	36

7. PIŚMIENICTWO

1. Long H, Liu Q, Yin H, i wsp. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(7):1172-83. doi: 10.1002/art.42089.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. Huda N, Gupta P, Pant A, i wsp. Pattern of orthopedic injuries among patients attending the emergency department in a tertiary care hospital. An analytical study. *Acta Medica International* 2014; 1(1): 10-4.
4. Ahmed E, Chaka T. Orthopedic and major limb trauma at Tikur Anbessa University Hospital, Addis Ababa-Ethiopia. *East Cent. Afr J Surg.* 2005; 10(2):43-50.
5. Pan R, Chang N, Chu D, i wsp. Epidemiology of orthopedic fractures and other injuries among inpatients admitted due to traffic accidents: a 10-year nationwide survey in Taiwan. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014:637872. doi: 10.1155/2014/637872.
6. Thomas V, Lavanya, Sridhler. Epidemiologic profile of road traffic accident (RTA) cases admitted in a tertiary care hospital-a retrospective study in Hyderabad, Andhra Pradesh. *IJMPS.* 2013; 3:30-6.
7. Manna N, Mallik S, Mandal P, i wsp. Epidemiological factors of road traffic accidents: a study in a tertiary care setting in India. *JPMS* 2013; 3(1): 48-53.
8. Hasan Khan MN, Jamal KY, Shafiq H, Qureshi AI, Khan BG, Farrukh S. Study to estimate the average blood loss in different orthopedic procedures: A retrospective review. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 71:102965. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102965.
9. Cundy WJ, Theodoulou A, Ling CM, Krishnan J, Wilson CJ. Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2017; 30(5):452-9. doi: 10.1055/s-0036-1592147.
10. Leighton JL, You D, Schneider P. Limiting Blood Loss in Orthopaedic Trauma: Strategies and Effects. *Injury.* 2020; 51 Suppl 2:S123-S7. doi: 10.1016/j.injury.2020.04.040.

11. Lu Q, Peng H, Zhou GJ, Yin D. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg.* 2018; 10(1):8-16. doi: 10.1111/os.12361.
12. Butler JJ, Rajivan R, Konar K, Tranexamic acid reduces perioperative blood loss and postoperative hemoglobin loss during total ankle arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of clinical comparative studies. *J ISAKOS.* 2024; 9(4):682-8. doi: 10.1016/j.jisako.2024.03.009.
13. Green D. Coagulation cascade. *Hemodial Int.* 2006; 10 Suppl 2:S2-4. doi: 10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x.
14. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29(1):17-24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
15. Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. *Transfus Clin Biol.* 2015; 22(3):90-6. doi: 10.1016/j.tracli.2015.04.001.
16. Smyke NA Jr, Sedlak CA. Blood Management for the Orthopaedic Surgical Patient. *Orthop Nurs.* 2023; 42(6):363-73. doi: 10.1097/NOR.0000000000000986.
17. Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. "Patient blood management" in orthopaedic surgery. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015; 59(3):137-49. doi: 10.1016/j.recot.2014.11.005.
18. Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, i wsp. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2019; 17(3):191-5. doi: 10.2450/2019.0109-19.
19. Polanco-García M, Capielo AM, Miret X, I wsp. Effectiveness of a patient blood management protocol on reduction of allogeneic red blood cell transfusions in orthopedic surgery. *Med Clin (Barc).* 2019; 152(3):90-7. doi: 10.1016/j.medcli.2018.04.021.
20. Arthur JR, Spangehl MJ. Tourniquet Use in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2019; 32(8):719-29. doi: 10.1055/s-0039-1681035.
21. Zhang W, Li N, Chen S, Tan Y, Al-Aidaros M, Chen L. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2014; 9(1):13. doi: 10.1186/1749-799X-9-13.
22. Tie K, Hu D, Qi Y, Wang H, Chen L. Effects of Tourniquet Release on Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics.* 2016; 39(4):e642-50. doi: 10.3928/01477447-20160606-03.

