



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI

ROLUL ACIDULUI TRANEXAMIC ÎN
CONTROLUL HEMORAGIILOR PRIMARE ÎN
NEFROLITOTOMIA PERCUTANATĂ

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr G-ral.bg.(r) MISCHIANU DAN LIVIU DOREL

Student-doctorand:

DR. BARBILIAN COSTINA RALUCA

București
2024

CUPRINS

INTRODUCERE	5
I. PARTEA GENERALĂ	7
1. BLOCUL NERVOS CENTRAL	7
1.1 INTRODUCERE	7
1.2 TEHNICA ȘI EFECTELE BLOCULUI NEURAXIAL	8
1.3 FARMACOLOGIA ANESTEZICELOR LOCALE	11
1.4. FARMACOCINETICA ANESTEZICELOR LOCALE	14
1.5 INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII	16
1.6 COMPLICAȚIILE BLOCULUI NERVOS CENTRAL	17
1.6.1 COMPLICATII NEUROLOGICE	17
1.6.2 COMPLICAȚII INFECȚIOASE	24
1.6.3. ARAHNOIDITA ADEZIVĂ CRONICĂ.....	26
1.6.4 BLOCUL SPINAL ÎNALT SAU TOTAL	27
1.7 TOXICITATEA ANESTEZICELOR LOCALE.....	28
2. ANESTEZIA GENERALĂ	30
2.1 INTRODUCERE	30
2.2 MECANISMUL ȘI DINAMICA ANESTEZIEI GENERALE.....	31
2.2.1 DINAMICA ANESTEZIEI GENERALE INHALATORII	32
2.3 APARATUL DE ANESTEZIE	34
2.3.1 SURSA DE GAZE.....	35
2.3.2 CIRCUITELE ANESTEZICE	40
2.4. DROGURI UTILIZATE ÎN ANESTEZIA GENERALĂ.....	41
2.4.1 AGENȚI ANESTEZICI INHALATORI	41
2.4.2 ANESTEZICELE INTRAVENOASE.....	45
2.5 INDICAȚII, TEHNICI ȘI EFECTELE FIZIOLOGICE ALE ANESTEZIEI GENERALE	58
2.5.1 TEHNICI DE ANESTEZIE GENERALĂ	60
2.5.2 COMPLICAȚIILE ANESTEZIEI GENERALE	62
II.PARTEA SPECIALĂ	74
3. ACIDUL TRANEXAMIC.....	74

3.1 GENERALITĂȚI	74
3.2 FARMACOLOGIE SI FARMACOCINETICĂ.....	75
3.3 INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII. EFECTE ADVERSE	76
4. NEFROLITOTOMIA PERCUTANATĂ.....	80
4.1. GENERALITĂȚI	80
4.2 INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII	81
4.3 APARATURĂ	89
4.4 TEHNICA OPERATORIE	94
4.5 COMPLICAȚIILE NEFROLITOTOMIEI PERCUTANATE.....	115
5. ROLUL ACIDULUI TRANEXAMIC ÎN CONTROLUL HEMORAGIILOR PRIMARE ÎN NEFROLITOTOMIA PERCUTANATĂ.....	118
5.1 INTRODUCERE	118
5.2 MATERIAL ȘI METODĂ	119
5.2.1. CONSIDERAȚII ANESTEZICE	119
5.2.2 METODA DE STUDIU	123
5.3 REZULTATE	133
5.4 DISCUȚII	145
5.5 CONCLUZII.....	152
BIBLIOGRAFIE.....	154

Introducere

Litiază renală, afecțiune descrisă încă din antichitate, ocupă un loc primordial în patologia urologică datorită incidenței crescute, a recidivelor frecvente și al prognosticului nefast atunci când nu este tratată. Afecționează 2-4% din populația generală, cu o rată de recidivă a calculilor renali la 5 ani, între 15-40% din cazuri, în funcție de tratamentul efectuat. Introducerea în practica curentă a tratamentelor minim invazive au permis scăderea ratei complicațiilor și creșterea eficacității tratamentului.

Nefrolitotomia percutanată reprezintă tratamentul chirurgical de primă linie a litiazei renale complexe și voluminoase, fiind o modalitate terapeutică de preferat, datorită morbidității reduse, a duratei de spitalizare scăzute, a reducerii timpului operator, dar și a eficacității costurilor de spitalizare. Reprezintă alternativa de bază pentru intervențiile urologice deschise. Principala indicație conform ghidurilor Asociației Americane de Urologie (AUA) este tratamentul calculilor renali mai mari de 2 cm.

Deși este o procedură minim invazivă eficientă și rapidă, nu este lipsită de riscuri și complicații. Sângerarea este una dintre cele mai frecvente complicații asociate nefrolitotomiei percutanate. Poate apărea atât intraoperator, cât și în perioada postoperatorie imediată sau tardiv.

Acidul tranexamic este un agent antifibrinolic al cărui rol este de a inhiba competitiv activarea plasminogenului la plasmină. Administrat precoce, în primele 3 ore perioperator, inhibă fibrinoliza înainte de apariția coagulopatiei secundare hemoragiei. Deși mecanismul nu este foarte cunoscut, acidul tranexamic are și proprietăți antiinflamatorii.

Această teză de doctorat și-a propus să evalueze eficacitatea administrării acidului tranexamic cu scopul de a reduce și de a preveni hemoragiile intra și postoperatorii la pacienții cu litiază coraliformă complexă și nefrolitotomie percutanată. Pentru a atinge obiectivele de cercetare, am utilizat metoda profilaxiei cu acid tranexamic postanestezic imediat, anterior puncției renale și la 12 ore postoperator, pentru a studia, analiza și consemna rata aparițiilor sângerărilor perioperatorii la pacienții cu calcul coraliform supuși acestei intervenții chirurgicale.

Obiectivul principal al studiului de doctorat prezent este reprezentat de necesitatea evaluării profilului de siguranță și a eficacității administrării sistemice a acidului tranexamic în reducerea sângerării la pacienții cu litiază renală prin nefrolitotomie percutanată. Alegerea acestei teme este justificată pe de o parte de riscul major de sângerare, una din principalele

complicații majore ale acestui tip de intervenție chirurgicală, dar și de constatarea unor relații directe cauzale a acțiunii acestui medicament hemostatic.

Acidul tranexamic administrat pe cale sistemică sau topică este asociat cu o reducere a mortalității și a necesității de transfuzie sanguină la pacienții chirurgicali sau cu traumastime.

Un al doilea element de originalitate îl constituie faptul că deși utilizarea acidului tranexamic ca și metodă profilactică împotriva hemoragiilor intraoperatorii, este întâlnită mai ales în intervențiile chirurgicale ortopedice, eficacitatea administrării acestuia în urologie, la nefrolitotomia percutanată, este încă la început de drum în practica curentă.

Acidul tranexamic este un derivat sintetic al aminoacidului lizină cu efect antifibrinolic prin blocarea reversibilă a moleculelor de plasminogen la nivelul unor situsuri specifice. Este în general bine tolerat iar incidența reacțiilor adverse este redusă. Cele mai frecvente reacții adverse sunt greața și diareea.

Incidența evenimentelor tromboembolice și riscul crescut de tromboză asociate teoretic acestui medicament nu au fost relevate până acum în studiile publicate.

Pentru a atinge obiectivele de cercetare și a verifica ipoteza, s-a intenționat utilizarea metodei de profilaxie cu acid tranexamic a sângerărilor intraoperatorii la pacienții diagnosticați cu litiază renală supuși procedurii de nefrolitotomie percutanată.

Nefrolitotomia percutanată a rămas în ultimele două decenii standardul de aur în tratamentul minim invaziv al pacienților cu litiază renală de dimensiuni mari, dar prezintă în continuare o rată crescută de sângerare comparativ cu metode alternative precum ureterosopia semirigidă și flexibilă sau litotriția extracorporeală.

Material și metodă

În acest studiu au fost incluși 127 de pacienți. La internare s-au recoltat hemoleucogramă, uree, creatinină, coagulare și urocultură. S-a efectuat EKG, iar în unele cazuri au fost solicitate consulturi intraspitalicești de cardiologie, pneumologie sau neurologie, la cei cu respectivele coexistențe patologice. În cazurile indicate s-a recomandat efectuarea examenelor paraclinice specifice problemei vizate.

A fost efectuat consultul preanestezic, care are ca obiectiv aprecierea riscului anestezic ca urmare a evaluării pacienților din punct de vedere al istoricului medical, al examenului clinic și al investigațiilor paraclinice, iar aceștia au semnat consimțământul informat. Am stabilit riscul anestezic conform scorului ASA (American Society of Anesthesiologists).

Din cei 127 de pacienți, s-a practicat la 105 procedeul de anestezie locoregională. 22 de pacienți au primit anestezie generală per primam, principalul motiv fiind refuzul acestora pentru tehnica loco-regională.

Din monitorizarea intraoperatorie obligatorie au făcut parte EKG-ul în două derivații (DII și V5), pulsoximetru și monitorizare arterială noninvazivă la 5 minute sau mai repede după caz. De asemenea, pacienții au primit pe tot parcursul intervenției chirurgicale oxigenoterapie, pe canula nazale 2-4 l/min. S-a folosit Dragger Fabius GS premium ca și aparat de anestezie.

După montarea obligatorie a două branule 18G, în sala de operație s-a administrat ca premedicație Midazolam 3 mg. Această doză a fost selectată în corespundere cu statusul constituțional-somatic al pacientului. Înaintea puncției, pacienților li s-a administrat 500ml soluție perfuzabilă Ringer. Anestezicul local utilizat a fost clorhidrat de bupivacaină 0.5% 5mg/ml (Marcaine heavy Astra Zeneca), doza administrată variind în funcție de vârstă, de starea fizică a pacientului și de greutate. În momentul efectuării manevrei de rahianestezie, sedarea a fost aprofundată cu Propofol, 20-30 mg bolus iv (în funcție de greutatea pacientului).

Pe parcursul intervenției chirurgicale, gradul de analgezie al pacientului a fost evaluat cu ajutorul scalei analoge vizuale SAV. Această scală este o reprezentare vizuală a intensității durerii pe care un pacient o resimte.

Pentru monitorizarea blocului motor s-a utilizat Scara Bromage (Fig. 36), atât postanestezie imediat cât și în perioada postoperatorie precoce, astfel încât la 6 ore după efectuarea anesteziei spinale, pacienții au avut o bună funcție motorie. Blocul senzitiv a fost evaluat cu ajutorul metodei Pinprick și prin tehnica la rece. Relaxarea intraoperatorie musculară a fost corespunzătoare.

Toți pacienții au primit antibioterapie introoperatorie cu testare cutanată în prealabil, conform uroculturii cu antibiograma, indiferent de momentul inițierii tratamentului.

În momentul poziționării în poziție de pronație, la 67 de pacienți s-a administrat 1g acid tranexamic în 250 ml sol salină. Această posologie a fost repetată la 12 ore postoperator. Din cei 67 de pacienți, niciunul nu a prezentat contraindicații de administrare.

