

SIÇANLARDA TRANEKSAMİK ASİDİN KOAGÜLASYON VE FLEP SAĞKALIMI ÜZERİNE ETKİLERİ

EFFECTS OF TRANEXAMIC ACID ON COAGULATION AND FLAP SURVIVAL IN RATS

H. Utkan AYDIN¹ , Ömer BERKÖZ¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: H.U.A. 0000-0001-7091-2599; Ö.B. 0000-0001-8063-9995

Cite this article as: Aydın HU, Berköz O. Effects of tranexamic acid on coagulation and flap survival in rats. J Ist Faculty Med 2020;83(2):127-31. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0058

ÖZET

Amaç: Traneksamik asit (TNA), perioperatif kan kaybını azaltmak için kullanılan bir antifibrinolitikdir. Çalışmamızda sıçan üzerinde kaldırılan random (rastgele) fleplerde TNA'nın flep nekroz oranı üzerine etkileri incelendi. Bu yolla TNA'nın flep cerrahisi açısından güvenilirliğini sınamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 14 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta yedi sıçan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında standardize bir "kuyruk kanama modeli" kullanılarak kanamanın durmasına kadar geçen zamanı ölçüldü. Ardından deney grubuna 100 mg/kg dozunda TNA, kontrol grubuna ise eşit hacimde %0,9 NaCl enjekte edildi ve kanama zamanı ve kanama miktarı ölçümleri tekrarlandı. Sıçanlar operasyon sonrası yedinci günde sakrifiye edilerek flepteki nekroz alanı ölçüldü.

Bulgular: TNA verilen sıçanlarda kanama zamanı, ilaç verilmesi öncesinde yapılan kanama zamanı ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulundu. Kontrol grubunda ise bu şekilde bir fark izlenmedi. İki grup arasında flep nekroz oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Yaptığımız deneysel çalışmada TNA'nın flep sağkalımı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Pediküllü flep, Traneksamik asit

ABSTRACT

Objective: Tranexamic acid (TNA) is an antifibrinolytic agent which is used to decrease blood loss during surgery. In our study, we investigated the effects of TNA on the extent of flap necrosis using random flaps in rats. Our aim was to test the safety of TNA within flap surgery.

Material and Method: Fourteen male Sprague-Dawley rats were used. The rats were randomly divided into two groups with 7 rats in each group. For the first stage of the experiment, a "rat tail bleeding model" was used to measure time taken to stop bleeding. The measurement of bleeding time was repeated after an injection of 100 mg/kg TNA in the study group and 0.9% NaCl in the control group in equal volumes. The rats were sacrificed on the seventh postoperative day and the area of necrosis was measured.

Results: The bleeding time became shorter in rats after the administration of TNA, while no such effect was observed in the control group. There was no difference between the two groups regarding the flap necrosis ratio.

Conclusion: Our study shows that TNA administration does not have a negative effect on random flap survival in rats.

Keywords: Pedicled flap, Tranexamic Acid, Surgical blood loss

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: utkana@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 04.08.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 24.10.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 11.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 16.12.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 11.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

Geniş vücut yüzeylerini ilgilendiren fleplerin kullanıldığı cerrahilerde karşılaşılan önemli sorunlardan birisi de kan kaybıdır. Flebin hazırlanma sürecinde geniş açık yaralar oluşması kan kaybı riskini artırmaktadır. Kan kaybının genel metabolizma üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra flep dolaşımı üzerindeki çeşitli olumsuz etkileri vardır. Bu etkilerin önemli bir kısmı kan akımının azalmasına bağlı ortaya çıkan iskeminin sonuçlarıdır (1). Flebin kısmi ya da tamamen kaybı hasta açısından çok ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Aynı zamanda, flep ve transplantasyon cerrahisinde yapılan anastomozların korunması amacıyla kanama eğilimini artıran farmakolojik ajanlar kullandığı akılda tutulmalıdır (2).

Traneksamik asit (TNA), aprotinin ve aminokaproik asit gibi antifibrinolitik ilaçlar perioperatif kan kaybını azaltmak için kullanılmaktadır. Bu ajanların kan kaybı riskinin yüksek olduğu vasküler cerrahi olgularında kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (3).