23. Tharakan SJ, Hiller D, Shapiro RM, Bose SK, Blinman TA. Vessel sealing comparison: old school is still hip. *Surg Endosc.* 2016; 30(10):4653-8. doi: 10.1007/s00464-016-4778-0.
24. Butskiy O, Wiseman SM. Electrothermal bipolar vessel sealing system (LigaSure) for hemostasis during thyroid surgery: a comprehensive review. *Expert Rev Med Devices.* 2013; 10(3):389-410. doi: 10.1586/erd.13.6.
25. Rpjewski M, Król R, Krzykowski R, Prochacki P. Wartość autotransfuzji krwi odzyskanej z rany pooperacyjnej u pacjentów po alloplastyce stawów. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2009; 11(5): 448-57.
26. Pluta A, Gutkowski K, Pluta A. Śródoperacyjna autotransfuzja krwinek czerwonych. *Chirurgia Polska* 2007; 9(1):43-50.
27. Lloyd TD, Geneen LJ, Bernhardt K, i wsp. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion in adults undergoing elective surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023; 9: CD001888. doi:10.1002/14651858.CD001888.pub5.
28. Stawicki SP, Firstenberg M. Contemporary Applications of Biologic Hemostatic Agents across Surgical Specialties - Volume 2. doi: 10.5772/intechopen.96969
29. Fibrin Sealant: The Only Approved Hemostat, Sealant, and Adhesive—a Laboratory and Clinical Perspective. *ISRN Surg.* 2014; 2014:203943. doi: 10.1155/2014/203943.
30. Ockerman A, Vanassche T, Garip M, i wsp. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review. *Thromb J.* 2021; 19(1):54. doi: 10.1186/s12959-021-00303-9.
31. Al-Jeabory M, Gasecka A, Wiczorek W, Mayer-Szary J, Jaguszewski MJ, Szarpak L. Efficacy and safety of tranexamic acid in pediatric trauma patients: Evidence from meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021; 49:404-5. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.009.
32. Vlaar APJ, Dionne JC, de Bruin S, I wsp. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2021; 47(12):1368-92. doi: 10.1007/s00134-021-06531-x.
33. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-

- controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10084):2105-16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
34. Baradwan S, Hafidh B, Latifah HM, i wsp. Prophylactic tranexamic acid during myomectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 276:82-91. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.07.004.
 35. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, I wsp. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2022; 386(21):1986-97. doi: 10.1056/NEJMoa2201171.
 36. Viberg B. Tranexamic Acid: When is It Indicated in Orthopaedic Surgery? *Z Orthop Unfall*. 2023; 161(4):379-84. doi: 10.1055/a-1666-9382.
 37. Janbain M, Enjolras N, Bolbos R, Brevet M, Bordet JC, Dargaud Y. Haemostatic effect of adding tranexamic acid to emicizumab prophylaxis in severe haemophilia A: A preclinical study. *Haemophilia*. 2021; 27(6):1002-6. doi: 10.1111/hae.14435.
 38. Tran HT, Sørensen B, Rea CJ, i wsp. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014; 20(3):369-75. doi: 10.1111/hae.12318.
 39. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs*. 2003; 63(13):1417-33. doi: 10.2165/00003495-200363130-00008.
 40. Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(13):2089-95. doi: 10.1517/14656566.2011.598857.
 41. Ragni MV, Rothenberger SD, Feldman R, I wsp. Recombinant von Willebrand factor and tranexamic acid for heavy menstrual bleeding in patients with mild and moderate von Willebrand disease in the USA (VWDMin): a phase 3, open-label, randomised, crossover trial. *Lancet Haematol*. 2023; 10(8):e612-e23. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00119-9.
 42. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(9):752-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03638.x.

