



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александар Радуновић

Клиничка сигурност билатералне бесцементне артропластике кука у једном акту

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: др сци. мед. Маја Вуловић, ванредни професор

Крагујевац, 2018. године

САДРЖАЈ

1. УВОД	5
1.1. Коксартроза	5
1.2. Лечење коксартрозе	12
1.3. Тотална артропластика кука	14
1.3.1. Историјат тоталне артропластике кука	14
1.3.2. Бесцементне ендопротезе кука	17
1.3.3. Компликације тоталне артропластике кука	21
1.3.3.1. Системске компликације.....	21
1.3.3.2. Хируршке компликације	23
1.4. Билатерална артропластика кукова у једном акту.....	34
1.5. АСА скоринг систем	39
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗА	40
2.1. Циљеви истраживања	40
2.2. Хипотеза	41
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	41
3.1. Врста студије	41
3.2. Популација која се истражује	41
3.3. Параметри праћени у студији	42
4. РЕЗУЛТАТИ	43
5. ДИСКУСИЈА	53
6. ЗАКЉУЧАК	65
7. ЛИТЕРАТУРА	67

Апстракт

Увод: Коксартроза је хронично дегенеративно обољење зглоба кука које се јавља у око 4% популације а обострано јављање је процењено у око 42% пацијената. Пацијенти са билатералним обољењем могу оперисати оба кука у једној процедури, што значајно смањује трошкове лечења. Циљ ове студије је анализа података о билатералним артропластикама кукова изведеним у једном или два акта, процена да ли је извођење билатералне артропластике кукова у једном акту повезано са повишеним ризиком у односу на процедуру у два акта као и давање препорука за извођење процедуре у једном акту код селектованих пацијената.

Метод: Обрадили смо податке за 113 пацијената оба пола, оперисаних у периоду од 2005 до 2015 године, код којих је учињена билатерална артропластика кукова у једном акту као и 157 пацијената код којих је билатерална артропластика изведена у два акта. Код свих пацијената је примењена идентична оперативна техника као и стандардна антибиотска и тромбопрофилактичка терапија. Пацијенти су праћени у периоду од 30 дана постоперативно.

Резултати: Није било статистички значајне разлике између група пацијената у погледу година старости, пола, коморбидитета класификованог по АСА скоринг систему, броју и врсти компликација, ревизионим хирургијама и учесталости примене трансфузија. Приметили смо повећане захтеве за трансфузијом крви у обе групе пацијена у поређењу са подацима објављиваним у модерној литератури.

Закључак: Билатерална артропластика кукова у једном акту се може изводити рутински и сигурно у установама које омогућавају интердисциплинарни приступ пацијенту и уз адекватну селекцију пацијената. Предности извођења обостране процедуре у једном акту су економски и они везани за пацијента. Подаци из наше студије који показују повећане потребе за применом трансфузија крви наводе на закључак о неопходности увођења савремених протокола за периоперативно управљање крвним производима.

Кључне речи: коксартроза, тотална бесцементна артропластика кука, билатерална, компликације

Abstract

Introduction: Coxarthrosis is a chronic degenerative joint disorder which occurs in approximately 4% of population, and bilateral occurrence is estimated at 42%. Patients with bilateral disease can undergo bilateral hip replacement in one procedure, which decreases treatment costs significantly. Aim of this study is to analyze our data for bilateral hip arthroplasties performed in one or two stages and to estimate if there is increased risk while performing simultaneous procedure compared to staged one as well as giving recommendations for performing one stage procedure in selected patients.

Methods: We processed data for 113 patients of both genders, operated from 2005 until 2015 where single stage bilateral hip arthroplasty was performed and 157 patients where bilateral hip arthroplasty was performed in two operations. Identical operative technique was applied in all patients as well as standard antibiotic and thromboprophylactic treatment. Follow-up period was 30 days postoperatively.

Results: There was no statistically significant difference between two groups of patients regarding age, gender, comorbidity classified by ASA scoring system, number of complications, revision surgeries and frequency of transfusion. We noticed increased transfusion demands in both group of patients comparing to data reported in contemporary literature.

Conclusion: One stage bilateral hip arthroplasty can be performed routinely and safely in facilities with possibility for interdisciplinary approach and adequate selection of patients. Benefits from performing simultaneous procedure are economic and patient related. Data from our study which indicate significantly increased need for blood substitution, emphasize the need to introduce contemporary perioperative blood loss management principles.

Key words: coxarthrosis, total cementless hip arthroplasty, bilateral, complications

1. УВОД

Тотална артропластика кука (ТАК) представља замену оштећених зглобних површина главе бутне кости и ацетабулума вештачким зглобним површинама. Најчешћа индикација за уградњу вештачког кука је остеоартроза кука (коксартроза).

1.1. Коксартроза

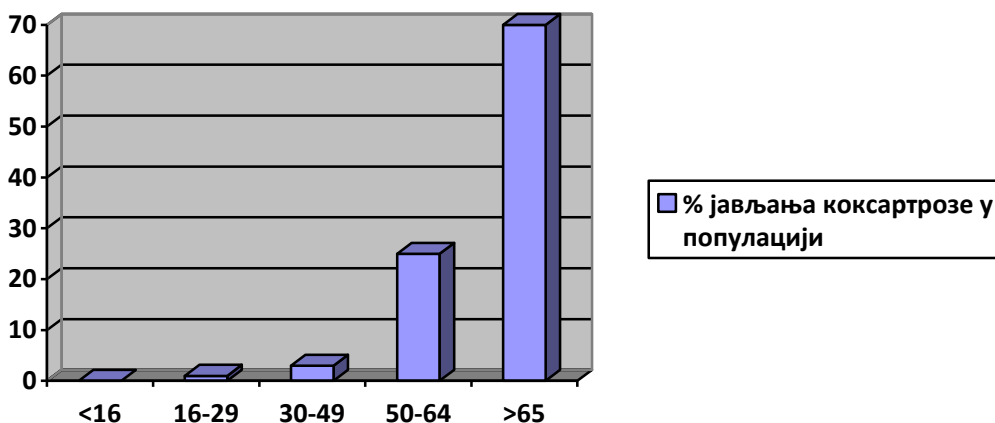
Остеоартроза је најчешће обољење зглобова у људској популацији (1). Дефиниција предложена од стране Америчког колеџа реуматолога је да се ради о хетерогеној групи стања који доводе до појаве зглобних симптома и знакова повезаних са оштећењем интегритета зглобне хрскавице, праћених променама субхондралне кости и зглобних ивица. Ово хронично дегенеративно обољење се на куку јавља у око 4 % популације а обострана захваћеност кукова се јавља у 40-70 % оболелих (2, 3).