Bu ajanların elektif cerrahi girişimlerin yanı sıra travmaya bağlı kan kayıplarının azaltılmasında da etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,5). Benzer şekilde travma olgularında mortaliteyi azaltıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (6-9).

Bu çalışmada sıçan sırtında kaldırılan random (rastgele) fleplerde traneksamik asidin flep nekroz oranı üzerine etkileri incelenmiştir. Böylelikle traneksamik asidin flep cerrahisi açısından güvenilirliğini sınamak amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 350-420 g arasında değişen 14 adet, 1 yaşında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Kullanılan deney protokolü İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İÜHADYEK, izin no: 303102) tarafından değerlendirilerek onaylandı. Deney süresince denekler ortam sıcaklığı, nemi ve ışığının denetim altında olduğu bir ortamda ayrı kafeslerde barındırıldı. Deneklerin deney süresince standart besin ve suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı.

Sıçanlar her grupta 7 sıçan olacak şekilde rastgele iki gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında Ryan ve ark. tarafından yayınlanan bir "kuyruk kanama modeli" kullanıldı (9). Bu işlem esnasında deneklerin kuyruk sıcaklıkları infrared termometre aracılığı ile kuyruk ucunun 5 cm proksimalinden yapılan seri ölçümlerle takip edildi. Ölçülen değerlerin 21-22°C aralığında kalması için ısıtıcı kullanıldı.

Sıçanlarda anestezi intra-peritoneal yolla 60 mg/kg Ketaamin (Alfamine, Egevet, İzmir, Türkiye) ve 10 mg/kg Ksilazın HCl (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu ile sağlandı. Anesteziyi takiben sıçanların sırtındaki kıllar elektrikli traş makinesi ile kesildi. Ardından sıçanlar bu

deney için özel olarak tasarlanan bir platforma alındı ve sıçanların kuyrukları kuyruk ucunun 1 cm proksimalinden 10 numara cerrahi bistüri kullanılarak ampute edildi. Kuyruktaki açık yara 36°C sıcaklığında ve hacmi sabit bir serum fizyolojik çözeltisi içine daldırılarak görsel olarak kanama izlendi ve kanamanın durmasına kadar geçen süre kronometre ile ölçülerek kaydedildi. Kanama zamanı (KZ) kuyruk amputasyonu ile kanamanın görsel olarak durduğu ana kadar geçen süre olarak kabul edildi.

Bu işlemin ardından penil vene 29 gauge boyutunda enjektör ile girilerek deney grubuna 100 mg/kg dozunda TNA (Transamine amp., Fako, İstanbul, Türkiye), kontrol grubuna ise eşit hacimde %0,9 NaCl enjekte edildi. Enjeksiyonun 5 dakika sonrasında deneklerin kuyruk uçlarından 5 milimetrelilik bir parça daha ampute edilerek kanama zamanı ve kanama miktarı ölçümleri tekrarlandı.

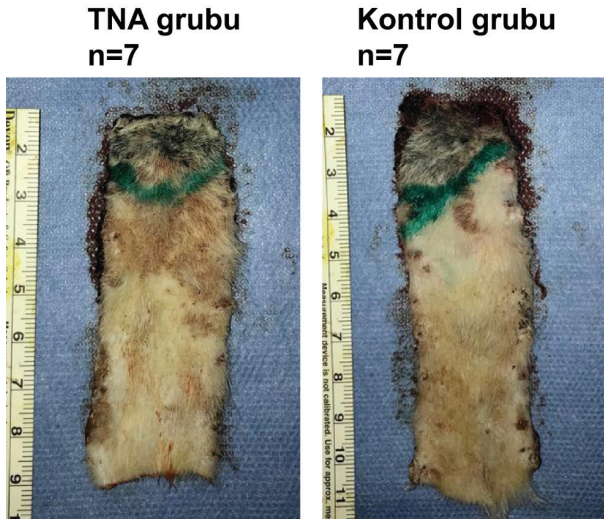
Koagülasyon ile ilgili ölçümlerin ardından sıçanların sırt bölgeleri dezenfektan ile temizlendi. Standardizasyon için 3x9 cm boyutlarında hazırlanan saydam bir kalıp kullanılarak rastgele (random) sırt flebinin çizimi yapıldı. Flebin pedikülü sıçanın kalça eklemleri üzerinden geçen transvers bir hat üzerinde standart McFarlane flebinden farklı şekilde kaudale baze olacak şekilde planlandı (10). Flep; cilt, ciltaltı, pannikulus karnozus ve süperfisyal fasya



Şekil 1: Sıçan sırtında flebin hazırlanması ve kaldırılması.

planlarını içerecek şekilde hemostaz yapılmaksızın kaldırıldı (Şekil 1). Ardından flep yerine iade edilerek 4/0 emilemeyen monoflaman sütün ile dikildi.

