

بررسی اثرات استفاده از ترانکسامیک اسید وریدی در کاهش میزان خونریزی اعمال جراحی هرنیاسیون دیسک کمری با دو روش بیهوشی استنشاقی و بیهوشی کامل داخل وریدی

دکتر رضا جلائیان تقدیمی*، دکتر حسین مشهدی نژاد**، دکتر آرش پیوندی***

چکیده:

زمینه و هدف: ترانکسامیک اسید یک داروی آنتی فیبرینولیتیک است که موجب کاهش خونریزی و نیاز به تزریق خون در اعمال جراحی قلب و آرتروپلاستی مفصل زانو می شود. در این مطالعه اثرات ترانکسامیک اسید پروفیلاکتیک در کاهش خونریزی حین عمل و بهبود دید جراح در اعمال جراحی رزکسیون دیسک بین مهره‌ای کمری با دو روش بیهوشی استنشاقی و بیهوشی کامل داخل وریدی بررسی خواهد شد.

مواد و روش‌ها: تعداد بیمار در کلاس ASA II و I به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. در گروه I بیهوشی کامل داخل وریدی به همراه تزریق ترانکسامیک اسید به کار رفت. در گروه II همانند گروه I ولی ترانکسامیک اسید تزریق نمی شد. در گروه III بیهوشی با استفاده از هالوتان و ترانکسامیک اسید تزریق می شد. در گروه IV همانند گروه III ولی ترانکسامیک اسید تزریق نمی شد. میزان خونریزی و رضایت جراح حین عمل ثبت می گردید.

یافته‌ها: میزان خونریزی در هر گروه عبارت بود از گروه I = $177/3 \pm 267/1$ میلی لیتر، گروه II = $411/6 \pm 656$ میلی لیتر، گروه III = $307/2 \pm 357$ میلی لیتر، گروه IV = $406/7 \pm 550$ میلی لیتر. کمترین میزان خونریزی در گروه I ثبت شد که اختلاف قابل ملاحظه‌ای با گروه II ($P=0.007$) و گروه IV ($P=0.04$) داشت که ترانکسامیک اسید تجویز نشده بود. خونریزی در گروه II و IV مشابه هم بود و اختلاف قابل ملاحظه‌ای نداشت ($P=0.3$). بالاترین رضایت جراح از گروه I بود. هیچ عارضه‌ای در چهار گروه دیده نشد.

نتیجه گیری: ما نتیجه گرفتیم که تجویز پروفیلاکتیک ترانکسامیک اسید در اعمال جراحی رزکسیون هرنیاسیون دیسک بین مهره‌ای می تواند باعث کاهش خونریزی حین عمل و بهبود دید جراح شود به ویژه اگر با روش بیهوشی کامل داخل وریدی همراه باشد. روش بیهوشی به تنهایی هیچ تأثیری بر میزان خونریزی نخواهند داشت.

واژه‌های کلیدی: ترانکسامیک اسید، هالوتان، بیهوشی کامل داخل وریدی، پروپوفول، رزکسیون دیسک بین مهره‌ای

نویسنده پاسخگو: دکتر رضا جلائیان تقدیمی

تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۱۷۴۰۲

Email: r-jalaiean@mums.ac.ir

* استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم

** دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم

*** دستیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم، دفتر گروه بیهوشی

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۵/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۰۸

www.SID.ir

زمینه و هدف

عمل جراحی هرنیاسیون دیسک بین مهره‌ای که از اعمال شایع جراحی اعصاب می‌باشد به دلیل عروق خونی فراوان و پوزیشن پرون می‌تواند با خونریزی‌های نسبتاً شدیدی همراه باشد که نه تنها باعث اختلال دید جراح در یک منطقه حساس می‌گردد بلکه در مواردی هم نیاز به تزریق خون پیدا می‌کند. بدیهی است کاهش خونریزی در این گونه اعمال جراحی باعث تسهیل کار جراح و کاهش نیاز به تزریق خون می‌گردد.

در این مطالعه ضمن بررسی تأثیر دو روش بیهوشی استنشاقی با هالوتان و بیهوشی کامل داخل وریدی بر روی میزان خونریزی در اعمال هرنیاسیون دیسک‌های کمری، اثرات TXA را هم با هر یک از این روش‌ها مورد ارزیابی قرار خواهیم داد.