Коксартроза се обично класификује као примарна (идиопатска) када нема очигледног предиспонирајућег фактора и секундарна, када постоји јасан фактор који је довео до појаве обољења (4).

Етиологија, тј. узроци настанка овог обољења, је и данас недовољно позната. Сматра се да су узроци настанка коксартрозе мултифакторијални, и да је она крајњи резултат интеракције системских фактора (гојазност, старија животна доб итд.) и локалних фактора ризика (механичко оптерећење, повреде). Најзначајнији од ових фактора су (5):

1. Старење

Старењем, хрскавице у синовијалним зглобовима подлежу дегенеративним процесима. Истраживања указују да након педесете године живота долази до наглог повећања оболелих од коксартрозе (6) (графикон 1.).



Графикон 1. Учесталост коксартрозе у општој популацији према годинама живота

Старије животна доба се сматра најјачим предиктором развоја остеоартрозе кука (7). Морфолошке промене које се збивају у зглобној хрскавици током процеса старења организма, смањују

способност хондроцита за репарацију ткива. Сами хондроцити подлежу смањењу митотских и синтетских активности, показују смањено реаговање на дејство анаболичких фактора раста и синтетишу мање и неуниформније агрегате протеогликана, као и мање протеина за функционално повезивање (8).

2. Пол и хормонски фактори

Учесталост коксартрозе се разликује и међу половима и учесталија је код женског пола. Нису у потпуности јасни разлози за чешће јављање обољења код женског пола али су неке студије показале да зглобни хондроцити поседују естрогенске рецепторе а постоје докази да естроген утиче на промене у синтези протеогликана (8). У прилог овоме говоре и налази да супституциона терапија естрогенима може редуковати инциденцу болести (9,10) али се мора нагласити да не постоји униформно мишљење о повезаности естрогена и инциденце коксартрозе (11,12,13).

3. Генетски фактори

Утицај генетских фактора на појаву коксартрозе је интензивно проучаван, најчешће анализом варијација гена испитаника, њихових мутација, полиморфизама као и испитивањем на близанцима и породичним и етничким студијама. Кроз студије на близанцима је утврђено да су остеоартритис и његови ендотипови у великој мери генетски детерминисани али су узрочне генетске варијанте углавном непознате. Генетска архитектура коксартрозе је слична другим комплексним болестима у смислу утицаја већег броја гена, можда и стотина истих, уз мањи ефекат највећег броја и неколико гена са значајним ефектом на појаву обољења (14,15).

4. Гојазност

Гојазност је веома значајан фактор не само за појаву (16) већ и за прогресију (17) коксартрозе. У погледу улоге гојазности у патогенези коксартрозе постоји више теорија (18). По биомеханичкој хипотези, повећано механичко оптерећење и стрес су највероватније примарни фактор који доприноси убрзању дегенеративног процеса (8, 19, 20, 21). Други начин за који се сматра да прекомерна телесна тежина утиче на појаву артрозе кука је упална реакција ниског интензитета изазвана масним ткивом, која може имати системску и локалну појаву (19, 22, 23). Овоме треба додати и сазнања о значајној улози адипоцита у регулацији ћелија присутних у кости, хрскавици и другим структурама зглобова (24).

5. Остали фактори

Од других фактора који могу довести до развоја коксартрозе свакако треба поменути различите анатомске абнормалности као нпр: неконгруенција, дефицит проприоцепције, мишићна слабост (16, 25). Тежак физички рад је доказани фактор који може довести до коксартрозе (16, 26, 27, 28). Већина студија подржава гледиште да умерене спортске активности не увећавају ризик од развоја коксартрозе (29) али да врхунски спортисти имају вишеструко увећан ризик од развоја болести (30, 31). Такође се зна да су спортске као и друге повреде зглоба кука значајно повезане са ризиком појаве артрозе (32, 33, 34).

Потребно је поменути и добро познату чињеницу да обољења кука у дечјем узрасту (Лег-Калве-Пертесова болест, епифизиолиза главице бутне кости и урођена дисплазија кука), иако се могу са великим успехом лечити ако су на време препознате, у великом проценту доводе до дегенеративних промена зглобне хрскавице кука у адултном узрасту (35, 36, 37).

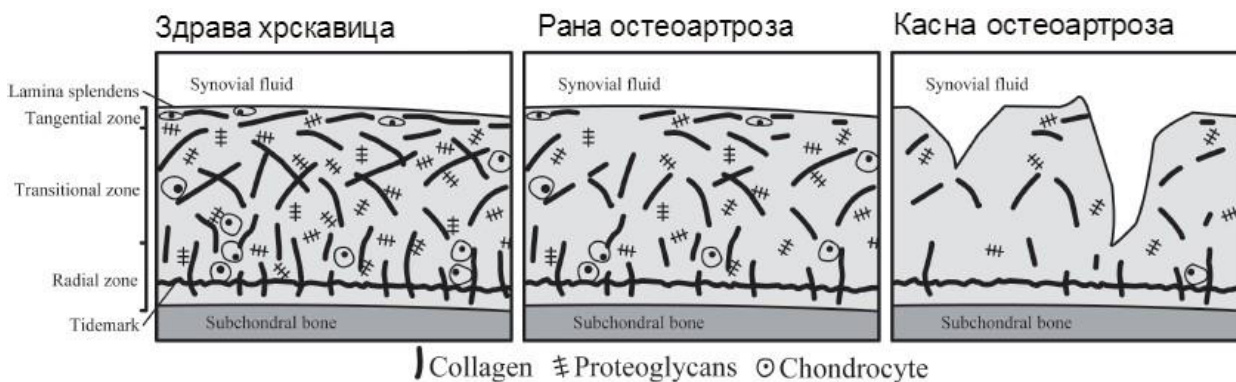
Студије указују да се коксартроза знатно чешће јавља код припадника беле кавкаске популације него код Азијата и Африканаца (38, 39, 40, 41).

Изузетно су занимљиви налази који указују на обрнуту пропорционалност обољевања од коксартрозе и остеопорозе (10). Студије конзистентно наводе да старији пацијенти оболели од коксартрозе имају високе нивое коштаноминералне густине (42).