Sıçanlar operasyon sonrası yedinci günde anestezi altında boyun dislokasyonu yöntemi ile sakrifiye edildi. Rastgele sırt flepleri flep tabanından yapılan transvers bir kesi ile tamamen eksize edildi ve 12,1 megapiksel çözünürlüklü bir dijital kamera ile fotoğrafları çekildi (Canon Powershot G15, Canon Inc, Japonya). Normal renkte, yumuşak ve yeni kıllanma işaretleri gösteren alanlar sağlam; kalınlaşmış, sertleşmiş, rengi koyulaşmış alanlar nekrotik olarak kabul edildi ve nekroz-sağlam doku sınırı marker kalem ile işaretlendi (Şekil 2). Flebin toplam alanı ve nekrotik alan ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) yazılımı kullanılarak tespit edildi. Nekroz oranı [nekroz alanı] / [flebin alanı] formülü ile hesaplandı.



Şekil 2: Traneksamik asit verilen sıçanlardan ve kontrol grubundan eksize edilmiş flep örnekleri.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (15,0 versiyonu) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arası değerlendirmede, Mann-Whitney U Testi, grup içi değerlendirmelerde ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

İlk girişimden sıçanların sakrifiye edildiği yedinci güne dek bütün denekler sağ kaldı. Kuyruk kanama deneyi sırasında ortalama kuyruk sıcaklığı 22°C olarak bulundu ve bu değer açısından iki grup arasında fark izlenmedi. Deney ve kontrol grubundaki kanama zamanları ve nekroz oranları Tablo 1’de görülmektedir. TNA verilen sıçanlarda KZ, ilaç verilmesi öncesinde yapılan KZ ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulundu. Kontrol grubunda bu şekilde bir fark izlenmedi. İki grup arasında flep nekroz oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 1: TNA ve kontrol gruplarındaki flep nekroz oranlarının karşılaştırılması

	TNA grubu (n=7)	Kontrol grubu (n=7)	P değeri
Nekroz oranı (Ortalama±SS)	0,28±0,72	0,33±0,12	0,383

TNA: Traneksamik asit, SS: Standart sapma

TARTIŞMA

Hem rekonstrüksiyon amacıyla planlı olarak kaldırılan flepler, hem de travma sonucu oluşan flepler büyüklükleri ile orantılı olarak kanama sorunlarına yol açabilirler. Kanama kontrolünün diğer yöntemlerle sağlanamadığı durumlarda antifibrinolitiklerden yararlanılması gerekli hale gelebilir. Bunun yanı sıra, flep cerrahisi uygulanacak hastanın ek travmaları nedeniyle antifibrinolitik kullanılması gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında TNA gün geçtikçe popülerlik kazanmaktadır ve yeni endikasyonlarla kullanım alanı genişlemektedir (11). Aralarında TNA'nın da bulunduğu antifibrinolitiklerin etkinliği ve güvenliği, çeşitli hayvan ve travma modelleri çerçevesinde ve farklı hastalık gruplarında çok sayıda klinik ve deneysel araştırma aracılığıyla incelenmiştir (12,13).

TNA lizin aminoasidinin sentetik bir türevidir. Antifibrinolitik etkilerini plazminojen molekülü üzerindeki lizin bağlanma noktalarını geri dönüşümlü olarak bloke ederek gösterir. Bu şekilde fibrin yüzeyindeki lizin kalıntılarıyla plazminojen ve plazminin ağır zincirinin etkileşimlerini engeller. Bu koşullar altında plazmin sentezi gerçekleşse bile fibrine bağlanması ve fibrin yıkılması olanaksız hale