Pe toată durata nefrolitotomiei percutanate s-au monitorizat funcțiile vitale în dinamică (funcția respiratorie, hemodinamică, temperatură și diureză). Funcția respiratorie s-a evaluat prin observarea frecvenței respiratorii și prin pulsoximetrie, iar funcția hemodinamică prin monitorizarea tensiunii arteriale noninvaziv la 5 minute, precum și prin urmărirea continua a traseului EKG în două derivații.

Din cei 127 de pacienți, 22 au optat pentru anestezie generală. În cazul acestora, s-a efectuat ca remediție Metoclopramid 10mg, Dexametazonă 20mg și Pantoprazol 40mg. Pentru inducție s-a utilizat Midazolam 0.1-0.4 mg/kgc, Fentanyl 5microg/kgc, Propofol 2-2.5 mg/kgc, Lysthenon (clorură de suxametoniu) 100 mg.

Toți pacienții au fost admiși în TIIP (compartimentul de terapie intermediară/îngrijire postoperatorie) pentru 24/48 ore. Evaluarea parametrilor biochimici s-a efectuat postoperator imediat, la 6, 12, 24 și 48 de ore prin recoltare de hemoleucogramă, uree, creatinină, ionogramă și procalcitonina.

Postoperator s-au administrat soluții de echilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, antibioterapie conform schemei individuale, protector gastric, tromboprofilaxie cu heparine cu greutate moleculară mică, diuretic de ansă, analgetice, antiinflamatoare, antiemetice, corecția anemiei prin administrare de produși sangvini, medicație specifică patologiei asociate unde a fost cazul (betablocante, inhibitori de enzimă de conversie, antiParkinsoniene, bronhodilatatoare, insulinoterapie, medicație psihotropă etc.).

Medicația postoperatorie a cuprins administrarea 1 g acid tranexamic /250 ml soluție salină la 12 ore în cazul celor 65 de pacienți.

S-a realizat un studiu clinic randomizat, descriptiv, retrospectiv, desfășurat pe o perioadă de aproximativ 5 ani. În acest studiu am analizat 127 de pacienți (56 de femei și 71 bărbați) diagnosticați cu litiază renală, la care s-a efectuat nefrolitotomie percutanată, în perioada 1 octombrie 2016-1 aprilie 2022, în cadrul Secției de Urologie a Spitalului Clinic Colentina.

De menționat faptul că între anii 2020-2022, datorită infecției Sars Cov2, unitatea spitalicească a funcționat exclusiv pentru tratarea pacienților cu această patologie.

Pacienții selecționați pentru participarea la studiu au fost urmăriți retrospectiv pe o perioadă de aproximativ 3 ani, debutând în octombrie 2016, cu o perioadă de întrerupere în perioada pandemiei, când intervențiile chirurgicale la pacienți cronici au fost sistate.

La începutul anului 2016, s-a început administrarea acidului tranexamic la pacienții care sângerau intraoperator sau postoperator. Pornind de la analiza cazurilor din literatura medicală, privind rolul acidului tranexamic în prevenția hemoragiilor intraoperatorii în alte specialități chirurgicale am decis implementarea acestei practici și în secția noastră.

În perioada 2020/2021, studiul a fost întrerupt, Spitalul Clinic Colentina devenind spital destinat tratării exclusive a pacienților cu SARS Cov2. În această perioadă, în secția de Urologie s-au efectuat doar intervenții chirurgicale de urgență.

Studiul a fost încheiat în anul 2022, iar datele au fost centralizate în anul 2023.

Metoda de cercetare a studiului a fost analitică, am urmărit analizarea și cuantificarea parametrilor clinici și biologici.

În acest studiu retrospectiv am urmărit 127 de pacienți diagnosticați cu litiază renală, la care s-a efectuat nefrolitotomie percutanată. Pacienții au fost randomizați în două grupuri : lotul 1 - 65 de pacienți care au primit acid tranexamic și lotul 2 - 62 de pacienți care nu au primit acid tranexamic.

Caracteristicile generale ale pacienților selectați sunt redate în tabelul alăturat (Fig. 1)

Fig. 1 Caracteristicile generale ale pacienților

Caracteristici		Interval
Vârsta medie (ani)	52.3±9.8	22-75
Gen		
Bărbați	71 (53.9%)	
Femei	56 (44,1%)	
Suprafață medie calcul (mm²)	389.6±273	104.6-1020.5
Densitate medie calcul (UH)	802±283.5	412-1390
Scor Guy		
1	8 (6.2%)	
2	21 (16,6%)	
3	62 (48.8%)	
4	36 (28.4%)	
Localizare principală calcul		
Calice inferior	25(19.7%)	
Bazinet	48 (37.8%)	
Calcul coraliform	54 (42.5%)	
Număr calculi		
1	71 (56%)	
2	25(19,7%)	
>2	31 (24.3%)	

A fost obținut consimțământul informat de la toți pacienții incluși în studiu. Au fost evaluate caracteristicile calculilor, timpul operator, durata de fragmentare a calculului, rata de eliminare a calculilor, rata de stone free, complicațiile, rata de transfuzie și scăderea medie a hemoglobinei, durata de spitalizare.

Dimensiunea calculilor a fost măsurată pe baza tomografiei computerizate abdomen și pelvis fără contrast în două diametre, respectiv $x =$ diametrul longitudinal și $y =$ diametrul transvers exprimate în milimetri. Aria secțiunii transversale a calculilor a fost calculată cu ajutorul formulei a arie a unei elipse, respectiv $\pi \cdot a/2 \cdot b/2$. Pe baza tomografiei computerizate au fost evaluate localizarea și numărul de calculi, precum și densitatea calculilor în unități Hounsfield. Complexitatea calculilor a fost apreciată utilizând scorul Guy.

Toate intervențiile au fost realizate în poziție de pronație. Majoritatea intervențiilor au fost realizate sub anestezie regională. În general au fost utilizat un singur traiect de puncție (115 cazuri - 90,5%); în 9,5% din cazuri (12) au fost necesare două sau mai multe traiecte. La sfârșitul procedurii a fost plasat un tub de nefrostomie în toate cazurile. Raportul de calculi coraliformi versus non-coraliformi a fost de 0,74:1.

Ca surse de litotriție au fost utilizate litotriția ultrasonică, balistică sau combinația acestora. În 9 cazuri (7%) un stent dublu J a fost inserat la sfârșitul intervenției chirurgicale; în alte 6 cazuri (4,7%) a fost necesară montare unui stent dublu J pentru fistulă lombară. Nefrolitotomia percutanată second-look a fost utilizată în 2 cazuri (1,5%) în timp ce ureterosopia flexibilă pentru fragmentele reziduale a fost folosită în 3 cazuri (2,3%).

Evaluarea statusului de stone free a fost realizată la sfârșitul intervenției chirurgicale prin inspecția vizuală directă a sistemului pielocaliceal sau fluroscopic iar la 48 de ore postoperator prin ecografie abdominală și radiografie renală simplă; evaluarea postoperatorie la 1 lună de zile a inclus radiografie renală simplă, ecografie abdominală sau tomografie computerizată pentru evaluarea fragmentelor reziduale.

Cele două loturi au fost împărțite astfel:

Lotul I - a inclus 65 de pacienți la care s-a administrat Exacyl (acid tranexamic) în 250 ml soluție salină 0.9%, sub infuzie lentă timp de 1 ora intraoperator, posologie repetată la 12 ore postoperator;

Lotul II - a inclus 62 de pacienți la care nu s-a administrat acid tranexamic.

Criteriile de excludere din studiu au fost: pacienți cu coagulopatii, boli neurologice cu parestezii, patologie cardiologică importantă și refuzul pacientului.

Pacienții cuprinși în cele două loturi au fost diagnosticați anterior internării prin metode imagistice. S-au recoltat la internare analize de laborator, panelul obligatoriu incluzând

hemoleucogramă, uree, creatinină, coagulogramă, ionogramă, urocultură și sumar de urină. S-a realizat cuantificarea datelor înregistrate pentru fiecare pacient, în funcție de valorile considerate în limite normale.

În studiu au fost incluși pacienți de ambele sexe, atât din mediul urban cât și din cel rural, cu preponderență feminină. (56% vs 44%). Cazurile analizate au fost cu vârsta cuprinsă între 20 și 70 de ani, cei mai mulți pacienți aparținând segmentului 30-39 de ani, cel mai puțin reprezentate categorii, fiind extremele, tinerii între 20 și 29 ani și vâstnicii, respectiv un singur caz de 70 ani .

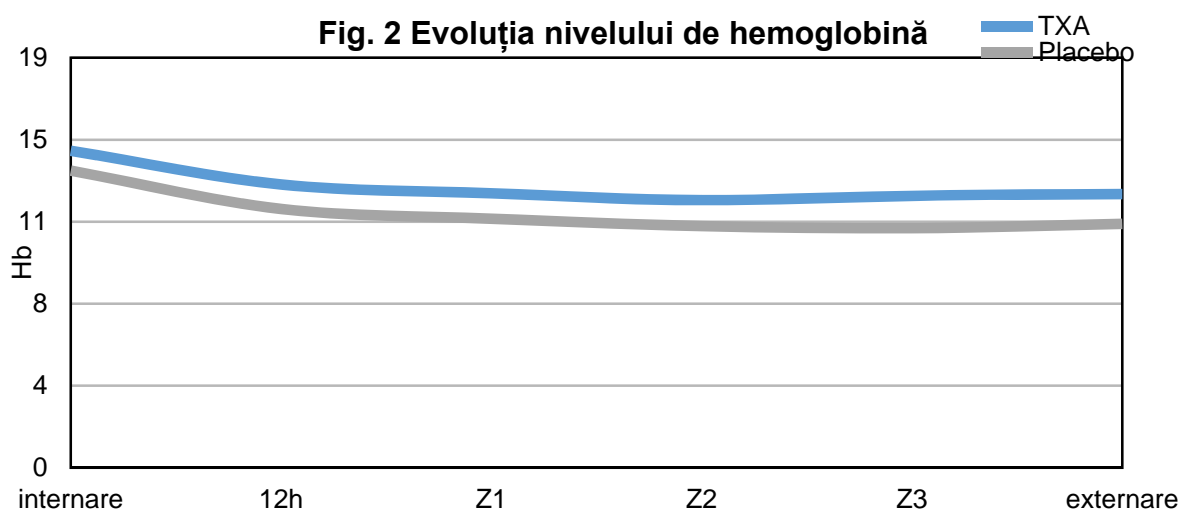
Obiectivele principale ale acestui studiu retrospectiv au fost analiza comparativă între cele două loturi ale scăderii medii ale nivelului de hemoglobină, rata de transfuzie sanguină și rata de stone free.