مواد و روش‌ها

تعداد ۸۰ بیمار که از مهرماه سال ۱۳۸۲ تا شهریور ۱۳۸۴ جهت انجام عمل جراحی هرنیاسیون دیسک بین مهره‌ای کمری مراجعه نمودند و همگی در کلاس ASA I, II بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه اختلال خونریزی دهنده، شمارش پلاکت پائین (<150)، PTT، CT، BT، غیر طبیعی و سابقه ترومبوآمبولی از مطالعه حذف شدند. کلیه داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) از یک هفته قبل از مراجعه قطع شده بودند.

با استفاده از جدول تخصیص تصادفی (FLEISS, 1986) و بر حسب روش بیهوشی (استنشاقی یا بیهوشی کامل داخل وریدی) و بر اساس تجویز یا عدم تجویز ترانکسامیک اسید، بیماران به صورت تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند که عبارتند از:

گروه TXA+TIVA: در این گروه اینداکشن بیهوشی با پروپوفول (2 mg/kg)، آلفنتانیل ($20 \text{ } \mu\text{g/kg}$) و آتراکوریوم (0.5 mg/kg) انجام می‌شد. حفظ بیهوشی نیز با استفاده از پروپوفول ($80-120 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$) و آلفنتانیل ($0.3-0.4 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$) در جهت حفظ فشار خون و تعداد ضربان در یک محدوده نسبتاً ثابت برای همه بیماران به علاوه اکسیژن و N_2O به نسبت مساوی صورت می‌پذیرفت.

در این گروه ترانکسامیک اسید با دوز 15 mg/kg به صورت بولوس و آهسته ۲۰-۳۰ دقیقه قبل از شروع عمل جراحی تزریق می‌شد. سپس دوز نگهدارنده آن به میزان 0.1 mg/kg/min تا انتهای عمل ادامه می‌یافت.

کاهش خونریزی حین عمل جراحی یکی از مسائلی است که همواره مدنظر متخصصان بیهوشی و جراحان بوده است. در اعمال جراحی میکروسکوپی مانند جراحی‌های گوش داخلی، کاهش خونریزی در منطقه عمل موجب دید بهتر جراح و سهولت انجام کار وی می‌گردد. در اعمال جراحی بزرگ همانند جراحی قلب باز و جراحی تعویض کامل زانو، تزریق خون و فرآورده‌های خونی در بسیاری از موارد امری اجتناب‌ناپذیر است. هر چه میزان خونریزی در این گونه اعمال جراحی کمتر باشد بدیهی است که نیاز به تزریق خون و عوارض وابسته به آن نیز کمتر خواهد بود. بنابراین هم از لحاظ بیمار و هم از دید جراح کاهش خونریزی امری مطلوب و مورد توجه است.

اقدامات مختلفی برای کاهش خونریزی حین عمل صورت گرفته است که عبارتند از:

۱- استفاده از هایپوتانسیون کنترل‌ه: این روش در افراد سالم با عارضه خاصی همراه نمی‌باشد، اما عوارض داروهای مورد استفاده مثل مسمومیت سیانید ناشی از سدیم نیتروپروساید، ریکاوری طولانی ناشی از هالوتان و دپرسیون میوکارد ناشی از اسمولول را نمی‌توان نادیده گرفت.^۱

۲- استفاده از روش‌های بیهوشی کامل داخل وریدی [Total Intravenous Anesthesia (TIVA)]: هنوز مورد اختلاف نظر است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که توسط Chillemi و همکارانش^۲ صورت گرفت، استفاده از رمی فنتانیل و بیهوشی TIVA تأثیری در میزان خونریزی حین عمل دیسک بین مهره‌ای نداشت اما در برخی مطالعات^{۳-۵} اثرات مفید TIVA در کاهش خونریزی حین اعمال جراحی آندوسکوپی سینوس‌ها مشخص گردیده است.