Tablo 2: TNA ve kontrol grupları arasında KZ sürelerinin karşılaştırılması

	İlaç uygulaması öncesi KZ (Ortalama±SS)	İlaç uygulaması sonrası KZ (Ortalama±SS)	P değeri
TNA grubu	376,14±123,93 sn	296,17±71,30 sn	0,028
Kontrol grubu	194,14±92,85 sn	321,14±130,97 sn	0,48

TNA: Traneksamik asit, KZ: Kanama zamanı, sn: Saniye, SS: Standart sapma

gelmiş olur. Traneksamik asidin fibrinolizi baskılaması cerrahi hastalarda D-Dimer kan düzeylerinin düşmesi ile kendisini gösterir. Bununla birlikte, insan çalışmaları traneksamik asit uygulanmasının koagülasyon değerleri üzerine etkisi gösterilmemiştir. Traneksamik asit insanlarda genelde iyi tolere edilir (14).

Sperzel ve Huetter, Doku plazminojen aktivatörü (tPA) verilerek kanama eğilimi oluşturulmuş sıçanlarda TNA uygulamasıyla kanama zamanının azaldığını göstermiştir (8). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bu etkinin ilaç almamış sıçanlarda da görülebileceğini ortaya koymuştur. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık gösteren bu sonuç, deney düzeneğindeki farklılıklardan, kullanılan hayvan sayısından ya da uygulanan ilaç dozlarından kaynaklanıyor olabilir.

Flep dolaşımı ile ilgili deneysel çalışmalarda deneyimizde kullanmayı tercih ettiğimiz rastgele sırt flebinin çeşitli modifikasyonları kullanılmıştır (15). Biz, travma sonucu oluşan flep fizyolojisini en iyi simule edeceğini düşündüğümüz, olası bir greft olarak sağkalma etkisini dışlamayacak bir flep modeli kullanmayı seçtik.

TNA kullanımı yara iyileşmesini de etkileyebilir. Vinckier ve Vermeyen, tavşanlarda diş çekimi sonrası yara iyileşmesi üzerine yürüttükleri çalışmada TNA kullanılmasının yara iyileşme hızını artırdığını göstermiştir. Warfarin ile antikoagülasyon uygulaması epitelizasyonu yavaşlatmıştır, TNA uygulanması ise bu durumu normale döndürmüştür (16). Fibrin metabolizmasının yara iyileşmesi üzerine etkileri olduğu açıktır. Çalışmamızda incelemeyi amaçladığımız değişkenlerin arasında yer almasa da yara iyileşmesi açısından iki grup arasında bir fark gözlemlenemedik.

Serbest doku nakli sırasında TNA kullanılmasının hematoma oranını ve kan kaybını azaltırken tromboz oranını artırmadığı gösterilmiştir (17). Biz çalışmamızda pediküllü fleplerde de TNA kullanımının flepteki nekroz oranını değiştirmediği sonucuna vardık.

TNA kullanımının kanaması olan travma hastalarında olumsuz etki görülmesi riskini artırmadan mortaliteyi güvenli bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. CRASH-2 araştırmasının sonuçlarında; TNA'nın olanaklı olan en erken dönemde ve yaralanmayı takip eden üç saat içinde verilmesi gerektiği, bu aşamadan sonra yapılacak tedavi etkili olmayabileceği gibi zararlı da olabileceği belirtilmiştir (7,18).

TNA'nın etkileri ile ilgili yapılan meta-analiz çalışmalarında, TNA'nın cerrahi kanama miktarını ve buna bağlı olarak transfüzyon ihtiyacını azalttığına dair kuvvetli veriler bulunduğu ancak tromboembolik olaylardaki etkileri ile ilgili verilerin belirsiz olduğu yapılacak klinik ve deneysel çalışmaların bu konuyu açıklığa kavuşturmaya yönelik olmasının literatüre katkıda bulunacağı vurgulanmıştır (19). Yaptığımız deneysel çalışmada TNA'nın pediküllü flep sağkalımı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sıçanların pıhtılaşma sistemi insanlara benzerlik gösterse de iki pıhtılaşma sistemi arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızın başlıca zayıf noktası sıçanlar üzerinde yürütülmüş olmasıdır. Hayvan deneyi ile elde ettiğimiz sonuçların insanlara uyarlanırken dikkatli olunması gerekir. Etik nedenlerle denek sayısının en alt düzeyde tutulmuş olması da çalışmamızın zayıf noktaları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak, deneysel çalışmamız, sıçanlarda TNA kullanımının rastgele fleplerin sağkalımını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değiştirmediğini göstermiştir. Bundan yola çıkarak, politravma ya da başka nedenlerle gelişmiş ve kontrol altına alınamayan hemoraji gibi durumlarda TNA kullanımının flepler dolaşımı açısından güvenli olabileceği sonucuna varılabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (No: 303102).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- H.U.A.; Veri Toplama- H.U.A., Ö.B.; Veri Analizi/Yorumlama- H.U.A.; Yazı Taslağı- H.U.A., Ö.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.U.A., Ö.B.; Son Onay ve Sorumluluk- H.U.A., Ö.B.; Malzeme ve Teknik Destek- H.U.A., Ö.B.; Süpervizyon- H.U.A., Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Istanbul University Animal Experiments Local Ethics Committee (No: 04/07/2018-20840).