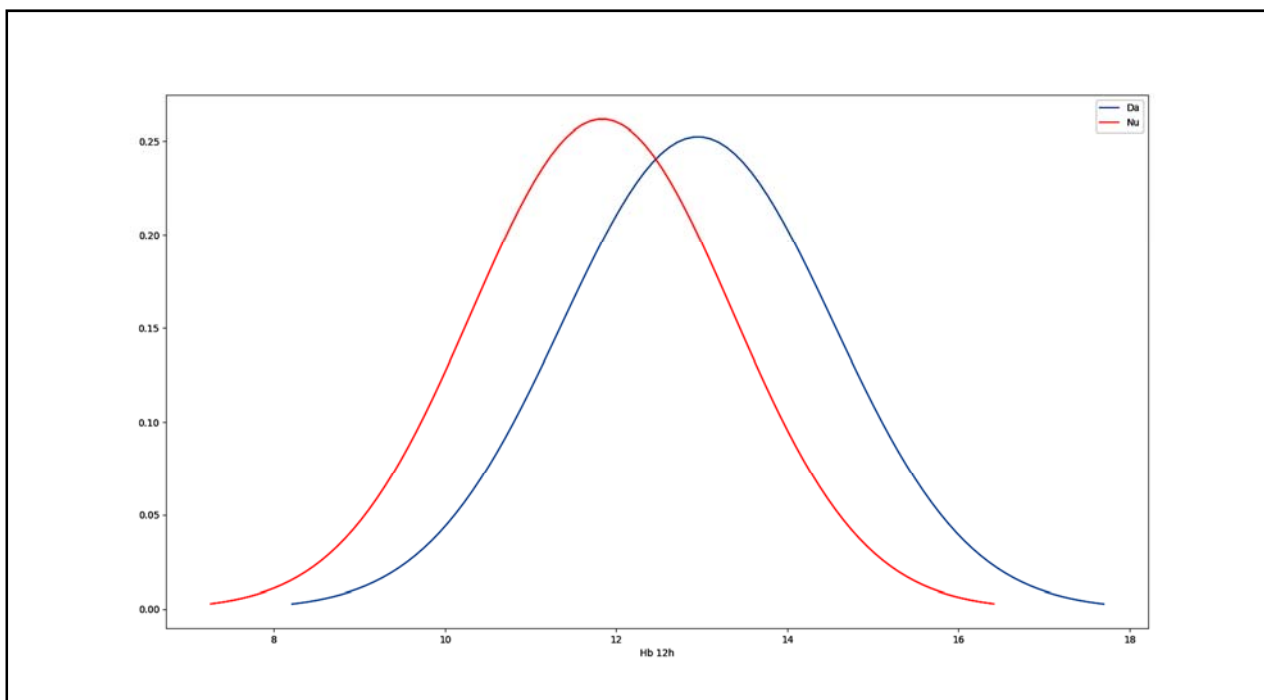
Ca și obiective secundare ale studiului au fost studiate comparativ efectele adverse ale administrării acidului tranexamic (inclusiv posibile evenimente tromboembolice), complicațiile chirurgicale minore și majore, timpul operator mediu și durata medie de spitalizare.

Toți acești parametri au fost evaluați statistic utilizând programul ANOVA Single Factor și testul chi-pătrat al asocierii.

Evaluarea sângerării postoperatorii a fost realizată prin monitorizarea scăderii valorii medii a hemoglobinei la 12, respectiv 24 și 48 de ore postoperator. Pacienții din grupul cu acid tranexamic au prezentat o scădere a nivelului mediu al hemoglobinei semnificativ statistică mai mică decât grupul de control în primele 48 de ore postoperator (1,1 g față de 2,6g; $p < 0,0017$ - figurile 2 și 3).

Fig. 3 Analiza comparativă al nivelului mediu al hemoglobinei la 12 h postoperator



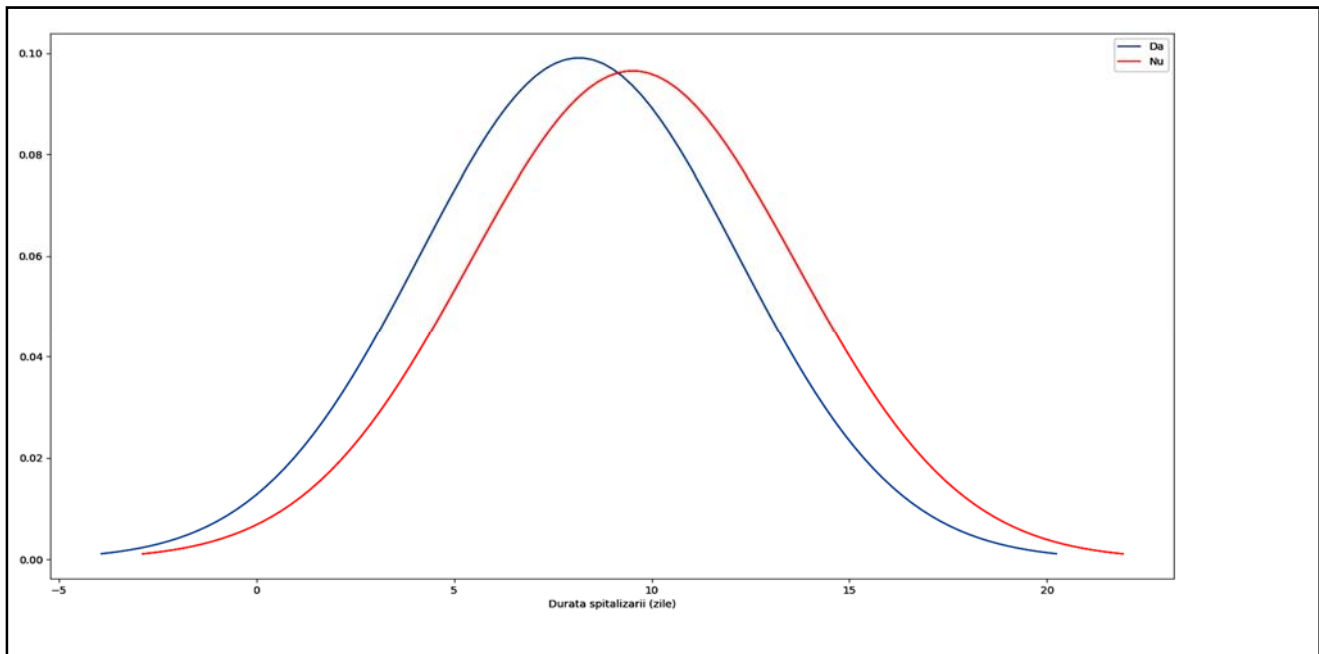


De asemenea, s-au constatat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri și în ceea ce privește rata de transfuzie sanguină și ratele de stone-free. Grupul de pacienți premedicat cu acid tranexamic a prezentat o rată de transfuzie de doar 3% comparativ cu grupul control (12,9%) ($p < 0,000,1$).

Ratele de stone free au fost superioare în grupul cu acid tranexamic la 48 de ore și la 1 lună de zile - 78,4% și respectiv 81,5 % comparativ cu 70,9% și respectiv 74,1% în grupul placebo ($p < 0,0021$).

În ceea ce privește obiectivele secundare ale studiului durata de spitalizare nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri ($p = 0,07$) (Fig. 4)

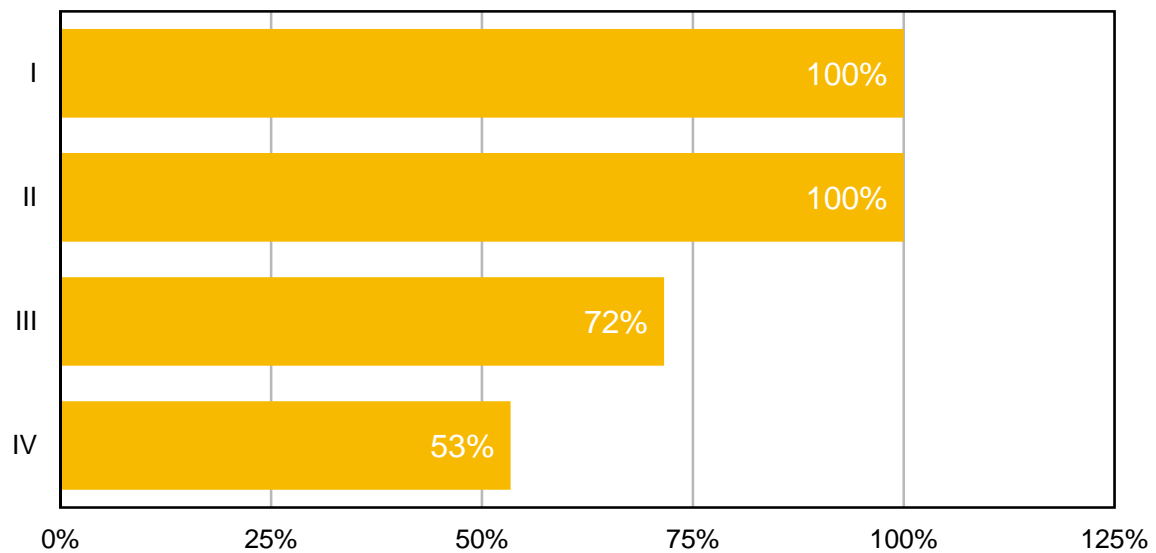
Fig. 4 Analiza comparativă a duratei de spitalizare



Nu au fost consemnate diferențe semnificative statistic nici în ceea ce privește durata intervenției chirurgicale ($p=0,4$) și nici complexitatea calculului abordat - comparație efectuată între calculi cu scor Guy 1-2 față de calculi cu scor Guy 3-4 ($p=0,055$).

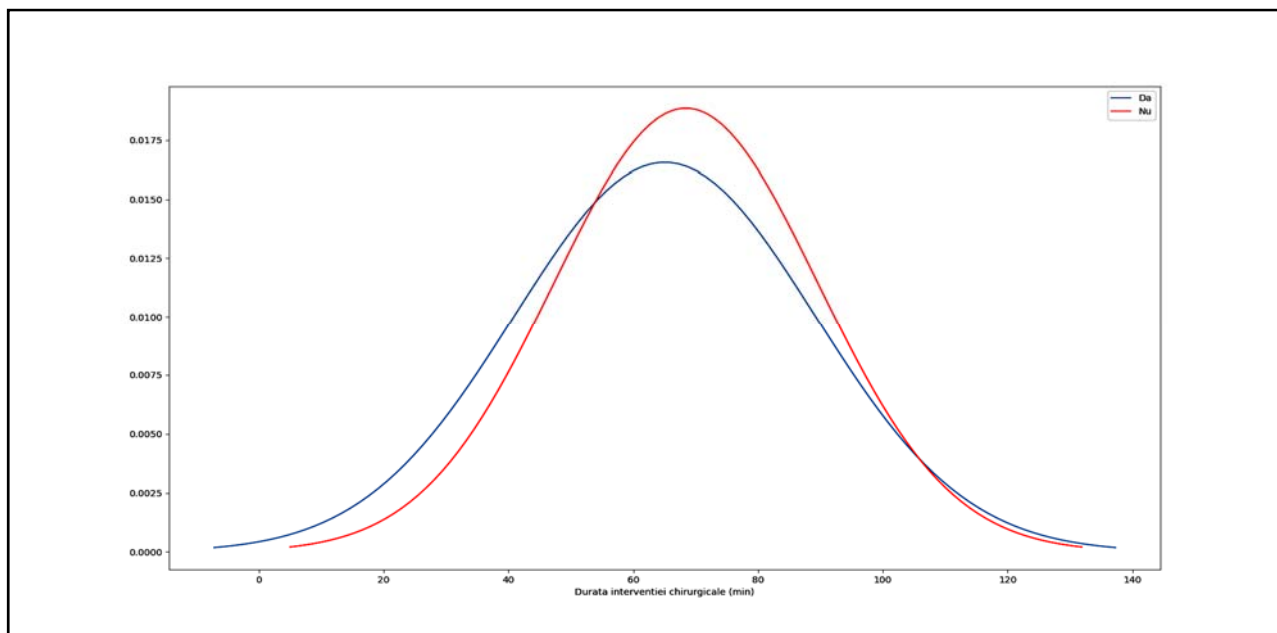
Ratele de stone free conform scorului Guy au fost de 100% pentru calculii de tip I și II și de 71,6 % și 53,4% pentru litiaza complexă de tip III și IV (Fig5).