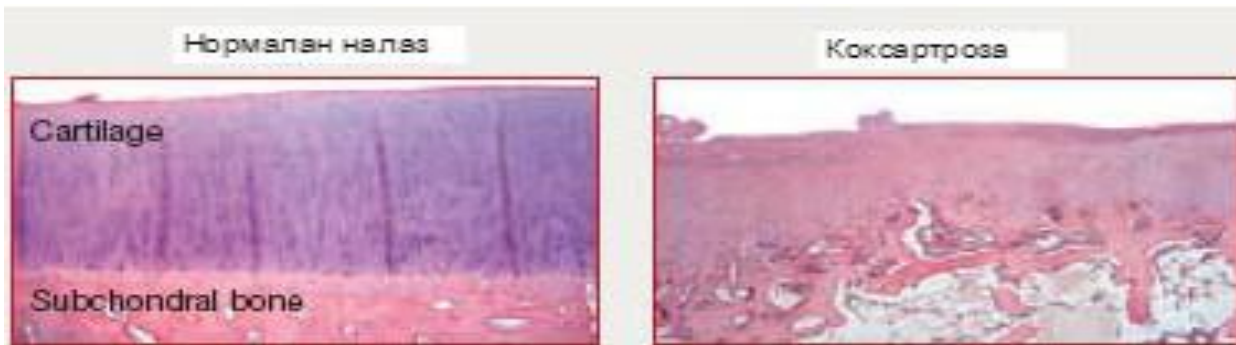
Патогенеза коксартрозе

Код коксартрозе се јавља патолошки дисбаланс дегенеративних и регенеративних процеса у зглобној хрскавици. Промене захватају не само хрскавицу већ и све остале делове зглоба (субхондралну кост, синовијално ткиво, зглобну капсулу, лигаменте) па и периартикуларне мишиће.

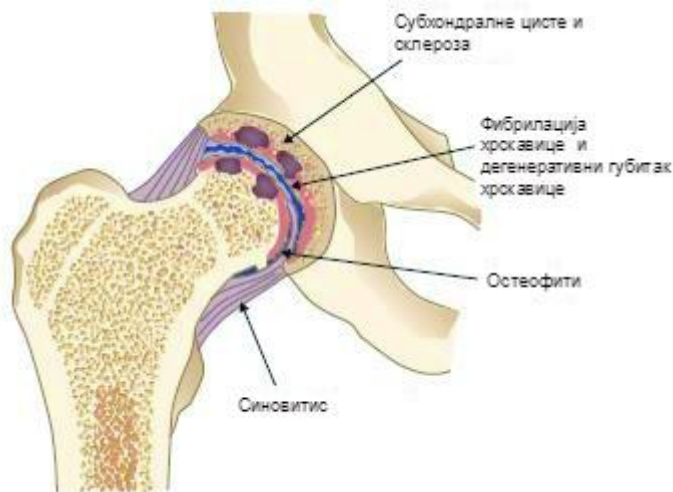
У раним фазама коксартрозе регенеративни и дегенеративни ензими хрскавице и повезани гени бивају активирани у хондроцитима. Касније почињу да преовлађују протеолитички ензими а највећи значај се придаје активацији металопротеиназа, које започињу деградацију матрикса. Металопротеиназе бивају активирани од стране инфламаторних цитокина (интерлеукин-1, тумор некрозис фактор алфа, синовијални инфламаторни трансмитери). У разградњи различитих компоненти матрикса се активирају и други ензими као нпр. катепсин Д (разграђује агрекане), катепсини Б и Л (разграђују делове колагена), серинске протеазе (43, 44, 45). Декомпозиција компоненти матрикса доводи до појаве веће количине воде у хрскавичавом ткиву, повећава се размак између фибрила након чега се јавља и површна некроза хондроцита. Све ове промене доводе до промене механичких особина зглобне хрскавице, те се при њеном оптерећењу јављају фибрилације и пукотине које у даљем току напредују до дубоких ерозија и у крајњем стадијуму доводе до експонираности субхондралне кости (43, 46, 47, 48, 49), (Слика 1, 2, 3).



Слика 1. Биохемијске промене у коксартрози (преузето са: <http://www.qims.amegroups.com>)



Слика 2. Хистолошке промене у коксартрози (преузето са: <https://www.medicographia.com>)



Слика 3. Патофизиолошке промене код коксартрозе (преузето са: <https://www.musculoskeletalkey.com>)

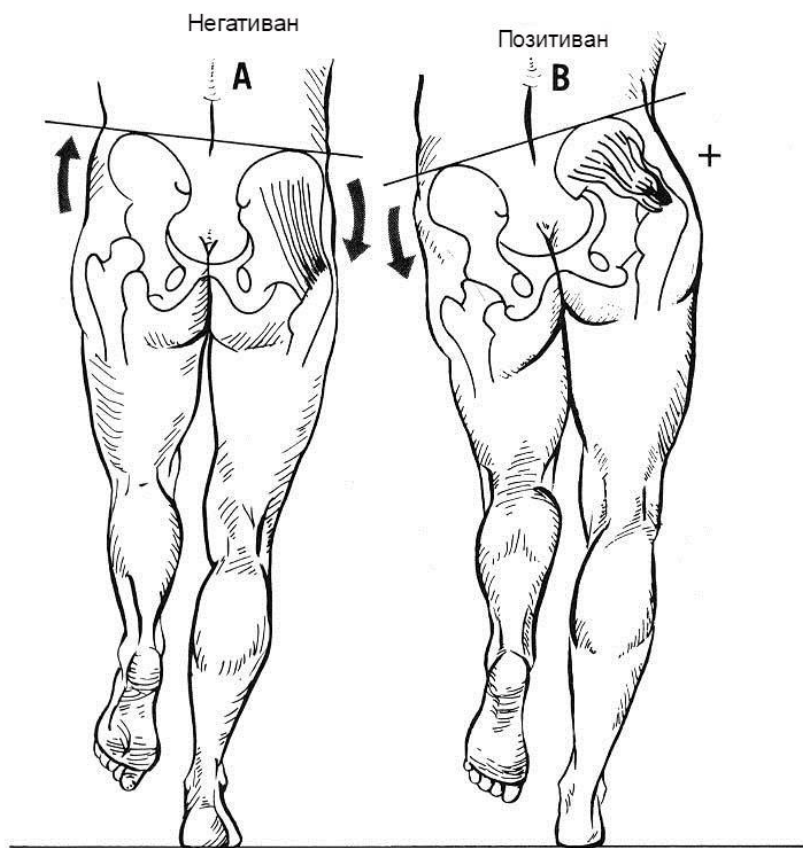
Биохемијске и биомеханичке промене субхондралне кости су једна од главних карактеристика коксартрозе. Ове промене се јављају на самом почетку болести и сматра се да у ранијим фазама постоји смањење коштане масе због ремоделације кости након чега се јавља типична субхондрална склероза. У склопу ремоделације коштаног ткива се јављају и остеофити и коштане цисте, али разлози њиховог настанка нису у потпуности разјашњени. Неки од могућих узрока су: неадекватно зарасли стрес преломи субхондралних трабекула, венска конгестија кости, повећана васкуларизација базалних слојева дегенеративно измењене хрскавице (50). Сматра се да међусобна биохемијска и биомеханичка интеракција између субхондралне кости и зглобне хрскавице доприноси прогресивном карактеру коксартрозе (47, 51).