43. Engqvist A, Broström O, von Feilitzen F, i wsp. Tranexamic acid in massive haemorrhage from the upper gastrointestinal tract: a double-blind study. *Scand J Gastroenterol.* 1979; 14(7):839-44. doi: 10.3109/00365527909181413.
44. Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(4):641-5. doi: 10.1007/s00404-012-2624-8.
45. Bouthors AS, Gilliot S, Sentilhes L, i wsp. The role of tranexamic acid in the management of postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2022; 36(3-4):411-26. doi: 10.1016/j.bpa.2022.08.004.
46. Diebel LN, Liberati DM. Effect of tranexamic acid on endothelial von Willebrand factor/ADAMTS-13 response to in vitro shock conditions. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023; 94(2):273-80. doi: 10.1097/TA.0000000000003831.
47. Sandrock-Lang K, Glonnegger H, Zieger B. Acquired von Willebrand Syndrome in Children. *Hamostaseologie.* 2022; 42(2):117-22. doi: 10.1055/a-1790-6156.
48. Ambrogio RI, Levine MH. Tranexamic Acid as a Hemostatic Adjunct in Dentistry. *Compend Contin Educ Dent.* 2018; 39(6):392-401.
49. Schwaiger M, Wallner J, Zemann W, Aichner S, Zrnc T, Metzler P. Application of tranexamic acid within the field of dentistry. *Swiss Dent J.* 2021; 131(10):827-9. doi: 10.61872/sdj-2021-10-03.
50. Hiramoto K, Yamate Y. Tranexamic acid reduces endometrial cancer effects through the production of angiostatin. *J Cancer.* 2022; 13(5):1603-10. doi: 10.7150/jca.68169.
51. Hankerson MJ, Raffetto B, Mallon WK, Shoenberger JM. Nebulized Tranexamic Acid as a Noninvasive Therapy for Cancer-Related Hemoptysis. *J Palliat Med.* 2015; 18(12):1060-2. doi: 10.1089/jpm.2015.0167.
52. Kietpeerakool C, Supoken A, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Effectiveness of tranexamic acid in reducing blood loss during cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(1):CD011732. doi: 10.1002/14651858.CD011732.pub2.
53. Liang R, Luo H, Pan W, i wsp. Comparative efficacy and safety of tranexamic acid for melasma by different administration methods: A systematic review and network meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2024; 23(4):1150-64. doi: 10.1111/jocd.16104.

54. Batory M, Wołowiec-Korecka E, Rotsztein H. The influence of topical 5% tranexamic acid at pH 2.38 with and without corundum microdermabrasion on pigmentation and skin surface lipids. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6):e14391. doi: 10.1111/dth.14391.
55. Lindgren AL, Austin AH, Welsh KM. The Use of Tranexamic Acid to Prevent and Treat Post-Inflammatory Hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol.* 2021; 20(3):344-5. doi: 10.36849/JDD.5622.
56. Imbesi S, Nettis E, Minciullo PL, I wsp. Hypersensitivity to tranexamic acid: a wide spectrum of adverse reactions. *Pharm World Sci.* 2010; 32(4):416-9. doi: 10.1007/s11096-010-9415-8.
57. Murdaca G, Greco M, Vassallo C, Gangemi S. Tranexamic acid adverse reactions: a brief summary for internists and emergency doctors. *Clin Mol Allergy.* 2020; 18:16. doi: 10.1186/s12948-020-00131-8.
58. Stämpfli D, Weiler S, Weiniger CF, Burden AM, Heesen M. Renal ischemic adverse drug events related to tranexamic acid in women of child-bearing age: an analysis of pharmacovigilance data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(6):913-9. doi: 10.1007/s00228-020-03064-y.
59. Tian N, Sun Y, Liu Y, I wsp. Safety assessment of tranexamic acid: real-world adverse event analysis from the FAERS database *Front Pharmacol.* 2024; 15:1388138. doi: 10.3389/fphar.2024.1388138.
60. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, Koo M, M Ndez E, Sabate A. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol.* 2022; 72(6):795-812. doi: 10.1016/j.bjane.2021.08.022.
61. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=491> [Dostęp: 10.08.2024]
62. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, i wsp. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 2014; 349:g4829. doi: 10.1136/bmj.g4829.
63. Pecold J, Al-Jeabory M, Krupowies M, Manka E, Smereka A, Ladny JR, Szarpak L. Tranexamic Acid for Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021 Dec 23;11(1):48. doi: 10.3390/jcm11010048.
64. Pecold J, Krupowies M, Pruc M, Tomaszewski M, Szarpak L, Swieczkowski D, Koselak M, Bragazzi NL, Al-Jeabory M. The use of tranexamic acid in patients submitted to