Fig 5. Ratele de stone free în funcție de scorul Guy



Timpu operator mediu în grupul cu acid tranexamic a fost de 49,3 minute (interval 30 -110 minute) comparativ cu grupul control 57, 4 minute (interval 42- 122) (Fig. 6).

Fig. 6. Analiza comparativă a timpului operator mediu



Rata globală de complicații a fost de 18,1%. Majoritatea complicațiilor au fost minore de tip Clavien I (creșterea tranzitorie a creatininei serice - 2 cazuri, febră - 2 cazuri) și II (transfuzie sanguină - 10 cazuri și 2 cazuri cu antibioterapie suplimentară). Complicațiile Clavien IIIa au inclus 6 cazuri în care a fost necesară montarea unui stent dublu JJ pentru fistulă lombară apărută după extragerea nefrostomiei percutanate și 1 caz cu hemoragie postoperatorie care a necesitat angioembolizare supraseductivă. Au fost și 2 cazuri de sepsis (Clavien IV b) cu punct de plecare urinar care au fost manageriate conservator prin terapie specifică (Fig. 52)

Discuții

Acidul tranexamic a fost utilizat cu succes ca agent antifibrinolic în cadrul chirurgiei cardiovasculare, neurochirurgiei, ortopediei sau chirurgiei generale.

Inițial acidul tranexamic a fost utilizat pentru reducerea incidenței hemoragiei postoperatorii în cadrul chirurgiei cardiovasculare.

Sunt publicate numeroase studii și metaanalize privind utilizarea acidului tranexamic comparativ cu aprotinina pentru reducerea riscului de hemoragie și a mortalității .

Chiar dacă efectele adverse ale utilizării acidului tranexamic sunt în general minore, există și studii care evaluează riscul crescut de complicații neurologice comparativ cu alți agenți antifibrinolitici).

Medicamentele antifibrinolitice în general și acidul tranexamic în special au fost frecvent utilizate în cadrul chirurgiei cardiovasculare cu scopul reducerii incidenței hemoragiei deoarece intervențiile chirurgicale de acest tip necesită în general transfuzii sanguine alogene.

Dietrich și colaboratorii au publicat în anul 2008 un studiu dublu orb, prospectiv, randomizat, comparativ în care au evidențiat efectele administrării acidului tranexamic față de aprotinină la pacienții cu revascularizare primară de arteră coronară (bypass de arteră coronară cu grefă sau înlocuire de valvă aortică.

Acest studiu a fost efectuat pe un număr de 220 pacienți randomizați în loturi de 20 care au primit fie acid tranexamic (doza totală 6g) sau o doză totală de aprotinină (5-6 x 10(6) Unități Inhibitoare de Kalikreină) Kallikrein Inhibiting Units) la care au fost monitorizate incidența transfuziei alogene și sângerarea postoperatorie în primele 24 de ore. Nu au fost consemnate diferențe semnificative statistice în ceea ce privește sângerarea postoperatorie în primele 24 de ore, cu toate că a fost mai mică la pacienții care au primit aprotinină și au beneficiat de bypass de arteră coronară cu grefă (500, 350-750 mL vs 650, 475-875 mL; P = 0.039).

De asemenea nu au fost consemnate diferențe semnificative statistice în ceea ce privește activitatea fibrinolică la sfârșitul intervenției chirurgicale determinată prin evaluarea D-dimerilor. Studiul a arătat o reducere a necesității de transfuzie pentru grupul cu aprotinină comparativ cu grupul de acid tranexamic (47% față de 61%, P = 0.036). Concluziile acestui studiu au fost că acidul tranexamic este ușor inferior ca agent antifibrinolic comparativ cu aprotinina la pacienții cu indicație de bypass de arteră coronară cu grefă, intervenție chirurgicală cu risc de sângerare mai mare comparativ cu înlocuirea de valvă aortică la care nu s-au observat diferențe semnificative statistice.

Dunn și Goa au publicat o primă analiză retrospectivă comparativă a efectelor antifibrinolitice și impactului administrării de acid tranexamic la diferite categorii de pacienți. Acest studiu a evidențiat o reducere relativă a incidenței hemoragiei postoperatorii și a necesității transfuzionale la pacienții de chirurgie cardiovasculară cu bypass cardiopulmonar (29% față de 54% în grupul placebo) la care s-a administrat o doză 10mg/kg de acid tranexamic la inducție, urmată de infuzie lentă cu 1mg/kg/oră .

După utilizarea inițială pe scară largă ca agent antifibrinolic împreună cu aprotinina în cadrul chirurgiei cardiovasculare, acidul tranexamic a fost utilizat cu succes în neurochirurgie, chirurgia ortopedică sau chirurgia generală.

În chirurgia urologică acidul tranexamic a fost utilizată cu rezultate bune în cadrul prostatectomiei radicale sau rezecției transuretrale a prostatei. Crescenti și colaboratorii au raportat în 2011 concluziile unui studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat privind eficiența administrării intraoperatorii a unor doze mici de acid tranexamic la pacienții cu prostatectomie radicală retropubiană. A fost administrată pacienților o doză de încărcare de 500 mg de acid tranexamic cu 20 de minute înaintea intervenției chirurgicale urmată de 250mg/oră în timpul intervenției chirurgicale. Rezultatele obținute au fost o reducere a ratei absolute de transfuzie sanguină cu 21% (55% în grupul de control față de 34%) și un risc relativ de transfuzie sanguină de 0.62, fără a se constata diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește complicațiile tromboembolice sau mortalitatea, cu o perioadă de urmărire de 6 luni (185).

O primă metaanaliză serioasă sistematică retrospectivă privind efectul acidului tranexamic administrat pacienților chirurgicali asupra necesității transfuzionale, mortalității și evenimentelor tromboembolice (infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă și tromboembolism pulmonar) a fost publicată de Kerr și colaboratorii în 2012.

A fost realizată o analiză sistematică a 129 de studii clinice care au adunat împreună 10 488 pacienți pe o perioadă de aproape 40 de ani (1972-2011). Această metaanaliză cumulativă a demonstrat eficiența acidului tranexamic ca agent antifibrinolic în reducerea necesității transfuzionale; totuși, efectele acidului tranexamic privind evenimentele tromboembolice și mortalitatea rămân sub semnul întrebării.

Proprietățile hemostatice ale acidului tranexamic au fost demonstrate și pentru administrarea topică a acestuia. Aplicarea locală a acidului tranexamic acid pare a fi eficientă în tratamentul hemoragiilor de diverse tipuri.

Utilizarea acidului tranexamic pentru prevenirea complicațiilor hemoragice intra și postoperatorii în cadrul nefrolitotomiei percutanate este destul de limitată. În ultimii 5 ani a crescut totuși numărul de metaanalize retrospective și chiar o serie de studii clinice randomizate care au încercat să clarifice rolul acidului tranexamic în prevenirea sângerării care apare în timpul și după nefrolitotomia percutanată.

Kumar și colaboratorii au raportat rezultate încurajatoare ale unui studiu publicat în 2013. Studiul a fost efectuat pe un lot de 200 de pacienți randomizați în 2 grupuri la care s-a

efectuat nefrolitotomie percutanată, pacienții din grupul cu acid tranexamic primind o doză de 1g de acid tranexamic urmată de 3 doze orale de 500mg în următoarele 24 de ore .

Scăderea medie a hemoglobinei a fost semnificativ mai mică în grupul de pacienți care au primit acid tranexamic comparativ cu grupul de control (1.39 față de 2.31 gm/dl, $p < 0.0001$), la fel ca și rata relativă de transfuzie (2% față de 11%, $p = 0.018$) și incidența complicațiilor (33% față de 59%, $p < 0.0001$). Rata de eliminare a calculilor a fost similară pentru cele două grupuri (91% față de 82%, $p = 0.06$) cu un timp operator mediu semnificativ mai mic pentru grupul care a primit acid tranexamic (48,3 față de 70,8 minute, $p < 0.0001$).

Durata hematuriei a fost mai mică în grupul de acid tranexamic comparativ cu grupul etamsilat (4[3-5] zile față de 7[6-10] zile, $P < 0.001$). Concluziile studiului au fost că acidul tranexamic în doze corespunzătoare este un agent hemostatic superior etamsilatului, având ca rezultat o reducere a necesității de transfuzie sanguină (20% (4/20) față de 35% (7/20), $P = 0.29$), protecția funcției renale și o îmbunătățire a calității vieții pacienților cu boala polichistică renală autozomal dominantă.

În 2021 Kallidonis și colaboratorii au publicat o recenzie sistematică și metanaliză cu privire la eficiența și siguranța administrării acidului tranexamic la pacienții care au beneficiat de nefrolitotomie percutanată . Studiul a fost efectuat în concordanță cu ghidurile PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). În această metanaliză extensivă au fost incluse 6 studii clinice randomizate efectuate pe un număr de 1262 de pacienți după evaluarea a peste 2500 de articole publicate.

Principalele obiective ale analizei retrospective au fost evaluarea ratei de transfuzie, scăderea hemoglobinei și complicațiile hemoragice intra și postoperatorii; obiectivele secundare au fost reprezentate de timpul operator, rata de stone-free, durata medie de spitalizare și complicațiile în ansamblul lor. Rezultatele publicate au arătat o scădere medie a hemoglobinei mai mică în grupul care a primit acid tranexamic comparativ cu grupul de control cu o diferență medie de 0.65 ($p < 0.0001$), o incidență mai mică a complicațiilor hemoragice post NLP cu o rată de șansă (odds ratio- OR) de 0.32 ($p < 0.00001$) și o rată de transfuzie mai mică pentru grupul cu acid tranexamic (OR de 0.34 ($p = 0.0007$)). De asemenea durata medie de spitalizare a fost semnificativ mai mică în grupul cu acid tranexamic cu o abatere standard (MD - mean deviation) de 1.38 ($p = 0.005$) cu rată mai redusă de complicații.

Utilizare preoperatorie a acidului tranexamic pare să contribuie la reducerea incidenței complicațiilor hemoragice, a sângerării și a duratei de spitalizare; pare un agent hemostatic cu profil de siguranță bun și este în general bine tolerat.