۳- استفاده از داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک حین اعمال جراحی نیز به عنوان یکی از روش‌های کاهش دهنده خونریزی مطرح گردیده است. ترانکسامیک اسید یک داروی آنتی‌فیبرینولیتیک سنتتیک است که به طور رقابتی محل‌های اتصال لیزینی پلاسمینوژن، پلاسمین و فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن بافتی را بلوک می‌کند. بنابراین فیبرینولیز و از هم گسیختن لخته خونی را مختل می‌سازد.^۶ ترانکسامیک اسید (TXA) پروفیلاکتیک، خونریزی و میزان نیاز به تزریق خون را بعد از جراحی قلب کاهش می‌دهد.^{۷-۱۰} Hiippala و همکارانش^{۱۱} و Veien و همکارانش^{۱۲} اثرات سودمند مشابهی از مصرف TXA در بیماران تحت عمل جراحی تعویض کامل زانو نشان دادند.

صفر خونریزی حداقل و جراح بسیار راضی بود و در امتیاز ۱۰ خونریزی بسیار شدید که باعث اختلال در عمل جراحی می‌شد و جراح کاملاً ناراضی بود.^{۱۳}

کلیه اطلاعات لازم در هر گروه شامل مشخصات دموگرافیک بیماران، میزان خونریزی، تغییرات همودینامیک، زمان بیداری، طول مدت ریکاوری در پرسشنامه‌ای که از قبل تهیه شده بود ثبت می‌گردید. آنالیز اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS ver 11.5 و با کمک آزمون‌های Chi-Square، Mann-Whitney، Student t-test صورت می‌گرفت. در همه آزمون‌ها $P < 0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته می‌شد.

یافته‌ها

تعداد بیمار که قرار بود تحت عمل جراحی هرنیاسیون دیسک بین مهره‌ای کمری قرار گیرند، در چهار گروه مساوی وارد مطالعه شدند. از نظر مشخصات دموگرافیک شامل جنس، سن، BMI (Body Mass Index) یکسان بودند و اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت.

از لحاظ فاکتورهایی که ممکن است بر روی میزان خونریزی مؤثر باشند شامل طول زمان عمل جراحی، تعداد فضاهای مورد عمل و میزان متوسط فشار خون شریانی در طول عمل نیز هر چهار گروه یکسان بودند.

آنچه مد نظر می‌باشد، میزان خونریزی حین عمل در هر گروه بوده است.

در مقایسه این گروه‌ها با یکدیگر از لحاظ خونریزی با استفاده از آزمون Mann-Whitney نتایج زیر به دست آمده است:

- بین گروه TIVA+TXA و گروه TIVA اختلاف معنی‌داری از لحاظ خونریزی وجود داشت ($Z = -2.6, P = 0.007$).

- بین گروه TIVA+TXA و گروه Hal نیز اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($Z = -2.0, P = 0.04$).

- بین گروه TIVA+TXA و گروه Hal+TXA اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($Z = -1.0, P = 0.28$).

- بین دو گروهی که TXA اصلاً استفاده نشده بود یعنی گروه TIVA و Hal اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($Z = -1.0, P = 0.3$).

- بین گروه Hal و Hal+TXA اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($Z = -1.0, P = 0.3$).

گروه TIVA: اینداکشن و حفظ بیهوشی در این گروه مشابه گروه TIVA+TXA بود ولی TXA تزریق نمی‌شد.

گروه Hal+TXA: در این گروه القاء بیهوشی با پروپوفول (2 mg/kg)، آلفنتانیل (20 µg/kg) و آتراکوریوم (0.5 mg/kg) انجام می‌شد. حفظ بیهوشی در این گروه با استفاده از هالوتان به میزان $0.6-0.8\%$ به علاوه اکسیژن و N_2O به نسبت مساوی صورت می‌گرفت. در این گروه TXA به صورت بولوس و انفوزیون همانند گروه TIVA+TXA تزریق می‌گردید.

گروه Hal: در این گروه اینداکشن و حفظ بیهوشی همانند گروه Hal+TXA بود با این تفاوت که TXA تزریق نمی‌شد. تهویه بیماران در حین عمل کنترل به صورت $\text{VT} = 12 \text{ ml/kg}$ ، $\text{PEEP} = 0$ ، $\text{Rate} = 12$ ، $\text{E} : \text{I} = 1 : 2$ انجام می‌شد. پس از اینداکشن و انتوباسیون بیمار در وضعیت پرون قرار می‌گرفت. دو رول به طور موازی در دو طرف توراکس قرار داده می‌شد. به طوری که فضای مناسبی زیر قفسه سینه و شکم برای ونتیلاسیون بیمار وجود داشت.