- primary total hip and knee arthroplasty: a single-center retrospective observational study. *Medical Research Journal* 2024; DOI: 10.5603/mrj.99367
65. Pecold J, Al-Jeabory M, Matuszewski M, Pruc M, Maslyukov A, Krupowies M, Manka E, Smereka J, Szarpak L. Systematic review and meta-analysis of intravenous and topical tranexamic acid in reducing blood loss in knee arthroplasty . *Disaster Emerg Med J* 2022;7(3):166-175. DOI: 10.5603/DEMJ.a2022.0025
 66. Pecold J, Al-Jeabory M, Pruc M, Doan S, Navolokin I, Znamerovskyi S, Szarpak L. Effectiveness and safety of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Disaster Emerg Med J* 2022;7(2):114-123. DOI: 10.5603/DEMJ.a2022.0018.
 67. Pecold J, Pruc M, Nucera G, Kurek K, Szarpak L, Al-Jeabory M. Intra-articular versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Med Psychol Public Health*. 2024;1(4):185-198. Doi:10.5281/zenodo.11075371
 68. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, i wsp. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 69. Kuo LT, Hsu WH, Chi CC, Yoo JC. Tranexamic acid in total shoulder arthroplasty and reverse shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19(1):60. doi: 10.1186/s12891-018-1972-3.
 70. Kirsch JM, Bedi A, Horner N, I wsp. Tranexamic Acid in Shoulder Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS Rev*. 2017; 5(9):e3. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00021.
 71. Cunningham G, Hughes J, Borner B, I wsp. A Single Dose of Tranexamic Acid Reduces Blood Loss After Reverse and Anatomic Shoulder Arthroplasty: A Randomized Control Trial. *J Shoulder Elbow Surg*. 2021; 30(7):1553-60. doi: 10.1016/j.jse.2020.11.022.
 72. Kissin E, Al-Tawil K, Tavakkolizadeh A, Sinha J, Colegate-Stone T. Impact of intravenous tranexamic acid on patients undergoing shoulder arthroplasty surgery. *Shoulder Elbow*. 2022 Jun;14(3):249-253. doi: 10.1177/1758573220970907.

73. Garcia-Maya B, Morais S, Diez-Sebastian J, Antuña S, Barco R. The efficacy of topical tranexamic acid in reverse shoulder arthroplasty. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2023; 67(5):387-93. doi: 10.1016/j.recot.2023.04.003.
74. Carbone A, Poeran J, Zubizarreta N, i wsp. Administration of tranexamic acid during total shoulder arthroplasty is not associated with increased risk of complications in patients with a history of thrombotic events. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021; 30(1):104-12. doi: 10.1016/j.jse.2020.04.050.
75. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81(1):2–10. <https://doi.org/10.2106/00004623-199901000-00002>.
76. Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, I wsp. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003;43(4):459–69. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00348.x>.
77. Gianakos AL, Hurley ET, Haring RS, Yoon RS, Liporace FA. Reduction of blood loss by tranexamic acid following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *JBJS Rev.* 2018; 6(5):e1. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00103>.
78. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 1997; 84(4):839-44. Doi: 10.1097/00000539-199704000-00026.
79. Voorn VMA, Marang-van de Mheen PJ, So-Osman C, I wsp. Designing a strategy to implement cost-effective blood transfusion management in elective hip and knee arthroplasties: a study protocol. *Implement Sci.* 2012; 7:58. Doi: 10.1186/1748-5908-7-58.
80. Shander A, Hofmann A, Gombotz H, Theusinger OM, Spahn DR. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(2):271–89. Doi: 10.1016/j.bpa.2007.01.002.
81. Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty.* 2013; 28(8):34–7. Doi:10.1016/j.arth.2013.03.035.

82. Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, Davey JR. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty. *The J Arthroplasty*. 2014; 29(4):681–4. Doi:10.1016/j.arth.2013.09.005.
83. Hallstrom B, Singal B, Cowen ME, Roberts KC, Hughes RE. The Michigan experience with safety and effectiveness of tranexamic acid use in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2016; 98(19):1646–55. Doi:10.2106/JBJS.15.01010.
84. Borsinger TM, Chandi SK, Puri S, Debbi EM, Gausden EB, Chalmers BP. The Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Total Hip and Knee Arthroplasty: A Literature Review. *HSS J*. 2024; 20(1):10-7. doi: 10.1177/15563316231208716.
85. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93(12):1577-85. doi: 10.1302/0301-620X.93B12.26989.
86. Ghorbani M, Sadrian SH, Ghaderpanah R, I wsp. Tranexamic acid in total hip arthroplasty: An umbrella review on efficacy and safety. *J Orthop*. 2024; 54:90-102. doi: 10.1016/j.jor.2024.03.010.
87. Wei Z, Yu M, Xu Y, Weng X, Feng B. Impact of intraosseous regional administration of tranexamic acid in total knee arthroplasty on perioperative blood loss: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2024; 14(2):e077393. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077393.
88. Seo JG, Moon YW, Park SH, Kim SM, Ko KR. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21(8):1869-74. doi: 10.1007/s00167-012-2079-2.
89. Emre F, Uluyardimci E, Tahta M, Işik Ç. Intraarticular TXA Administration with Appropriate Timing of Clamping and Appropriate Dose is More Effective Than IV Administration. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2024; 91(3):151-5. doi: 10.55095/achot2024/019.
90. Örs Ç, Çaylak R. The efficacy, safety, and cost-effectives of combined administration of Intravenous and Local Tranexamic Acid in the management of Patients Undergoing Primary Total Hip Arthroplasty: A prospective, blinded and randomized clinical study. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2021; 55(5):422-7. doi: 10.5152/j.aott.2021.20397.

91. Ramya R, Noordeen S, Fleming C, Sivanandan MH. Evaluating the Efficacy and Safety of Combined Administration of Systemic and Topical Tranexamic Acid in Total Knee Arthroplasty. *J Orthop Case Rep.* 2024; 14(4):187-93. doi: 10.13107/jocr.2024.v14.i04.4406.
92. Poursalehian M, Tajvidi M, Ghaderpanah R, Soleimani M, Hashemi SM, Kachooei AR. Efficacy and Safety of Oral Tranexamic Acid vs. Other Routes in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JBJS Rev.* 2024 Jun 18;12(6). doi: 10.2106/JBJS.RVW.23.00248.
93. Porter SB, Spaulding AC, Duncan CM, Wilke BK, Pagnano MW, Abdel MP. Tranexamic Acid Was Not Associated with Increased Complications in High-Risk Patients with Intertrochanteric Fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2022; 104(13):1138-1147. doi: 10.2106/JBJS.21.01389.
94. Porter SB, Spaulding AC, Duncan CM, Wilke BK, Pagnano MW, Abdel MP. Tranexamic Acid Was Not Associated with Increased Complications in High-Risk Patients with Hip Fracture Undergoing Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2021; 103(20):1880-1889. doi: 10.2106/JBJS.21.00172.
95. Porter SB, White LJ, Osagiede O, Robards CB, Spaulding AC. Tranexamic Acid Administration Is Not Associated With an Increase in Complications in High-Risk Patients Undergoing Primary Total Knee or Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Case-Control Study of 38,220 Patients. *J Arthroplasty.* 2020; 35(1):45-51.e3. doi: 10.1016/j.arth.2019.08.015.
96. Dang X, Liu M, Yang Q, i wsp. Tranexamic acid may benefit patients with preexisting thromboembolic risk undergoing total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *EFORT Open Rev.* 2024; 9(6):467-78. doi: 10.1530/EOR-23-0140.
97. Zhang Q, Zhao L, Riva N, I wsp. Incidence of deep venous thrombosis in patients with hemophilia undergoing bilateral simultaneous total knee arthroplasty: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024; 25(1):326. doi: 10.1186/s12891-024-07404-2.
98. Xiang SC, Shen SN, Wang R, I wsp. Intra-articular injection of tranexamic acid in patients with haemophilia arthritis: retrospective controlled study in total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2024; 48(3):683-92. doi: 10.1007/s00264-023-05983-8.