O altă metaanaliză realizată de Hinojosa-Gonzalez și colaboratorii a evaluat impactul utilizării acidului tranexamic administrat preoperator la pacienții cu nefrolitotomie percutanată asupra hemoragiei, ratei de transfuzie și ratei de stone-free. Au fost selectate în această metaanaliză un număr de 8 studii randomizate prospective efectuate pe 1201 pacienți din care 598 au primit acid tranexamic și 603 au primit placebo; datele au fost analizate cu ajutorul software-ului Review Manager versiunea 5.3.

În ceea ce privește rezultatele, această metaanaliză a evidențiat că utilizarea acidului tranexamic în timpul nefrolitotomiei percutanate a dus la o reducere semnificativă statistic comparativ cu grupul placebo a scăderii medii a hemoglobinei, ratei de transfuzie, ratei de complicații, timpului operator și a duratei de spitalizare asigurând în același timp o rată de stone-free superioară. În ceea ce privește siguranța administrării acidului tranexamic au fost identificate 2 cazuri de tromboembolism pulmonar în cadrul unui studiu selectat din grupul care a primit acid tranexamic.

O metaanaliză recentă publicată în 2023 de Prasad și colaboratorii a evaluat profilul de siguranță și eficiența acidului tranexamic administrat în cadrul chirurgiei percutanate. Au fost evaluate 6 studii clinice randomizate în care au fost incluși 1323 de pacienți. Principalul scop al acestei analize retrospective a fost de a cuantifica necesitatea de transfuzie sanguină cu sau fără acid tranexamic administrat pre și intraoperator.

Concluzia a fost că acidul tranexamic este eficient și sigur în cadrul nefrolitotomiei percutanate cu o scădere a necesității de transfuzie cu 67% (deși hemoragia intra și postoperatorie a fost comparabilă în cele două grupuri). Nu au fost consemnate evenimente tromboembolice în grupul cu acid tranexamic; rata globală de complicații a fost mai mică în grupul cu acid tranexamic, iar rata de stone-free a fost mai mare în același grup comparativ cu grupul control.

Una dintre cele mai complete și cuprinzătoare analize privind utilizarea acidului tranexamic a fost publicată anul trecut de Cleveland și colaboratorii. În această metaanaliză complexă au fost selectate toate studiile clinice randomizate care au evaluat pacienți cu nefrolitotomie percutanată la care s-a administrat acid tranexamic versus placebo cu rezultate publicate până în luna mai 2023. Au fost selectate conform criteriilor 10 studii clinice care au evaluat rezultatele la 1883 pacienți randomizați; nu au fost luate în considerare studiile la care s-a folosit administrarea topică a acidului tranexamic ca agent hemostatic.

Principalii parametri urmăriți au fost necesitatea de transfuzie sanguină, rata de stone free și evenimentele tromboembolice; obiectivele secundare ale studiului au fost efectele adverse ale administrării acidului tranexamic, intervențiile chirurgicale secundare,

complicațiile chirurgicale minore și majore, durata medie de spitalizare și reinternarea neplanificată a pacientului. Rata de transfuzie a fost de 5,7 % în grupul placebo comparativ cu 3,1% (interval 14 - 42), în timp ce rata de stone-free a fost mai mare în grupul cu acid tranexamic. De asemenea administrarea sistemică a acidului tranexamic pare să reducă incidența complicațiilor majore și minore și a duratei de spitalizare.

Cu toate acestea acidul tranexamic crește frecvența efectelor adverse (98 în grupul cu acid tranexamic față de 23 în grupul placebo la 1000 de pacienți), deși evenimente tromboembolice nu au fost raportate în niciunul dintre studiile selectate în această analiză retrospectivă.

Batagello și colaboratorii au publicat în 2022 rezultatele unui studiu clinic randomizat dublu orb placebo controlat care a vizat administrarea sistemică a acidului tranexamic la pacienți cu litiaza renală complexă cu indicație de nefrolitotomie percutanată. Studiul a fost efectuat pe un lot de 192 pacienți randomizați cu un raport de 1:1. Toți pacienții au fost diagnosticați cu litiază renală complexă (scor Guy III-IV); pacienții din grupul cu acid tranexamic a primit o doză de 1g acid tranexamic la inducția anestezică.

Au fost urmărite în principal rata de transfuzie sanguină și secundar sângerarea, timpul operator, complicațiile apărute și rata de stone free. Riscul relativ de transfuzie sanguină a fost redus în grupul cu acid tranexamic comparativ cu grupul control (2.2% față de 10.4%). Rata de stone free imediată și la 3 luni postoperator a fost superioară în grupul cu acid tranexamic; nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește timpul operator sau complicațiile.

Autorii au concluzionat că administrarea sistemică a acidului tranexamic la pacienții cu litiaza renală complexă și nefrolitotomie percutanată poate reduce de aproximativ 5 ori necesitatea de transfuzie sanguină , asigurând în același timp o rată de stone-free superioară fără a crește rata de complicații.

Concluzii

Utilizarea acidului tranexamic pentru prevenirea complicațiilor hemoragice în cadrul nefrolitotomiei percutanate este destul de limitată. Scopul acestui studiu a fost să evaluăm eficiența și profilul de siguranță al acidului tranexamic pentru prevenirea complicațiilor hemoragice și a necesității de transfuzie sanguină la pacienții diagnosticați cu litiaza renală la care s-a practicat nefrolitotomie percutanată.

Nefrolitomia percutanată reprezintă încă standardul de aur pentru tratamentul litiazei renale de dimensiuni mari. Este o procedură chirurgicală minim invazivă care a înlocuit complet chirurgia deschisă în tratamentul litiazei renale complexe datorită ratei de complicații mai mici și a duratei de spitalizare. Cu toate acestea rămâne o intervenție chirurgicală care poate avea complicații redutabile. Cele mai severe complicații ale acestui tip de intervenție chirurgicală rămân hemoragia intra - și postoperatorie și sepsisul cu punct de plecare urinar.

Dacă odată cu evoluția antibioterapiei țintite sepsisul urinar poate fi manageriat conservator în majoritatea cazurilor, rareori impunându-se intervenția chirurgicală pentru îndepărtarea focarului infecțios, sângerarea care pare în timpul nefrolitotomiei percutanate sau postoperator încă impune uneori o intervenție chirurgicală pentru realizarea hemostazei, în majoritatea cazurilor ajungându-se la pierderea organului tratat prin nefrectomie de salvare. Incidența hemoragiei care necesită transfuzie de sânge variază în numeroase studii între 7 și 25% din cazuri.

Cu toate progresele instrumentelor chirurgicale (miniaturizarea nefroscoapelor și a tecilor Amplatz) și evoluția tehnicii chirurgicale (nefrolitotomie percutanată în poziție de supinație sau decubit lateral, chirurgia endoscopică combinată intrarenală etc.) hemoragia rămâne cea mai frecventă complicație redutabilă a nefrolitotomiei percutanate.

Acest studiu are limitele sale - este un studiu retrospectiv și este efectuat pe un număr mediu de pacienți. Sunt necesare studii suplimentare randomizate pentru a stabili cât se poate de clar rolul acidului tranexamic ca agent antifibrinolic pentru prevenirea complicațiilor hemoragice în cadrul nefrolitotomiei percutanate.

De asemenea sunt necesare studii clinice randomizate pentru a evalua în profunzime efectele adverse ale administrării sistemice a acidului tranexamic, în special în ceea ce privește posibilele evenimente tromboembolice, complicație cu impact major asupra evoluției pacientului.

BIBLIOGRAFIE

1. Cristina Berteanu, Mihai Berteanu Recomandări de bună practică în anestezia regională.
2. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Wayne Kleinman, MD, & Maged Mikhail, MD - Spinal, Epidural and Caudal Blocks 308;309
3. Peter F Dunn, Theodore A. Alston, Keith H. Baker, J. Kenneth Davidson, Jean Kwo, Carl E. Rosow - Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital; Takefumi Nishida and May Pian-Smith Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia 250,251
4. Alan R. Aitkenhead, Graham Smith, David J Rowbotham Textbook of Anesthesia fifth ed - Local anaesthetic agents 52-53)
5. Chernoff DM. Kinetic analysis of phasic inhibition of neuronal sodium currents by lidocaine and bupivacaine. Biophys J 1990; 58:53-68
6. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Local Anesthetics 264,265
7. Sinott CJ, Garfield, JM, Thalhammer JG, et al. Addition of the sodium bicarbonate to lidocaine decreases the duration of peripheral nerve block in the rat. Anesthesiology 2000;93:1045-1052
8. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Local Anesthetics Distribution, Metabolism and Excretion 309
9. Leonard Azamfirei, Ruxandra Copotoiu, Sanda-Maria Copotoiu, Dan Corneci - Anestezice locale, congres SRATI 2010, 51, 52
10. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Local Anesthetics Distribution, Metabolism and Excretion 269
11. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Wayne Kleinman, MD, Maged Mikhail, MD - Spinal, Epidural & Caudal Blocks 299, tab 16-1
12. Ruppen W, Derry S., et al. Incidence of epidural hematoma, infection and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. Anesthesiology 2006;105:394:39
13. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Wayne Kleinman, MD, Maged Mikhail, MD - Spinal, Epidural & Caudal Blocks 319.

14. Peter F Dunn, Theodore A. Alston, Keith H. Baker, J. Kenneth Davidson, Jean Kwo, Carl E. Rosow - Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital; Takefumi Nishida and May Pian-Smith Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia 258
15. Rutter Sv, Shields F, Broadbent CR, et al. Management of accidental dural puncture in labour with intrathecal catheters: an analysis of 10's year experience. *Int J Obstet Anesth* 2001;10:177-181
16. Brull R, McCartney CJL, Chan VWS, El-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk
17. Auroy et al. *Anesthesiology*. 1997 Sep. Serious Complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France
18. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, et al. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: Central nervous system complications. *Anes Analg* 1997;84:578-584)
19. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray *Clinical Anesthesiology*; Wayne Kleinman, MD, Maged Mikhail, MD - Spinal, Epidural & Caudal Blocks 321
20. Dusanka Zaric et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics
21. Pollock JE, Transient neurologic symptoms: Etiology, risk factors and management. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:581
22. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-959)
23. Dahlgren N et al. *Acta Anesthesiol Scand*. 1995, Oct Neurological complications after anesthesia. A follow-up and epidural anaesthetics performed over three years)
24. W.H. Kim, M. Hur, S.-K. Park, S. Yoo, T. Lim, H.K. Yoon, J.-T. Kim, J.-H. Bahk - Comparison between general, spinal, epidural, and combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: a network meta-analysis *International Journal of Obstetric Anesthesia* Volume 37, February 2019, Pages 5-15
25. Hea-Jo Yoon,¹ Sang-Hwan Do,² and Yeo Jin Yun¹ Comparing epidural surgical anesthesia and spinal anesthesia following epidural labor analgesia for intrapartum cesarean section: a prospective randomized controlled trial *Korean J Anesthesiol*. 2017 Aug; 70(4): 412–419.
26. Joseph M. Neal, M.D., Christopher M. Bernards, M.D., Admir Hadzic, M.D., James R. Hebl, M.D., Quinn H. Hogan, M.D., Terese T. Horlocker, M.D., Lorri A. Lee, M.D., James P. Rathmell, M.D., Eric J. Sorenson, M.D., Santhanam Suresh, M.D., and Denise J. Wedel,