در سرتاسر عمل بیماران با دستگاه مونیتورینگ BCI (مدل Advisor) تحت مونیتورینگ درجه حرارت، ECG، پالس اکسی‌متری، اندازه‌گیری غیر تهاجمی فشار خون (NIBP) قرار گرفتند. تمام انفوزیون‌ها توسط پمپ انفوزیون JMS انجام می‌شد.

در تمامی بیماران ابتدا 500 میلی‌لیتر نرمال سالین سریعاً تزریق می‌شد. سپس به میزان 5 ml/kg/h در سرتاسر عمل ادامه می‌یافت. جبران خونریزی نیز با سرم رینگر لاکتات به میزان سه برابر حجم خونریزی صورت می‌گرفت.

هیچ بررسی روتینی برای ترومبوز وریدهای عمقی یا آمبولی ریه انجام نمی‌شد، اما علائم بالینی عوارض ترومبوآمبولی مورد بررسی قرار می‌گرفت.

میزان خونریزی بیماران بر اساس اندازه‌گیری حجم خون جمع‌آوری شده در مخزن ساکشن و تغییر وزن گازهای آغشته به خون محاسبه می‌گردید.

پس از آخرین بخیه پوست، کلیه داروهای نگهدارنده بیهوشی قطع می‌گردید. تنفس با بگ آغاز می‌شد و پس از پانسمان زخم، بیمار به وضعیت سوپاین برگردانده می‌شد.

عمل جراحی تنها توسط یک جراح انجام می‌شد و هیچگونه اطلاعی از گروه بیمار نداشت. در انتهای عمل نیز شرایط عمل را از نظر میزان خونریزی و رضایت، بر اساس Visual Analog Scale امتیاز می‌داد به گونه‌ای که در امتیاز

دیسک بین مهره‌ای هنوز مورد بررسی زیادی قرار نگرفته است.

در این مطالعه مشخص گردید که روش بیهوشی تأثیری بر روی میزان خونریزی در اعمال جراحی هرنیاسیون دیسک کمری ندارد و اختلاف معنی‌داری بین گروهی که با استفاده از هالوتان بیهوش شده بودند و گروهی که از بیهوشی کامل داخل وریدی استفاده شده بود (بدون استفاده از TXA) وجود نداشت ($P=0.3$). در حالی که اضافه کردن TXA به روش TIVA موجب کاهش شدید خونریزی نسبت به روش استفاده تنها از TIVA گردیده است ($P=0.04$) در مقایسه با گروهی که از هالوتان برای حفظ بیهوشی استفاده شده بود نیز کاهش خونریزی باز هم قابل ملاحظه بوده است ($P=0.007$) این در حالی است که اضافه کردن TXA به روش بیهوشی استنشاقی با هالوتان هر چند باعث کاهش خونریزی می‌شود و میزان خونریزی باز هم نسبت به گروه‌هایی که TXA استفاده نشده کمتر است، ولی اختلاف قابل ملاحظه و معنی‌داری از جهت کاهش خونریزی دیده نشده است.

بنابراین به نظر می‌رسد استفاده توأم TXA و روش TIVA در اعمال جراحی هرنیاسیون دیسک کمری اثرات سینرژیستیک داشته و شدیداً باعث کاهش خونریزی و دید بهتر جراح خواهند شد.

از آنجائی که TXA باعث مهار فیبرینولیز می‌شود، تجویز آن این تفکر را به ذهن متبادر می‌سازد که شیوع بیماری‌های ترومبوآمبولیک افزایش خواهند یافت. هیچ یک از علائم ترومبوآمبولی در عروق اندام تحتانی و در عروق ریوی در مطالعه ما مشخص نگردید. البته اقدامات تهاجمی مثل سونوگرافی و اسکن ونتیلوسیون پرفیوژن ریه نیز انجام نشد. اما در سایر مطالعاتی که از این اقدامات استفاده شده بود مثل مطالعه Benoni^{۱۴} و همکارانش^{۱۴} و مطالعه Tanaka^{۱۵} و همکارانش^{۱۵} باز هم یافته‌های مثبت در بیماران TXA دریافت کرده بودند مانند گروه‌هایی بود که TXA تجویز نشده بود که دلیل این مسئله می‌تواند عدم تأثیر TXA بر روی دیواره وریدها باشد یا این که TXA فقط باعث مهار فیبرینولیز در زخم جراحی می‌شود و نه در گردش خون عمومی.^{۱۶}