Промене на периартикуларним мишићима се микроскопски огледају у селективној атрофији мишићних влакана типа 2 а макроскопски у смањеном волумену на попречном пресеку (52, 53, 54). Сматра се да до ових промена на мишићима долази из неколико разлога: смањена мишићна активност због бола, рефлексна инхибиција мишићне активности око кука захваћеног артрозом и на крају, неспособност максималног активирања мишића доводи смањења његове снаге (55, 56).

Клиничка презентација и дијагностиковање коксартрозе

Доминантни симптоми код пацијената оболелих од коксартрозе су бол, укоченост зглоба и измењена функција. У почетним фазама болести симптоми су израженији при оптерећењу зглоба. За разлику од јутарњег бола и укочености зглоба код реуматског артритиса, пацијенту оболелом од коксартрозе типично се тегобе увећавају одмицањем дана. Карактеристично је да се бол смањује након одмора али у одмаклим фазама болести, када постоје дефекти зглобне хрскавице који доводе до директног контакта субхондралне кости зглобних крајака, бол постоји и ноћу. Бол се јавља у препони са честим случајевима ирадијације дуж антеромедијалне стране натколенице до колена. Укоченост зглоба код коксартрозе се назива и инактивитетна укоченост за разлику од јутарње укочености код реуматског артритиса. Карактеристично је појава укочености када пацијент оптерети зглоб након дужег периода његовог одмора.

При физичком прегледу пацијента, за разлику од колена, који је поткожно смештен зглоб, на зглобу кука који је прекривен слојевима мишића се не могу запазити оток и ефузија. Такође су ређе присутне крепитације при покретима али су покрети ограничени, у зависности од узапредовалости процеса и болни. Код већине болесника прво се јавља ограничење обима покрета и бол при ротаторним покретима. У одмаклим стадијумима се може јавити и флексиона контрактура зглоба. Пацијент са израженим тегобама хода храмајући а позитиван је и Тренделенбургов знак (Слика 4.).



Слика 4. Тренделенбургов знак (преузето са: <https://www.pinterest.com>)

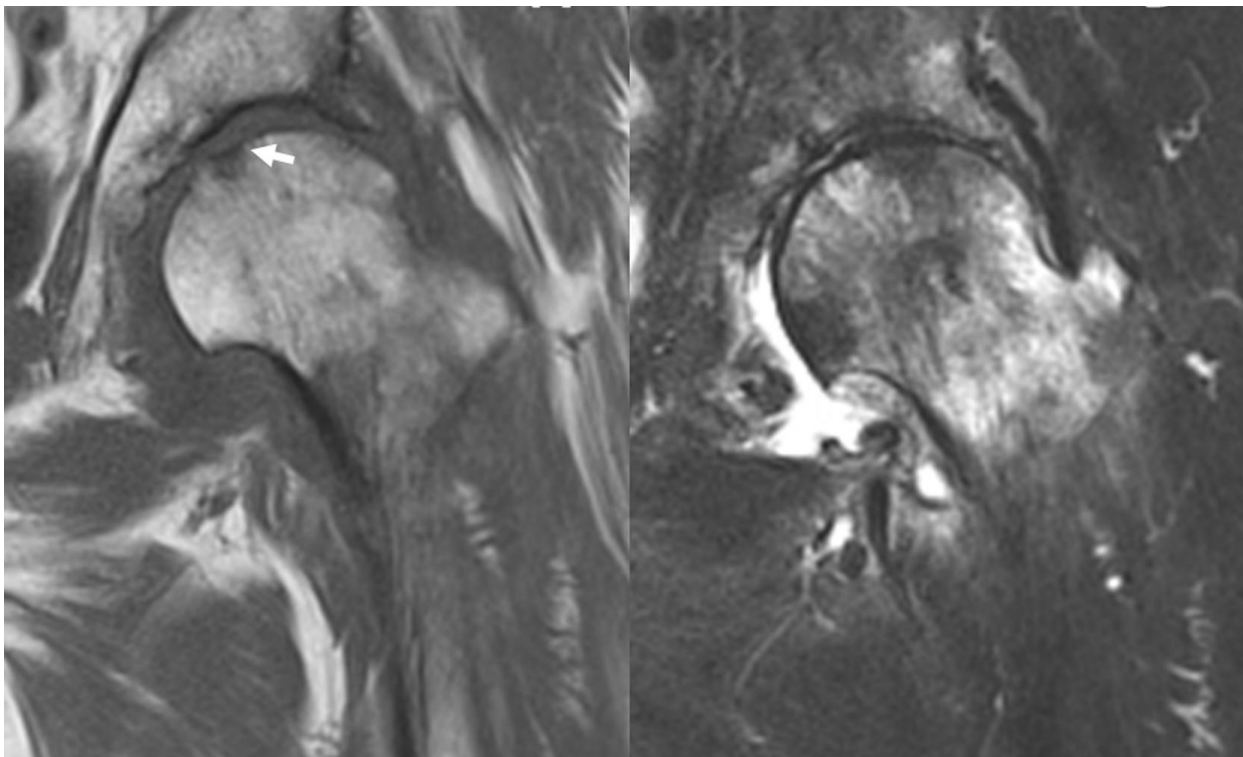
Додатне претраге

Најчешће је за дијагностиковање коксартрозе, уз анамнестичке податке и физички преглед, довољан рендгенски снимак карлице са куковима и проксималним трећинама натколеница а поједини

аутори препоручују и снимак у тзв. жабљем положају. На рентенграфији се уочава субхондрална склероза главе бутне кости и ацетабулума у почетним фазама болести. Са прогресијом се јавља сужење зглобног простора, најчешће у супериорном аспекту зглоба али се може јавити и централно. Чест налаз су остеофити и субхондралне цисте (Слика 5.). У раним фазама обољења радиографија није од нарочитог значаја јер не може детектовати промене на хрскавици, синовији, нити присуство излива те се у таквим случајевима препоручује употреба нуклеарне магнетне резонанце која директно визуализује ове структуре (Слика 6.).