M.D. ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications in Regional Anesthesia and Pain Medicine Regional Anesthesia and Pain Medicine Vol. 33 No. 5 September–October 2008

27. Moen V , Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-959
28. Dahlgren N et al. *Acta Anesthesiol Scand.* 1995, Oct Neurological complications after anesthesia. A follow-up and epidural anaesthetics performed over three years
29. Fergus R Ferguson, Kenneth H Watkins Paralysis of the bladder and associated neurological sequelæ of spinal anæsthesia (cauda equina syndrome) *British Journal of Surgery*, Volume 25, Issue 100, April 1938, Pages 735–75
30. Auroy Y, Narchi P, Messiah A et al. Serious complications related to regional anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:479-486
31. Riegler MR, Drasner K, Krejcie TC, et al. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth, Analg* 1991;72:275-281
32. D. Kreppel, G. Antoniadis & W. Seeling Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients ;01 January 2003 26, pages 1–49, (2003)
33. Moen V , Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-959
34. Dahlgren N et al. *Acta Anesthesiol Scand.* 1995, Oct Neurological complications after anesthesia. A follow-up and epidural anaesthetics performed over three years
35. Ptaszynski A, Huntoon M Complications of spinal injections. *Tehniques in regional anesthesia and pain management* 2007;11:122-132
36. ASRA Pain Medicine Update Anticoagulation Guidelines Dec 14, 2022
37. Sulaiman Jermal Muzien Bacterial meningitis without pyrexia after spinal anesthesia for caesaran section A case report *Int J Surg Case Rep* 2021, nov
38. Mine Celik , Mehmet Kizilkaya, and Meral Bayar Meningitis following spinal anaesthesia in an obstetric patient *Sage Journal* Volume 44 Issue 3, July 2014
39. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray *Clinical Anesthesiology*; Wayne Kleinman, MD, Maged Mikhail, MD - Spinal, Epidural & Caudal Blocks 299 320.
40. Wedel DJ, Horlocker TT. Regional anesthesia in the febrile or infected patient. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:323-333
41. Hebl JR The importance and implications of aseptic tehniques during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:311-323

42. Ipsita Chattopadhyay, Amarendra Kumar Jha, Sumantra Sarathi Banerjee, and Srabani Basu Post-procedure adhesive arachnoiditis following obstetric spinal anaesthesia Indian J Anaesth. 2016 May; 60(5): 372–374.
43. T Killeen ¹, A Kamat, D Walsh, A Parker, A Aliashkevich T Kileen Severe adhesive arachnoiditis resulting in progressive paraplegia following obstetric spinal anaesthesia: a case report and review Anaesthesia 2012 Dec;67(12):1386-94
44. Barash P.G. Clinical Anesthesia , 8th edition Wolters Kluwe Health; Philadelphia, PA, USA :2017, P 916.
45. Bruce Newman COMPLETE SPINAL BLOCK FOLLOWING SPINAL ANAESTHESIA ANAESTHESIA TUTORIAL OF THE WEEK 180 24TH MAY 2010
46. Yves Auroy, Dan Benhamou, Laurent Bargues, Claude Ecoffey, Bruno Falissard, Frédéric J Mercier, Hervé Bouaziz, Kamran Samii Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service
47. Drasner K. Local anesthetic neurotoxicity: Clinical injury and strategies that may minimize the risk. Reg Anesth Pain Med 2002;27:576-580.
48. N Hussain , C J L McCartney , J M Neal , J Chippor , L Banfield , F W Abdallah Local anaesthetic-induced myotoxicity in regional anaesthesia: a systematic review and empirical analysis 2018 Oct;121(4):822-841.
49. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; The Practice of Anesthesiology Chapter 1, pg2.
50. Desai, Sukumar P. Desai, Manisha S.; Pandav, Chandrakant S. The Discovery of Modern Anaesthesia—Contributions of Davy, Clarke, Long, Wells and Morton Indian Journal of Anaesthesia 51(6):p 472-478, Nov–Dec 2007.
51. Desai, Sukumar P. Desai, Manisha S.; Pandav, Chandrakant S. The Discovery of Modern Anaesthesia—Contributions of Davy, Clarke, Long, Wells and Morton Indian Journal of Anaesthesia
52. Prof Dr. Dan Tulbure Curs de anestezie terapie intensivă pentru studenți și medici rezidenți Cap Anestezia pg 5
53. Shu Diao, Jing Ni, Xiaowei Shi, Peirlong Liu, Wei Xiaş Frontiers of Bioscience, 19, 747-757, Jan 1, 2014 Mechanism of action of general anesthetics
54. Penelope S. Villars, CRNA, MSN, RRT Joseph T. Kanusky, CRNA, MS Thomas B. Dougherty, MD, PhD Stunning the neural nexus: Mechanisms of general anesthesia Article in AANA journal · July 2004

55. Yong Son Molecular mechanisms of general anesthesia Korean J Anesthesiol. 2010 Jul; 59(1): 3–8. Published online 2010 JUL 10
56. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology, Ch 7, Inhalation anesthetics; Pharmacokinetics of inhalation anesthetics 157-158
57. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 16 The practical conduct of anaesthesia - Minimum Alveolar concentration pg 16
58. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology, Ch 7, Inhalation anesthetics; Minimum alveolar concentration pg163, tb 7-3
59. Sharlene A. Lobo; Juan Ojeda; Anterpreet Dua; Karampal Singh; Javier Lopez. Minimum Alveolar Concentration ncbi.nlm.nih.gov
60. Calin Mitre Aparatul de anestezie - atitimisoara.ro
61. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 13 Anaesthetic apparatus - the anaesthesia machine pg 12-13
62. Michael P. Dosch CRNA PhD, Darin Tharp CRNA MS The Anesthesia Gas Machine 2024 ANESTHESIA GAS MACHINE> COMPONENTS & SYSTEMS> SUPPLY OF GASES & ELECTRICITY
63. CL Gurudatt The Basic Anaesthesia Machine Indian J Anaesth. 2013 Sep-Oct; 57(5): 438–445.
64. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology Ch 4, The anesthesia machine 48-58
65. F. J. RICHARDSON, S. CHINN AND J. F. NUNN PERFORMANCE AND APPLICATION OF THE QUANTIFLEX AIR/OXYGEN MIXERJ. Br. Anaesth. (1976), 48, 105)
66. Jerry A. Dorsch, MD Susan E. Dorsch, MD A Practical Approach to Anesthesia Equipment 2011 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS pg 80-82
67. Jerry A. Dorsch, MD Susan E. Dorsch, MD A Practical Approach to Anesthesia Equipment 2011 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS pg 80-82
68. Peter F Dunn, Theodore A. Alston, Keith H. Baker, J. Kenneth Davidson, Jean Kwo, Carl E. Rosow - Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital Greg Ginsburg Jane C. Ballantyne The Anesthesia Machine 141

69. Jeffrey M. Feldman, MSE, MD, Jan Hendrickx, MD, PhD and R. Ross Kennedy, MB, ChB, PhD § Carbon Dioxide Absorption During Inhalation Anesthesia: A Modern Practice www.anesthesia-analgesia.org April 2021 • Volume 132 • Number 4
70. Alexandria Garrett, David L. Stahl, *Anesthesia Breathing Systems*
71. Jerry A. Dorsch, MD Susan E. Dorsch, MD *A Practical Approach to Anesthesia Equipment* 2011 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS Ch 5 Breathing systems pg 125
72. Department of Anaesthesia, School of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand, South Africa *Anaesthesia breathing systems South Afr J Anaesth Analg*
73. Anirban Mandal, Puneet Kaur Sahi Mapleson D continuous positive airway pressure system for weaning of mechanical ventilation in pediatric patients *Lung India*. 2017 Mar-Apr; 34(2): 215–216).
74. Dr. Peter Tsim, Dr Allan Howatson, *Breathing Systems in Anaesthesia resources.wfsahq.org*
75. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham *Textbook of Anaesthesia* 5th ed Ch 13 Anaesthetic apparatus Breathing systems pg 236-237.
76. Sharlene A. Lobo; Juan Ojeda; Anterpreet Dua; Karampal Singh; Javier Lopez. *Minimum Alveolar Concentration ncbi.nlm.nih.gov*)
77. G. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray *Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology*, Ch 7, Inhalation anesthetics; Minimum alveolar concentration pg 164
78. Andrea Kopp Lugli, Charles Spencer Yost, Christoph H. Kindler, *Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia Eur J Anaesthesiol*. 2009 Oct; 26(10): 807–820
79. Paul S Garcia, Scott E Kolesky, Andrew Jenkins *General anesthetic actions on GABA(A) receptors Neuropharmacol* 2010 Mar; 8(1): 2-9.
80. Jason A. Campagna, M.D., Ph.D., Keith W. Miller, D.Phil., and Stuart A. Forman, M.D., Ph.D *Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics* Published May 22, 2003 *N Engl J Med* 2003; 348: 2110-2124.
81. A. Aranake, G.A. Mashour, M.S. Avidan *Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility Anaesthesia* Volume 68, Issue 5 p. 512-522
82. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham *Textbook of Anaesthesia* 5th ed Ch 2 inhalational anaesthetic agents pg 22-24.
83. Tyson F. Hawkey; Matthew Preston; Christopher V. Maani. *Isoflurane ncbi.nlm.nih.gov*

84. Stefan De Hert, Anneliese Moerman Sevoflurane 2015 Aug 25; 4(F1000 Faculty Rev):626).
85. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology, Ch 7, Inhalation anesthetics pg 174.
86. Caroline R. Stabernack , Edmond I Eger II MD,Uwe H. Warnken ,Harald Förster, Douglas K. Hanks, Linda D. Ferrell Sevoflurane degradation by carbon dioxide absorbents may produce more than one nephrotoxic compound in rats CAN J ANESTH 2003 / 50: 3 / pp 249–252.
87. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 3 Intravenous anaesthetic agents pg 34-51.
88. Peter F Dunn, Theodore A. Alston, Keith H. Baker, J. Kenneth Davidson, Jean Kwo, Carl E. Rosow - Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital Oweis Saifee Ken Solt Intravenous and inhalation anesthetics Ch 11 172-189
89. Khurram Saleem Khan FCAI FJFICMI Ivan Hayes FCAI FJFICMANZ Donal J Buggy MD MSc DME FRCPI FCAI FRCA Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents Pharmacology of anaesthetic agents I pg 100-105.
90. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology Ch 8 Nonvolatile anesthetic agents pg 179-204.
91. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review Monitoring Editor: Alexander Muacevic and John R Adler ; 14(10): e30383. 2022 Oct 17.
92. Stuart A Forman Clinical and molecular pharmacology of etomidate 2011 Mar; 114(3):695-707.
93. Kohtala, S. Ketamine - 50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. Pharmacol. Rep 73, 323–345 (2021). <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00232-4>.
94. Jaberpreet S. Dhaliwal; Alan Rosani; Abdolreza Saadabadi, Diazepam ncbi.nlm.nih.gov.
95. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 7 Sedative and antiepileptic drugs 96-109.
96. Thejasvi N. Lingamchetty; Seyed Alireza Hosseini; Abdolreza Saadabadi Midazolam ncbi.nlm.nih.gov.
97. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology Ch 8 Nonvolatile anesthetic agents pg 179-204 tab 8-4
98. John McDonald David G Lambert Opioid mechanisms and opioid drugs ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE MEDICINE 14:11 505-509.

99. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 5 64-79.
100. Andrea M. Trescot, MD1, Sukdeb Datta, MD2, Marion Lee, MD3, and Hans Hansen, MD4 Opioid Pharmacology Pain Physician 2008: Opioid Special Issue: 11: S133 - S153
101. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 5 64-79 tb 5.4
102. Anesthesiology 2003; 99:1037– 8 The Right Dose of Succinylcholine
103. MAZUR, Bartosz, GREGUŁA, Anna, STACHYRAK, Karol, MIKA, Dawid, KŁOS, Aleksandra, TUREK, Kamila, LAMBACH, Maciej, PAWLICKI, Mateusz, MAZUREK, Aleksandra and WILANOWSKA, Wiktoria. Safety and side effects of suxamethonium in clinical practice – literature overview. Journal of Education, Health and Sport. 2024;52:11-24
104. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology Ch 9 Neuromuscular blocking agents pg 205-226.
105. Ioana Grigoraş Anestezie și terapie intensivă Principii de bază Anestezia 95-131 tab 7
106. Shagun Bhatia Shah, R. Chawla, A. Pahade & Ashraf EL-Molla Neuromuscular blockers and their reversal: have we finally found the on-off switches? Journal of Anesthesiology volume 13, Article number: 15 (2021).
107. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed ch 6 Pharmacology of neuromuscular transmission 80-95.
108. Acalovschi I Leo H.D.J Booij Anestezie Clinica Ch 1.3 Relaxantele musculare 225-260.
109. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Clinical Pharmacology Ch 10 Cholinesterase inhibitors 227-236.
110. Peter F Dunn, Theodore A. Alston, Keith H. Baker, J. Kenneth Davison, Jean Kwo, Carl E. Rosow - Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital Jaianans S Sethee Peter F Dunn Neuromuscular blockade Ch 12 190-207.
111. Mohamed Daabiss American Society of Anaesthesiologists physical status classification Indian J Anaesth 2011 Mar;55(2):111-5.
112. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Ch 6 Patients Monitors 117-154.
113. Surbhi Mathur; Jashvin Patel; Sheldon Goldstein; Joseph Maxwell Hendrix; Ankit Jain Bispectral Index ncbi.nlm.nih.gov.
114. Miller's Anesthesia Review second ed. Ch 11 Ronald D Miller Tula Gourdin 117-122.

115. Ding Ding; Selma Ishag Aldrete Scoring System ncbi.nlm.nih.gov
116. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Ch 48 Postanesthesia Care 1001-1017
117. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed h Ch 16 The practical conduct of anaesthesia; Other techniques 297-314.
118. Ovidiu Penes, Emilia Valeanu, A REVIEW OF VOLATILE INDUCTION AND MAINTENANCE ANESTHESIA REVISTA MEDICALĂ ROMÂNĂ – VOLUMUL LXIII, NR. 2, An 2016.
119. Acalovschi I Șerban Marinescu Ch 23 Complicațiile peroperatorii ale anesteziei generale 457-478.
120. Alan R Aitkenhead, Graham Smith, David J. Rowbotham Textbook of Anaesthesia 5th ed Ch 19 Complications during anaesthesia 367-399
121. Roger S. Mecca Hypoxemia and Hypercapnia aneskey.com
122. Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA, Kirsten E. Fleischmann, MD, MPH, FACC, Andrew D. Auerbach, MD, MPH, Susan A. Barnason, PhD, RN, FAHA, Joshua A. Beckman, MD, FACC, FAHA, FSVM, Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA, Victor G. Davila-Roman, MD, FACC, FASE 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation Volume 130, Number 24
123. Edward Morgan, Jr, Maged S Mikhail, Michael J Murray Clinical Anesthesiology; Ch 20 Anesthesia for patients with cardiovascular disease 441-489
124. Peter M Schulman, MD Perioperative management of patients with a pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator uptodate.com
125. Peter F Dunn, Theodore A. Alston, Keith H. Baker, J. Kenneth Davison, Jean Kwo, Carl E. Rosow - Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital; Deborah Stadfelt Keith Baker Intra-anesthetic problems 305-326.
126. Matthew C. Desciak MD (Resident), Donald E. Martin MD (Professor) Perioperative pulmonary embolism: diagnosis and anesthetic management Journal of Clinical Anesthesia (2011) 23, 153–165.
127. Tabel adaptat din: Tapson VF. Trombembolism pulmonar acut. N Engl J Med 2008;358:1037-52 (2008, Massachusetts Medical Society), și Anderson FA Jr și Spencer FA. Factori de risc pentru tromboza venoasă. 2003;107(23, Suppl 1):I19-I16 [131]. Drepturi rezervate.

128. Vwaire J, Orhurhu; Catherine C. Gao; Cindy Ku. Carbon Dioxide Embolism
ncbi.nlm.nih.gov.
129. Daniel Schneiderbanger, Stephan Johannsen, Norbert Roewer, and Frank Schuster
Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment *Ther Clin Risk Manag.*
2014; 10: 355–362.
130. James W Chapin, MD; Malignant Hyperthermia Treatment & Management
emedicine.medscape.com
131. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Tepeler A, et al. EUA
Nephrolithiasis Guidelines [accessed 11 June 2017]. [https://uroweb.org/guideline/2017
Nephrolithiasis guidelines](https://uroweb.org/guideline/2017-Nephrolithiasis-guidelines).
132. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Hassan M, Nelson CP, et al. Surgical
Management of Stones: AUA/Endourology Society Guideline [accessed 11 September
2017]. [http://www.auanet.org/guidelines/surgical-management-of-stones-
\(aua/endourological-society-guideline-2016\)](http://www.auanet.org/guidelines/surgical-management-of-stones-(aua/endourological-society-guideline-2016)).
133. Pittomvils G, Vandeursen H, Wevers M, et al. The influence of internal stone structure
upon the fracture behaviour of urinary calculi. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20(8): 803–810.
134. Chow GK, Strem SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients:
immediate and long-term impact and implications. *J Urol* 1998; 160(2): 341–344;
discussion 4–5.
135. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, et al. Ureteral Stones Clinical Guidelines
Panel summary report on the management of ureteral calculi. The American Urological
Association. *J Urol* 1997; 158(5): 1915–1921.
136. Srivastava A, Ahlawat R, Kumar A, Kapoor R, Bhandari M. Management of impacted
upper ureteric calculi: results of lithotripsy and percutaneous litholopaxy. *Br J Urol* 1992;
70(3): 252–257.
137. Preminger GM. Management of ureteral calculi: the debate continues. *J Urol* 1992;
148(3 Pt 2): 1102–1104.
138. Albala DM, Assimos DG, Clayman RV, et al. Lower Pole I: a prospective randomized
trial of extra- corporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for
lower pole nephrolithiasis - initial results. *J Urol* 2001; 166(6): 2072–2080;
139. Havel D, Saussine C, Fath C, Lang H, Faure F, Jacqmin D. Single stones of the lower
pole of the kidney: comparative results of extracorporeal shock wave lithotripsy and
percutaneous nephrolithotomy. *Eur Urol* 1998; 33(4): 396–400.

140. Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, Nyhuis AW, Woods JR. Management of lower pole nephrolithiasis: a critical analysis. *J Urol* 1994; 151(3): 663–667
141. Middleton AW, Jr., Pfister RC. Stone-containing pyelocaliceal diverticulum: embryogenic, anatomic, radiologic and clinical characteristics. *J Urol* 1974; 111(1): 2–6.
142. Auge BK, Munver R, Kourambas J, Newman GE, Preminger GM. Endoscopic management of symptomatic caliceal diverticula: a retrospective comparison of percutaneous nephrolithotripsy and ureteroscopy. *J Endourol* 2002; 16(8): 557–563.
143. Grasso M, Lang G, Loisodes P, Bagley D, Taylor F. Endoscopic management of the symptomatic caliceal diverticular calculus. *J Urol* 1995; 153(6): 1878–1881. 30.
Batter SJ, Dretler SP. Ureterorenoscopic approach to the symptomatic caliceal diverticulum. *J Urol* 1997; 158(3 Pt 1): 709–713.
144. Ruckle HC, Segura JW. Laparoscopic treatment of a stone-filled caliceal diverticulum: a definitive, minimally invasive therapeutic option. *J Urol* 1994; 151(1): 122–124.
145. Miller SD, Ng CS, Strem SB, Gill IS. Laparoscopic management of caliceal diverticular calculi. *J Urol* 2002; 167(3): 1248–1252..
146. Hulbert JC, Reddy PK, Hunter DW, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K, Lange PH. Percutaneous techniques for the management of caliceal diverticula containing calculi. *J Urol* 1986; 135(2): 225–227.
147. Shalhav AL, Soble JJ, Nakada SY, Wolf JS, Jr., McClennan BL, Clayman RV. Long-term outcome of caliceal diverticula following percutaneous endosurgical management. *J Urol* 1998; 160(5): 1635–1639.
148. Wulfsohn MA. Pyelocaliceal diverticula. *J Urol* 1980; 123(1): 1–8.
149. Williams G, Blandy JP, Tresidder GC. Communicating cysts and diverticula of the renal pelvis. *Br J Urol* 1969; 41(2): 163–170.
150. Psihramis KE, Dretler SP. Extracorporeal shock wave lithotripsy of caliceal diverticular calculi. *J Urol* 1987; 138: 707–13.
151. Cohen TD, Preminger GM. Management of calyceal calculi. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 81–96
152. Nakada SY, Strem S, Preminger GM, et al. Controversial cases in endourology. Caliceal diverticular calculi. *J Endourol*. 1999;13:61–64
153. Turna B, Raza A, Moussa S, et al. Management of calyceal diverticular stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: long-term outcome. *BJU Int*. 2007;100:151–156.