لازم به ذکر است در بیماران TXA که از روش بیهوشی کامل داخل وریدی استفاده گردیده بود، زمان ریکاوری بسیار سریع‌تر بود. هر چند اثرات مثبت TXA در کاهش مصرف خون در اعمال جراحی بزرگ مثل اعمال جراحی قلب به

- بین گروه TIVA و گروه Hal+TXA نیز اختلاف معنی‌داری در سطح $P<0.05$ وجود نداشت ($Z=-1.42, P=0.052$).

نتایج رضایت جراح که بر اساس یک Visual Analog Scale ثبت شده بودند، نیز تعیین گردیده است.

در این مطالعه در موارد $VAS \leq 2$ نظر جراح عالی، $VAS=3,4,5$ خوب، $VAS=6,7,8$ متوسط و $VAS=9,10$ بد بوده است. بالاترین میزان رضایت جراح در گروه TIVA+TXA بود که اختلاف قابل ملاحظه‌ای با سایر گروه‌ها داشت ($P=0.037$).

در خصوص مشخصات بیدار شدن و ریکاوری بیماران نیز نتایج زیر به دست آمد:

فاصله زمانی بین انجام عمل جراحی تا خارج کردن لوله در گروه‌های TIVA به طور متوسط $2/39 \pm 9/55$ دقیقه و در گروه‌های Hal، $2/5 \pm 6/75$ دقیقه بوده است که اختلاف آن از نظر آماری معنی‌دار است ($t=3.6, P=0.001$). زمان اقامت ضروری در ریکاوری در گروه‌های TIVA به طور متوسط $3/5 \pm 5/6$ دقیقه و در گروه‌های Hal، $2/9 \pm 12/3$ دقیقه بوده است ($t=3.8, P<0.001$).

مقایسه عوارض حین در آوردن لوله و عوارض احتمالی ریکاوری (لرز، تهوع، استفراغ، افت SpO_2 و ...) نیز تعیین گردید. از این لحاظ اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های TIVA و Hal وجود نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری

اثرات TXA بر روی کاهش خونریزی در برخی از اعمال جراحی همانند جراحی‌های قلب باز و جراحی تعویض مفصل زانو تقریباً مورد قبول واقع شده است. در مطالعات متعددی اثرات روش بیهوشی بر روی میزان خونریزی حین عمل نیز مطرح گردیده است. مثلاً یکی از روش‌های کاهش خونریزی حین اعمال جراحی آندوسکوپی سینوس‌ها استفاده از بیهوشی کامل داخل وریدی با استفاده از پروپوفول می‌باشد.^{۴۳}

در این مطالعه ضمن بررسی اثرات دو روش مختلف بیهوشی کامل داخل وریدی و بیهوشی استنشاقی بر روی میزان خونریزی و رضایت جراح در اعمال جراحی هرنیاسیون دیسک بین مهره‌ای کمری، اثرات کاربرد یک داروی آنتی فیبرینولیتیک مثل ترانکسامیک اسید (TXA) نیز با هر کدام از روش‌های فوق مورد بررسی قرار گرفته است. البته اثرات TXA بر روی اعمال نه چندان بزرگ مثل عمل هرنیاسیون

دکتر رضا جلائیان تقدیمی - بررسی اثرات استفاده از ترانکسامیک اسید ...

جراح و شرایط عمل گردید. از طرفی در اعمال جراحی بزرگی که بر روی ستون فقرات صورت می‌گیرد مثل اصلاح اسکولیوز نیز می‌توان برای کاهش خونریزی از آن استفاده کرد.

اثبات رسیده است. اما در اعمالی که با ترومای بافتی محدودتری همراه هستند نیز می‌توان از آن استفاده کرد و ضمن کاهش خونریزی و نیاز به تجویز خون باعث بهبود دید

Archive of SID

Abstract:

Investigation of the Effects of Using Intravenous Tranexamic Acid on the Reduction of Blood Loss in Lumbar Hernial Disc Resection with Inhalation and Total Intravenous Anesthesia

Jalaeian Taghaddomi R. MD^{}, Mashhadinejad H. MD^{**}, Peivandi A. MD^{***}*

Introduction & Objective: Tranexamic acid is a synthetic antifibrinolytic drug that reduces bleeding and transfusion requirements in cardiac surgery and total knee arthroplasty. In this study, we evaluated the efficacy of the prophylactic tranexamic acid to reduce intraoperative bleeding and improving visual field of the surgeon in patients undergoing lumbar hernial disc resection, anesthetize with two different methods of inhalation or total intravenous anesthesia.