Слика 5. А: Умерена коксартроза, Б: тешка коксартроза десног кука



Слика 6. Магнетна резонанца кука захваћеног артрозом

Лабораторијске претраге крви нису специфичне за постављање дијагнозе ове болести.

У диференцијалној дијагнози се морају узету у обзир реуматоидни артритис, гихт, серонегативни артритиси (псоријатични артритис нпр.), периартикуларни синдроми (бурзитиси, тендинитиси).

1.2. Лечење коксартрозе

Све методе лечења коксартрозе можемо поделити у: конзервативне и хируршке.

Конзервативне методе лечења коксартрозе

Ова група се даље може поделити у две подгрупе: нефармаколошке и фармаколошке методе.

У нефармаколошке методе спадају: едукација пацијента, смањење телесне тежине, вежбе за јачање мишића и спречавање развоја контрактуре, употреба ортопедских помагала, ношење адекватне обуће. Постоје докази о бенефитима ове терапије не само у почетку већ и одмаклим фазама болести (57, 58, 59).

Фармаколошка терапија

Овај вид терапије се комбинује са нефармаколошким методама.

Аналгетици и нестероидни антиинфламаторни лекови

Код пацијената са тегобама мањег степена комбинација аналгетика и нефармаколошкоих метода конзервативне терапије може дати добре резултате (60). Обојелима код којих ова комбинација не постиже задовољавајућу контролу симптома се препоручује увођење нестероидних антиинфламаторних лекова. Избор лека из ове групе зависи од неколико фактора: коморбидитет, анамнестички податак о ранијем гастроинтестиналном крварењу, постојање улцерација у горњим партијама дигестивног тракта, употреба антикоагулантне терапије.

Кортикостероиди

Сматра се да интраартикуларна и системска примена кортикостероида могу пацијентима оболелим од коксартрозе олакшати тегобе у краћем временском интервалу (до три месеца). Свакако треба избегавати прекомерну употребу ових лекова јер при ексцесивној интраартикуларној примени могу довести до појаве стероидне артропатије (61, 62, 63).

Остали лекови

Пацијенти оболели од коксартрозе врло често добијају препоруку за примену глукозамина или хондроитина на разним нивоима здравствене заштите. Рандомизоване студије показују веома различите резултате при употреби ових препарата. Већина позитивних ефеката су краткорочни и односе се на

смањење бола и последично побољшање функције. Метаанализе су показале да ефекат ових препарата не постоји или је минималан те се не препоручују у терапији (64, 65, 66, 67).

За разлику од артрозе колена, веома је мали број истраживања које се баве ефектима вискосуплементације у терапији коксартрозе. Постојеће студије указују да у почетним и средње тешким случајевима интраартикуларна примена хијалуронске киселина може бити ефикасан терапеутски метод којим се за један краћи период може одложити хируршко лечење. Због специфичне локације зглоба кука и уског интраартикуларног простора препоручује се интраартикуларна инјекције уз помоћ неке од метода визуализације (ултразвук, рендгеноскопија) (68, 69, 70, 71, 72).

Хируршко лечење коксартрозе

Остеотомије у регији кука

Са развојем нових концепта ендопротеза кука и сталним усавршавањем материјала, индикационо подручје за остеотомије у регији кука се изразито смањило те се данас скоро искључиво изводе периацетабуларне остеотомије код веома младих особа са дисплазијом кука да би се одложила појава дегенеративних промена на артикуларној хрскавици кука. Студије са двадесетогодишњим праћењем наводе да код приближно 40% ових пацијената касније буде индикована артропластика кука (73, 74).

Ресурфејсинг артропластике

Ова процедура је осмишљена као алтернатива за тоталну артропластику кука. За разлику од тотале артропластике кука где се врши ресекција врата бутне кости, код ресурфејсинг артропластике се врши поштедно одстрањење зглобне хрскавице чему следи постављање металне капе на остатак главе бутне кости и одговарајућег металног улошка у ацетабулум. Индикована је код особа старости до 40 година у почетним фазама еволуције болести. Теоретске предности су: поштедно одстрањење кости при припреми, мања могућност луксације због већег дијаметра главе феморалне компоненте, лакша ревизија у случају појаве компликације због боље презервације коштаног ткива при уградњи ове врсте ендопротезе, као и мања могућност постоперативне разлике у дужини ногу. Недостаци су: ризик од прелома врата бутне кости (који се креће од 2-4 %), асептично разлабављење, хабање и емисија металних партикула у околно ткиво (75, 76). Нарочити се значај придаје могућем локалном и системском токсичном ефекту металних јона који се потенцијално јавља применом ове методе, јер су највише у употреби метал на метал артикулације и информације о овом проблему се континуирано прикупљају (77).

1.3.ТОТАЛНА АРТРОПЛАСТИКА КУКА

Тотална артропластика кука (ТАК) је једна од најчешће извођених ортопедских процедура и сматра се једним од највећих достигнућа модерне медицине (78). То је веома успешна хируршка метода којом се постиже мобилност, безболност и дугорочно повећање квалитета живота и функционалности пацијента (79).