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- H.U.A.; Data Acquisition- H.U.A., Ö.B.; Data Analysis/Interpretation- H.U.A.; Drafting Manuscript- H.U.A., Ö.B.; Critical Revision of Manuscript- H.U.A., Ö.B.; Final Approval and Accountability- H.U.A., Ö.B.; Technical or Material Support- H.U.A., Ö.B.; Supervision- H.U.A., Ö.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Hjortdal VE, Sinclair T, Kerrigan CL, Soly moss S. Arterial ischemia in skin flaps: microcirculatory intravascular thrombosis. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(2):375-85. [CrossRef]
2. Clerc M, Prothet J, Rimmele T. Perioperative management of a bilateral forearm allograft. *Hand Surg Rehabil* 2016;35(3):215-9. [CrossRef]

3. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med* 2017;376(2):136-48. [\[CrossRef\]](#)
4. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):CD004896. [\[CrossRef\]](#)
5. McNicol ED, Tzortzopoulou A, Schumann R, Carr DB, Kalra A. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006883. [\[CrossRef\]](#)
6. Valerio IL, Campbell P, Sabino J, Lucas DJ, Jessie E, Rodriguez C, et al. TXA in combat casualty care--does it adversely affect extremity reconstruction and flap thrombosis rates? *Mil Med* 2015;180(3 Suppl):24-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Collaborators CT, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32. [\[CrossRef\]](#)
8. Sperzel M, Huetter J. Evaluation of aprotinin and tranexamic acid in different in vitro and in vivo models of fibrinolysis, coagulation and thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2007;5(10):2113-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Ryan KL, Cortez DS, Dick EJ, Jr., Pusateri AE. Efficacy of FDA-approved hemostatic drugs to improve survival and reduce bleeding in rat models of uncontrolled hemorrhage. *Resuscitation* 2006;70(1):133-44. [\[CrossRef\]](#)
10. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The Design of a Pedicle Flap in the Rat to Study Necrosis and Its Prevention. *Plast Reconstr Surg* 1965;35:177-82. [\[CrossRef\]](#)
11. Collaborators WT. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Akçora B, Altuğ M, Öztürk A, Özer C. Dalak Laserasyonu Oluşturulmuş Sıçanlarda Traneksamik Asit'in Kanama Miktarı Üzerindeki Etkileri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2009;26:169-72. [\[CrossRef\]](#)
13. Li G, Sun TW, Luo G, Zhang C. Efficacy of antifibrinolytic agents on surgical bleeding and transfusion requirements in spine surgery: a meta-analysis. *Eur Spine J* 2017;26(1):140-54. [\[CrossRef\]](#)
14. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Hum IL, Fisher JC, Arganese T, Rudolph R. Standardization of the Dorsal Rat Flap Model. *Ann Plast Surg* 1983;11(3):210-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Vinckier F, Vermylen J. Wound healing following dental extractions in rabbits: effects of tranexamic acid, warfarin anti-coagulation, and socket packing. *J Dent Res* 1984;63(5):646-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Lardi AM, Dreier K, Junge K, Farhadi J. The use of tranexamic acid in microsurgery-is it safe? *Gland Surg* 2018;7(Suppl 1):S59-S63. [\[CrossRef\]](#)
18. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1):CD001886. [\[CrossRef\]](#)
19. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054. [\[CrossRef\]](#)