Materials & Methods: Eighty percent patients in ASA class I-II were randomized into 4 groups. In group 1, anesthesia was achieved by total intravenous anesthesia and tranexamic acid was administered too.

Other groups were: group 2, anesthesia by total intravenous anesthesia without tranexamic acid, group 3, anesthesia by halothane and tranexamic acid was administered and in group 4, anesthesia by halothane without tranexamic acid was achieved. Blood loss and surgeon's satisfaction were registered.

Results: The amount of blood loss in each group was as follow:

Group 1: 267.1 ± 177.3 ml; group 2: 656 ± 411.6 ml

Group 3: 357 ± 307.2 ml; group 4: 550 ± 406.7 ml

The least bleeding was recorded in group 1 which had a significant difference with group 2 ($p=0.007$) and group 4 ($p=0.04$) that tranexamic acid was not administered. Blood loss in group 2 and 4 was identical and had no significant difference ($p=0.3$). Surgeon's highest satisfaction was with group 1.

No complications were registered in 4 groups.

Conclusions: We concluded that administration of prophylactic tranexamic acid in patients undergoing hernial disc resection has the potential to reduce intraoperative bleeding and improving visualization of the surgical field especially when administered with total intravenous anesthesia. The method of anesthetic management had no effect.

Key Words: Tranexamic Acid, Halothane, Total Intravenous Anesthesia, Propofol, Hernial Disc Resection

* Assistant Professor of Anesthesia, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Ghaem Hospital, Mashhad, Iran

** Associate Professor of Neurosurgery, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Ghaem Hospital, Mashhad, Iran

*** Resident of Anesthesia, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Ghaem Hospital, Mashhad, Iran

References:

1. Degoute C, Ray MJ, Manchon M, et al. Remifentanyl and Controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty. *Can J Anesth*, 2001; 48: 20-27.
2. Chillemi S, Sinardi D, Marino A, et al. The use of remifentanyl for bloodless surgical field during vertebral disc resection. *Minerva Anesthesiol*, 2002 Sep; 68(9): 645-9.
3. Blackwell KE, Ross DA, Kapur P, et al. Propofol for maintenance of general anesthesia: a technique to limit blood loss during endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*, 1993 Jul-Aug; 14(4): 262-6.
4. Sivaci R, Yilmaz MD, Balcic C, et al. Comparison of propofol and sevoflurane anesthesia by means of blood loss during endoscopic sinus surgery. *Saudi Med J*, 2004 Dec; 25(12): 1995-8.
5. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA, et al. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*, 1999 Mar-Apr; 20(2): 96-101.
6. Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anesth* 1992; 39: 353-65.
7. Zabeeda D, Medalion B, Sverdlow , et al. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*, 2002 Sep; 74(3): 733-8.
8. Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, et al. The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesth Analg*, 1997 May; 84(5): 990-6.
9. Okuyama K, Matsukawa T, Abe F, et al. Comparative effect of tranexamic acid on the reduction of bleeding during and after cardiac surgery. *Masui*, 1998 Jul; 47(7): 861-4.
10. Fremes SE, Wong BI, Lee E, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580-8.
11. Hiippala ST, Strid LJ, Wennestrand MI, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusion associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 1997; 84(4): 839-44
12. Veien M, Sqrensen JV, Madsen F, et al. Tranexamic acid given intraoperatively reduces blood loss after total knee replacement: a randomized controlled study. *Acta Anesthesiol Scand*, 2002; 46: 1206-1211.
13. Nilipovitz DT, Murto K, Hall L, et al. A randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2001; 93(1): 82-87.
14. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1996; 78 B: 434-440.
15. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Timing of administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg* 2001; 83(5): 702-705.
16. Benoni G, Lethagen S, Fredin H. The effect of tranexamic acid on local and plasma fibrinolysis during total knee arthroplasty. *Thrombosis Res* 1997; 85(3): 195-206.