1.3.1 Историјат тоталне артропластике кука

Почеци извођења ове процедуре су везани за Anthony White-а који је 1822. извео прву ресекциону артропластику. У наредним декадама хирурзи су покушавали да излече оболеле зглобове интерпозиционим артропластикама, покушавајући да уметањем ткива или различитих материјала између зглобних површина смање тегобе пацијента. Употребљавани су различита аутологна, хетерологна ткива и материјали као нпр. бутна фасција, свињска бешика, најлон, целофан. Све ове процедуре су показале разочаравајуће резултате. Немачки професор Themistocles Glück је осмислио и имплантирао први вештачки кук 1891. године користећи главу направљену од слоноваче коју је фиксирао са никл плочицом и завртњима. Он је такође заслужан за увођење термина артропластика 1902. године (80). Наредни значајан корак у усавршавању концепта ТАК је увео 1925 Marius Smith-Petersen креирањем шупље хемисфере од стакла која се постављала на феморалну главу и стварала глатку артикуларну површину. Механичке особине стакла су доводиле до брзог пропадања импланта те су увођењем импланта направљеног од Vitallium-а (легура Co-Cr-Mo) постигнути први дугорочни успеси (81). Оцем модерних артропластика кука се сматра Sir John Charnley који је раних 1960-тих година увео „low friction arthroplasty” концепт, чији се принципи и данас успешно примењују. Овај концепт је омогућен, између осталог и значајним напретком на пољу материјала који се примењују у ТАК, нарочито легура метала и полиетилена. Феморални стем је био израђен од метала као и феморална глава. Компоненте су фиксирани акрилним коштаном цементом. Сам Charnley је концепт назвао нискофрикционим због употребе мале металне феморалне главе која се зглобљава са полиетиленском ацетабуларном компонентом и на тај начин смањује хабање због мање артикуларне површине (82, 83). Студије су показале изузетно добар степен преживљавања ових ендопротеза (83, 84). Нова дилема се јавила након што је установљено да је успешност наредних дизајна цементних протеза знатно мања због јављања асептичног разлабављења. У почетку се сматрало да су лошији резултати последица примене коштаног цемента и појава је названа „цементна болест“. Разлабављење се јављало на феморалној, ацетабуларној компоненти или чак на обе али је запажена чешћа појава на ацетабуларној компоненти (85). У међувремену је асептично разлабављење интензивно истраживано што је допринело знатно бољем разумевању ове појаве. Данас се сматра да постоје различити узроци који доводе до разлабављења компоненти ендопротезе као и да су узроци различити за феморалне и ацетабуларне компоненте. Истраживања су показала да у основи разлабављења феморалних компоненти углавном леже механички разлози који доводе до раскидања интерфејса између цемента и металног феморалног стема. Узроци су различити и као најчешћи се наводе: неадекватна техника цементирања, дизајн феморалне компоненте, неадекватна дебљина цементног омотача (86). Сазнања проистекла из бројних

истраживања су допринела и побољшању технике цементирања која је еволуирала од прве до треће генерације цементирања. Заједно са поменутим, побољшан је и квалитет коштаног цемента. Актуелна трећа генерација цементирања подразумева: детаљну припрему коштаног лежишта пулсатилном лаважом, побољшани дистални граничник цемента, ретроградну апликацију цемента специјалним пиштољем, феморални и ацетабуларни компресор као и вакуумско мешање цемента и употребу централизатора за феморални стем (87). Ради постизања адекватне и поуздане фиксације препоручује се дебелина цементног омотача од 2мм (88).

Узроци разлабављења ацетабуларне полиетиленске компоненте су најчешће биолошки и проузроковани су макрофагима индикованом ресорпцијом кости на споју цемент-кост интерфејса. Узроком ове појаве се сматра постепени улазак честица које настају хабањем материјала од којег су компоненте ендопротезе начињене. Ово су најчешће честице полиетилена али се може и радити о честицама метала и коштаног цемента. Данас се зна да по емисији честица долази до њихове ингестије од стране макрофага који након тога ослобађају проинфламаторне факторе. Нарочито су значајне честице мање од 10 микрона јер њих макрофаги најлакше фагоцитишу (89, 90). Међу многим познатим медијаторима, као најзначајнији индуктори остеокластичке пролиферације и стимулатори остеокластичне ресорпције кости, се сматрају цитокини (интерлеукин 1, интерлеукин 6, тумор некротисис фактор алфа) и простаноиди (простагландин Е2), (91, 92). Процес разлабављења напредује од ивица ацетабулума ка своду и у тренутку када достигне врх свода компонента је дефинитивно разлабављена (93).

Сазнања о утицају полиетиленског дебриса на разлабављење компоненте ендопротезе је довело до значајног помака у побољшању структуре полиетилена. Полиетилен као артикуларна површина је у употреби од 1958. и то у облику UHMWPE (Ultra high molecular weight polyethylene- полиетилен изузетно високе молекуларне тежине). Установљено је да ова врста полиетилена при зглобљавању са металном главом ослобађа честице а интензитет њихове емисије зависи од више фактора: метода стерилизације, геометрије импланта и самих особина UHMWPE (94). Остеолиза се знатно чешће јавља код стопе хабања полиетилена веће од 0,1 мм/годишње док при хабању мањем од 0,05мм/годишње практично не постоји (95, 96). Механичке особине полиетилена су знатно побољшане увођењем UHMWPE високе изукрштаности (highly crosslinked polyethylene) што је довело до побољшања оксидативне отпорности и смањења абразивног и адхезивног хабања (97, 98). Даља усавршавања полиетилена иду у правцу побољшања оксидативне отпорности и смањења емисије слободних радикала што се постиже различитим поступцима: секвенцијално спајање компоненти полиетилена чиме се постиже засићење слободних радикала (X polyethylene) или додавањем витамина Е као елиминатора слободних радикала (Е polyethylene) (99, 100). У циљу смањења фактора који доводе до емисије честица оптимизоване су и карактеристике дизајна компоненти као нпр. смањење микропокрета између ацетабуларне компоненте и полиетиленског улошка и побољшања у финалној обради површине (101, 102).

Сама остеолиза је често асимптоматска чак и код значајног губитка кости, тако да се пацијенти у појединим случајевима јављају ортопеду тек кад дође до разлабављења и миграције импланта. Ова чињеница упућује на потребу сталног мониторинга пацијента након уградње вештачког кука да би се на време детектовали асимптоматски случајеви код којих постоје радиолошки знаци ресорпције кости и превенирали озбиљне компликације крајњих стадијума остеолитичке. Стандардна АП радиографија може довести до потцењивања екстензивности промена, нарочито око ацетабуларне компоненте. Специјалне радиографске пројекције (нпр. Judet-ов коси снимак ацетабулума) пружају могућност боље процене

степен периацетабуларне остеоллизе. Тродимензионална компјутеризована томографија је најосетљивија за откривање остеоллизе у раним фазама као и за процену степена и распрострањености процеса (103).