99. Heckmann ND, Haque TF, Piple AS, I wsp. Tranexamic Acid and Prothrombotic Complications Following Total Hip and Total Knee Arthroplasty: A Population-Wide Safety Analysis Accounting for Surgeon Selection Bias. *J Arthroplasty*. 2023; 38(2):215-23. doi: 10.1016/j.arth.2022.08.026.
100. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, I wps. Tranexamic acid use in total joint arthroplasty: the clinical practice guidelines endorsed by the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *J Arthroplasty*. 2018; 33(10):3065–9. Doi: 10.1016/j.arth.2018.08.002.
101. Soni A, Saini R, Gulati A, Paul R, Bhatti S, Rajoli SR. Comparison between intravenous and intra-articular regimens of tranexamic acid in reducing blood loss during total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29(8):1525-7. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.039.
102. Bocea BA, Catrina BI, Roman MD, i wsp. Incidence of Subclinical Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty Is Not Correlated with Number of Tranexamic Acid Doses. *J Clin Med*. 2024; 13(13):3834. doi: 10.3390/jcm13133834.
103. Peng H, Wang L, Weng X, I wsp. Effect of tranexamic acid on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Arch Med Sci*. 2020; 16(3):603-12. doi: 10.5114/aoms.2020.92444.
104. Jin WY, Yan ZW, Zhang X, I wsp. The effect of triple-dose-intravenous tranexamic acid on blood loss in patients undergoing total hip arthroplasty without affecting blood coagulopathy: A prospective thromboelastographic analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2023; 57(6):378-83. doi: 10.5152/j.aott.2023.23001.
105. Hill J, Magill P, Dorman A, I wsp. 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; 19(1):413. doi: 10.1186/s13063-018-2784-3.
106. Magill P, Hill JC, Bryce L, I wsp. Oral tranexamic acid for an additional 24 hours postoperatively versus a single preoperative intravenous dose for reducing blood loss in total knee arthroplasty: results of a randomized controlled trial (TRAC-24).

- Bone Joint J. 2021 Oct;103-B(10):1595-1603. doi: 10.1302/0301-620X.103B10.BJJ-2020-2308.R1.
107. Magill P, Hill JC, Bryce L, I wsp. Oral tranexamic acid for an additional 24 hours postoperatively versus a single preoperative intravenous dose for reducing blood loss in total hip arthroplasty: results of a randomized controlled trial (TRAC-24). Bone Joint J. 2021; 103-B(7):1197-205. doi: 10.1302/0301-620X.103B7.BJJ-2020-2309.R1.
 108. Kim JK, Park JY, Lee DY, Ro DH, Han HS, Lee MC. Optimal dose of topical tranexamic acid considering efficacy and safety in total knee arthroplasty: a randomized controlled study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2021; 29(10):3409-17. doi: 10.1007/s00167-020-06241-9.
 109. Yang YZ, Cheng QH, Zhang AR, Yang X, Zhang ZZ, Guo HZ. Efficacy and safety of single- and double-dose intravenous tranexamic acid in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2023; 18(1):593. doi: 10.1186/s13018-023-03929-9.
 110. Zheng C, Ma J, Xu J, Li M, Wu L, Wu Y, Liu Y, Shen B. The Optimal Dose, Efficacy and Safety of Tranexamic Acid and Epsilon-Aminocaproic Acid to Reduce Bleeding in TKA: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. Orthop Surg. 2023; 15(4):930-46. doi: 10.1111/os.13678.
 111. Chang MJ, Shin JY, Yoon C, Kim TW, Chang CB, Kang SB. Effect of Sequential Intravenous and Oral Tranexamic Acid on Hemoglobin Drop After Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. J Bone Joint Surg Am. 2022; 104(2):154-9. doi: 10.2106/JBJS.20.02174.