154. Jarrett TW, Chan DY, Charambura TC, Fugita O, Kavoussi LR. Laparoscopic pyeloplasty: the first 100 cases. *J Urol* 2002; 167(3): 1253–1256.
155. Goldfischer ER, Jabbour ME, Stravodimos KG, Klima WJ, Smith AD. Techniques of endopyelotomy. *Br J Urol* 1998; 82(1): 1–7.
156. Raj GV, Auge BK, Weizer AZ, et al. Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. *J Urol* 2003; 170(1): 48–51.
157. Al-Otaibi K, Hosking DH. Percutaneous stone removal in horseshoe kidneys. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1): 674–677.
158. Toth C, Holman E, Pasztor I, Khan AM. Laparoscopically controlled and assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in a pelvic dystopic kidney. *J Endourol* 1993; 7(4): 303–305.
159. Lee CK, Smith AD. Percutaneous transperitoneal approach to the pelvic kidney for endourologic removal of calculus: three cases with two successes. *J Endourol* 1992; 6: 133–135.
160. Figge M. Percutaneous transperitoneal nephrolithotomy. *Eur Urol* 1988; 14(5): 414–416. 30.
161. Zafar FS, Lingeman JE. Value of laparoscopy in the management of calculi complicating renal malformations. *J Endourol* 1996; 10(4): 379–383.
162. Eshghi AM, Roth JS, Smith AD. Percutaneous transperitoneal approach to a pelvic kidney for endourological removal of staghorn calculus. *J Urol* 1985; 134(3): 525–527.
163. Kim SC, Kuo RL, Paterson RF, Lingeman JE. Laparoscopic assisted percutaneous nephrolithotomy: best done tubeless? *J Urol* 2003; 169(4): S79.
164. Itay M, Sabler, Ioannis Katafigiotis, Ofer N, Gofrit, and Mordechai Duvdevani) *Asian J Urol*. 2018 Oct; 5(4): 287–294. Present indications and techniques of percutaneous nephrolithotomy: What the future holds?
165. Ray, Avi & Chung, Dae-Gyun & Honey, R. John. (2009). Percutaneous Nephrolithotomy in the Prone and Prone-Flexed Positions: Anatomic Considerations. *Journal of endourology / Endourological Society*. 23. 1607-14. 10.1089/end.2009.0294.
166. Yamaguchi A, Skolarikos A, Buchholz NP, Chomón GB, Grasso M, Saba P, Nakada S, de la Rosette J; Clinical Research Office Of The Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Study Group. Operating times and bleeding complications in percutaneous nephrolithotomy: a comparison of tract dilation methods in 5,537 patients in the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy

- Global Study. *J Endourol.* 2011 Jun;25(6):933-9. doi: 10.1089/end.2010.0606. Epub 2011 May 13. PMID: 21568697.
167. Peng PX, Lai SC, Ding ZS, He YH, Zhou LH, Wang XM, Zhang G. One-shot dilation versus serial dilation technique for access in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Apr 20;9(4):e025871. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025871. PMID: 31005926; PMCID: PMC6500327.
168. Pei Zhong; Iulian Cioanta; Franklin H. Cocks; Glenn M. Preminger, Inertial cavitation and associated acoustic emission produced during electrohydraulic shock wave lithotripsy, *J. Acoust. Soc. Am.* 101, 2940–2950 (1997)
169. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31;
170. Christopher Kim, Sam Si-Hyeong Park, and J Roderick Davey. Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence. *J Blood Med.* 2015; 6: 239–244.
171. DIPROSEP.,HERBERTSONM.J.,O'SHAUGHNESSYD.,DEAKINC.D., GILL R.S., Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage., *Br J Anaesth*, 94, 2005, p. 271-8.
172. Later AF, Maas JJ, Engbers FH, Versteegh MI, Bruggemans EF, Dion RA, Klautz RJ. Tranexamic acid and aprotinin in low- and intermediate-risk cardiac surgery: a non-sponsored, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Aug;36(2):322-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.11.038. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19250838;
173. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Jul;9(1):98-101. doi: 10.1510/icvts.2008.198325. Epub 2009 Apr 20. PMID: 19380335;
174. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3).
175. Ngaage DL, Bland JM. Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched

- observational studies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Jun;37(6):1375-83. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.055. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20117944.
176. Dietrich W, Spannagl M, Boehm J, Hauner K, Braun S, Schuster T, Busley R. Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg.* 2008 Nov;107(5):1469-78. doi: 10.1213/ane.0b013e318182252b. PMID: 18931201
177. Dunn CJ1, Goa KL, Drugs. 1999 Jun;57(6):1005-32. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications.
178. Yang K, Kim KH, Lee HJ, Jeong EO, Kwon HJ, Kim SH. Role of Adjunctive Tranexamic Acid in Facilitating Resolution of Chronic Subdural Hematoma after Surgery. *J Korean Neurosurg Soc.* 2023 Jul;66(4):446-455. doi: 10.3340/jkns.2022.0200. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36325752; PMCID: PMC10323266.
179. Albalkhi I, Alaswad M, Saleh T, Senjab A, Helal B, Khan JA. Adjuvant Tranexamic Acid for Reducing Postoperative Recurrence of Chronic Subdural Hematoma in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2024 Feb;182:e829-e836. doi: 10.1016/j.wneu.2023.12.054. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101544
180. Xiang SC, Shen SN, Wang R, Wang ZM, Jin ZK, Su H, Tong PJ, Lv SJ. Intra-articular injection of tranexamic acid in patients with haemophilia arthritis: retrospective controlled study in total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2024 Mar;48(3):683-692. doi: 10.1007/s00264-023-05983-8. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37740768.
181. Sun C, Zhang X, Ma Q, Tu Y, Cai X, Zhou Y. Impact of tourniquet during total knee arthroplasty when tranexamic acid was used: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2022 Jan 15;17(1):18. doi: 10.1186/s13018-021-02898-1. PMID: 35033124; PMCID: PMC8760757.
182. Xie J, Ma J, Yao H, Yue C, Pei F. Multiple Boluses of Intravenous Tranexamic Acid to Reduce Hidden Blood Loss After Primary Total Knee Arthroplasty Without Tourniquet: A Randomized Clinical Trial. *J Arthroplasty.* 2016 Nov;31(11):2458-2464. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.034. Epub 2016 May 6. PMID: 27262419
183. Sermet M, Ozsoy MS. Effect of Tranexamic Acid on Postoperative Bleeding in Sleeve Gastrectomy: a Randomized Trial. *Obes Surg.* 2023 Dec;33(12):3962-3970. doi: 10.1007/s11695-023-06902-x. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37857939.
184. Hossain N, Kaur V, Mahran M, Quddus A, Mukhopadhyay S, Shah A, Agrawal S. Intra-operative Tranexamic Acid Administration Significantly Decreases Incidence of Postoperative Bleeding Without Increasing Venous Thromboembolism Risk After

Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Retrospective Cohort Study of Over 400 Patients. *Obes Surg.* 2024 Feb;34(2):396-401. doi: 10.1007/s11695-023-07021-3. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38168716

185. Crescenti A1, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, Briganti A, Montorsi F, Rigatti P, Zangrillo A.; Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 2011 Oct 19
186. KER K., EDWARDS P., PEREL P., SHAKUR H., ROBERTS I., Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis, *B. M. J.*, 344, 2012, e3054.
187. Birmingham AR, Mah ND, Ran R, Hansen M. Topical tranexamic acid for the treatment of acute epistaxis in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2018 Jul;36(7):1242-1245. doi: 10.1016/j.ajem.2018.03.039. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29602670
188. Zahed R, Mousavi Jazayeri MH, Naderi A, Naderpour Z, Saeedi M. Topical Tranexamic Acid Compared With Anterior Nasal Packing for Treatment of Epistaxis in Patients Taking Antiplatelet Drugs: Randomized Controlled Trial. *Acad Emerg Med.* 2018 Mar;25(3):261-266. doi: 10.1111/acem.13345. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29125679
189. Choi H, Kim DW, Jung E, Kye YC, Lee J, Jo S, Kang M, Kim D, Kim B. Impact of intravesical administration of tranexamic acid on gross hematuria in the emergency department: A before-and-after study. *Am J Emerg Med.* 2023 Jun;68:68-72. doi: 10.1016/j.ajem.2023.03.020. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36948083
190. Kumar S., Randhawa MS, Ganesamoni R, Singh SK. Tranexamic acid reduces blood loss during percutaneous nephrolithotomy: a prospective randomized controlled study. *J Urol.* 2013 May;189(5):1757-61.. Epub 2012 Oct 30
191. YAO Q, WU M, ZHOU J., ZHOU M., CHEN D., FU L, BIAN R, XING X., SUN L, HU X, LI L, DAI B, WÜTHRICH R., MA Y., MEI C. Treatment of Persistent Gross Hematuria with Tranexamic Acid in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease a *Kidney Blood Press Res* 2017;42:156–164.
192. Kallidonis P, Vagionis A, Pagonis K, Peteinaris A, Pietropaolo A, Adamou C, Liatsikos E, Taily T. Is There Any Clinical Benefit for Peri-operative Administration of Tranexamic Acid for Patients Undergoing Percutaneous Nephrolithotomy? A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Urol Rep.* 2021 Dec 16;22(12):65. doi: 10.1007/s11934-021-01079-1. PMID: 34913084.

193. Hinojosa-Gonzalez DE, Flores-Villalba E, Eisner BH, Olvera-Posada D. Tranexamic acid vs placebo and its impact on bleeding, transfusions and stone-free rates in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol.* 2022;75(1):81-89. doi: 10.5173/ceju.2022.0043. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35591967; PMCID: PMC9074054.
194. Prasad S, Sharma G, Devana SK, Kumar S, Sharma S. Is tranexamic acid associated with decreased need for blood transfusion in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2023 Feb;105(2):99-106. doi: 10.1308/rcsann.2021.0259. Epub 2022 Apr 21. PMID: 36720263; PMCID: PMC9889173.
195. Cleveland B, Norling B, Wang H, Gandhi V, Price CL, Borofsky MS, Pais V, Dahm P. Tranexamic acid for percutaneous nephrolithotomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Oct 26;10(10):CD015122. doi: 10.1002/14651858.CD015122.pub2. PMID: 37882229; PMCID: PMC10600962
196. Batagello CA, Vicentini FC, Monga M, Miller AW, Marchini GS, Torricelli FCM, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M, Nahas WC, Mazzucchi E. Tranexamic acid in patients with complex stones undergoing percutaneous nephrolithotomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2022 Jan;129(1):35-47. doi: 10.1111/bju.15378. Epub 2021 Jun 13. PMID: 33630393.
197. Loo UP, Yong CH, Teh GC. Predictive factors for percutaneous nephrolithotomy bleeding risks. *Asian J Urol.* 2024 Jan;11(1):105-109. doi: 10.1016/j.ajur.2022.02.003. Epub 2022 Feb 20. PMID: 38312821; PMCID: PMC10837663;
198. Ganpule AP, Shah DH, Desai MR. Postpercutaneous nephrolithotomy bleeding: aetiology and management. *Curr Opin Urol.* 2014 Mar;24(2):189-94. doi: 10.1097/MOU.0000000000000025. PMID: 24445556; Davidoff R, Bellman GC. Influence of technique of percutaneous tract creation on incidence of renal hemorrhage. *J Urol.* 1997 Apr;157(4):1229-31. PMID: 9120908;
199. GALLUCCI M., FORTUNATO P., SCHETTINI M., VINCENZONI A., Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery, *J. Endourol.*, 12, 1998, p. 509–12