Веома атрактивну терапеутску меру у борби против рано детектоване остеоллизе чине одређени лекови који потенцијално могу помоћи пацијенту у избегавању ревизионе хирургије код крајњих стадијума остеоллизе и разлабављења. Медикаментозна модулација процеса остеоллизе се може извести утицајем на функцију остеокласта, преноса сигнала, инхибицијом инфламаторне каскаде или локалном апликацијом фактора раста (104, 105). Ране студије са бифосфонатима дају охрабрујуће резултате у успоравању процеса остеоллизе индуковане честицама дебриса. Сами бифосфонати инхибирају функцију остеокласта и индукују апоптозу макрофага (106, 107). Нестероидни антиинфламаторни лекови такође могу бити потенцијално корисни за примену код ове индикације због њихове карактеристике да блокирају циклооксигеназу (108, 109). Локална апликација трансформишућег фактора раста бета (TGF β) или фибробластног фактора раста 2 (FGF-2) такође могу представљати фармаколошке опције механизмом стимулације остеобластима сличних ћелија (110, 111). Сви наведени фармацеутски модалитети су у фази испитивања а дефинитивна процене њихове ефикасности нам предстоји.

1.3.2. Бесцементне ендопротезе кука

Проблеми са разлабављењем који су се јављали код ендопротеза кука, праћени жељом за методом квалитетне инкорпорације компоненти ендопротезе у кост која ће омогућити дуготрајну стабилност, довели су до развоја бесцементних техника фиксације. Технолошки напредак у изради компоненти као и нови материјали и легуре су били значајан предуслов за развој нове технике.

Занимљива је чињеница да су почеци артропластике кукова везани за бесцементну фиксацију. У првим покушајима опонашања делова зглоба кука вештачким материјалима компоненте су биле фиксиране без цемента. Чак и у ери модерних артропластика прве имплантиране ендопротезе су биле фиксиране без употребе цемента (McKee и Farrar, крајем педесетих година 20. века) (112). Најзначајнији утицај на увођење коштаног цемента је извршио Charnley који је у склопу свог веома успешног концепта компоненте фиксирао коштаним цемента. Због већ поменутих проблема са асептичним разлабављењем које је у то време схватано као „цементна болест“, интензивирала су се истраживања могућих начина бесцементног фиксирања импланта. Резултати ове генерације бесцементних импланта су били разочаравајући. Са данашњим знањем у овој области јасни су и узроци неуспеха. Већина имплантата су имали глатку површину која није могла обезбедити адхерентност за кост. Неки од имплантата су имали макролокинг концепт са великим прозором на телу стема а други вертикални стабилизатор у виду пераја. Нажалост ниједан од ових није омогућавао ни примарну ни секундарну стабилност по имплантацији. Велики број имплантата са глатком површином је захтевао ревизиону хирургију због асептичног лабављења (113).

Развој материјала крајем 1970-тих и почетком 1980-тих је значајно допринео напретку у овој области јер су се појавили материјали који омогућавају коштано прорастање или прерастање (bone ingrowth и bone ongrowth). Под коштаним прорастањем се подразумева раст кости у порозну површину док је прерастање раст кости по грубој површини. Који од ова два процеса ће се појавити зависи од самих технолошких карактеристика импланта. Године 1981, Albrektsson и сарадници су увели термин остеоинтеграција који подразумева адхеренцију ламеларне кости за имплант без интерпозитума

фиброзног ткива (114). Даљим истраживањима на животињским моделима је нађено да је величина пора од изузетне важности. Што су поре веће, већа је и количина створене кости али и фиброзног ткива. Најзначајније коштано прерастање је нађено за величину пора од 50-400 микрометара уз проценат празнина у омотачу импланта од 30- 40% да би се очувала механичка снага импланта (114, 115).

Површина имплантата која омогућава коштано прорастање може бити израђена од синтерованих перли (то су микросфере од легура кобалта, хрома или титанијума које су повезане високом температуром), од мреже влакана метала повезаних дифузно (fiber mesh) или од порозних метала који имају тродимензионалну мрежну структуру са великим процентом празнина и значајно су порознији од претходне две поменуте површине(116) .



Слика 7. Бесцементни феморални стем са делом површине који је пресвучен „porous coated“ материјалом

Површине код којих долази до коштаног прерастања се производе процесима пескирања или плазма спрејом. Пескирањем се површина имплантата третира изузетно малим абразивним честицама (нпр. алуминијум оксида), чиме се постиже текстурирање површине истог, са текстуром дубине до 3-5 микрометара (117).

Код методе плазма спреја, текстурирање површине се постиже наношењем металног праха специјалним технолошким поступком (мешањем са инертним гасом под високим притиском чиме се формира високоенергетски пламен) на површину имплантата.

Потрага за материјалом који ће поспешити остеоинтеграцију имплантата је довела до повећаног интереса за калцијум фосфат. Првобитно су имплантати пресвучени овом супстанцом употребљавани у стоматологији те се након њихове успешне примене у тој области уводе у ортопедију. Хидроксиапатит

(Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) је калцијум фосфат, најсличнији биолошким кристалима апатита у кости и најмање растворљив од свих калцијум фосфат керамика. Ова супстанца је биокомпатибилна, биоактивна и остеоиндуктивна. Разликују се мишљења аутора о његовим остеоиндуктивни својствима: једни тврде да их има (118), док по мишљењу других аутора нема ово својство (119). Хидроксиапатитни слој на импланту се најчешће ствара плазма спреј техником, када се на високој температури (око 15000 степени Целзијуса), у вакуумским условима честице хидроксиапатита испаљују на металну компоненту брзином од око 300 м/с. Сама површина импланта је груба ради повећања адхезије честица. Оптимална дебљина слоја је око 50 микрометара. Такође се разликују ставови аутора око предности хидроксиапатитног слоја у смислу боље остеоинтеграције. Једни сматрају да нема разлике између ових импланта и оних који нису пресвучени ХА слојем (120), док други тврде да постоји значајна разлика (121, 122).



Слика 8. Бесцементни феморални стем пресвучен хидроксиапатитом

У почетку производње компоненти ендопротеза нерђајући челик је био широко употребљаван, међутим нађено је да има много нежељених особина, првенствено појава неких врста корозије (галванска, стрес корозија због пукотина), напрслина и слаба отпорност на хабање (123), као и висок

модулус еластичности (што доводи до неадекватне дистрибуције стреса на коштано ткиво трансфером сила кроз имплант ка дистално, а то доводи до смањеног оптерећења коштанога ткива проксималног фемура и последичног разређења кости која трпи мање оптерећење) што је довело до увођења нових материјала.

Данас су највише у употреби компоненте израђене од легура кобалта, хрома, никла и молибдена (Co-Cr-Mo, Co-Ni-Cr-Mo) и легура титанијума (Ti-6Al-4V).

Легуре кобалта имају изванредну отпорност на корозију због формирања оксидног слоја у ин виво условима. Поред тога имају изражену отпорност на хабање и замор материјала у условима цикличних оптерећења. Дефаворизујућу особину представља могуће ослобађање јона кобалта, хрома и никла који могу имати системски токсични ефекат (124).

Легуре титанијума имају изузетну отпорност на хабање, малу густину, одличну отпорност на корозију, скоро су инертни у организму и високо биокompatibilни. Посебно треба истаћи да је модул еластичности ових легура знатно ближи модулу еластичности костију те се постиже трансфер силе на кости сличнији физиолошком. Због овога имплантима израђеним од ових легура није неопходан слој цемента који се користи при употреби импланта од легура кобалта и челика.

1.3.3. КОМПЛИКАЦИЈЕ ТОТАЛНЕ АРТРОПЛАСТИКЕ КУКА

Компликације тоталне артропластике кука се могу поделити на системске (нехируршке) и компликације специфичне за саму процедуру (хируршке компликације). Напредак на пољу технологије, анестезиологије и хируршке технике је довео до смањења броја компликација и поред постојећег тренда повећаног коморбидитета код пацијената (125).

1.3.3.1. Системске компликације

Тромбоемболијске компликације

Дубока венска тромбоза (ДВТ) може варирати од асимптоматске до тешке форме која доводи до хроничне венске инсуфицијенције. Сматра се да је инциденца ДВТ, када се узму у обзир и асимптоматске форме које су радиолошки детектоване, може достићи и 70% уколико се не примењује профилакса. Уз примену профилаксе проценат манифестних и асимптоматских форми ДВТ се процењује на око 44% док се проценат симптоматских форми код пацијената са тромбопрофиласком креће око 1,3% (126, 127).

ТАК утиче на два од три стуба Вирховљеве тријаде: хиперкоагулабилност и венску стазу. Активација коагулационе каскаде се дешава током хируршке интервенције, најзначајније при припреми и имплантацији феморалне компоненте. Венска хемодинамика је значајно измењена како током саме хирургије тако и у постоперативном току. Нађено је да при извођењу постериорног приступа куку може доћи до комплетне венске оклузије при унутрашњој ротацији и флексији натколенице током припреме

феморалног канала (128). У постоперативном току је нађена значајна редукција венског протока у обе ноге, уз израженије промене на оперисаној ноzi што директно корелира са инциденцом постоперативне ДВТ (129). Фактори ризика за ДВТ су претходна епизода ДВТ, гојазност, малигне болести, конгестивна срчана слабост, атеросклероза, употреба оралних контрацептива.

Клинички знаци ДВТ су оток, бол и промена боје коже екстремитета. Локација јављања симптома не мора да корелира локацији тромбозе (нпр. оток потколенице се може јавити код проксималније локације тромбозе). Хомансов знак (бол који се јавља при форсираној пасивној дорзифлексији стопала) је непоуздан. Обзиром да анамнеза и клиничка слика нису довољне за прецизну дијагнозу неопходне су додатне претраге. Ниво Д-димера се користи да би се искључило постојање ДВТ али као позитивни показатељ није поуздан јер су концентрације у крви постоперативно скоро увек повећане. Најчешће употребљаван дијагностички метод данас је доплер ултрасонографија која у односу на друге методе дијагностике (ЦТ венографија, НМР венографија, плетизмографија, контрастна венографија) има изванредну сензитивност и специфичност уз одсуство инвазивности и ниске трошкове извођења процедуре.

Профилактика ДВТ се састоји у примени механичких метода (пнеуматски компресивни уређаји) и нискомолекуларних хепарина чија примена се препоручује 28-35 дана постоперативно (130).

Плућна тромбоемболија (ПТЕ)

Аутопсијским студијама је нађено да 65-90% ПТЕ потиче из ДВТ доњих екстремитета. Након извођења тоталне артропластике кука код пацијената код којих се спроводи хемијска профилактика стопа јављања ПТЕ је 0,5-0,6% (131). Фактори ризика за појаву ПТЕ су имобилизација, хируршка интервенција у последња 3 месеца, малигнитет, претходна епизода тромбоемболијских компликација. Најчешћи симптоми су диспнеја и плеурални бол. Лабораторијски налази и гасне анализе нису апсолутно специфични параметри јер њихове вредности могу варирати у зависности од статуса пацијента. Тренутно је у већини установа ЦТ стандард за постављање дефинитивне дијагнозе.

Масна емболија (МЕ)

Интраоперативни фактори ризика за појаву МЕ при извођењу тоталне артропластике кука су римвање феморалног канала, импакција ацетабуларне компоненте, употреба коштаног цемента (нарочито његова пресуризација). Пораст медуларног притиска може форсирано истиснути масти коштане сржи у метафизне венске крвне судове ниског притиска (132). Симптоми се јављају током 72 часа од иницијалног догађаја. Типична тријада симптома се састоји од респираторних поремећаја, неуролошких испада и петехијалних кожних промена. Осим класичне клиничке слике у дијагнози се по потреби може користити и налаз масних капи у крви.

Кардиолошке компликације

Најзначајнија кардиолошка компликација је инфаркт миокарда (ИМ). Фактори ризика за појаву ИМ су пушење, артеријска хипертензија, дијабетес, гојазност, периферна васкуларна обољења, ранији

инфаркт миокарда. Симптоми обољења су прекордијални или епигастрични бол који ирадира ка лопатицама, диспнеја, мучнина, повраћање, слабост, страх. Осим клиничке слике, налаз ЕКГ и повећање серумских кардијалних маркера (тропонин и ЦК МБ) су довољни за постављање дијагнозе.

Остале системске компликације

Од осталих системских компликација треба навести нозокомијалну пнеумонију, постоперативни илеус, постоперативни делиријум, уринарну ретенцију, инфекције уринарног тракта.

1.3.3.2. Хируршке компликације

Асептично разлабављење

Асептично разлабављење је најчешћа индикација за ревизиону хирургију након ТАК, те се око 75% ревизија учини због ове компликације. Већ је наведено да асептично разлабављење настаје као резултат упалног процеса који изазивају партикуле настале хабањем компоненти ендопротезе, при чему се активирају остеокласти, долази до остеолизе и разлабављења.

Решавање ових компликација зависи од степена истих и изражености симптома, као и од општег стања пацијента. Циљеви хируршког лечења су отклањање извора честичног дебриса, реконструкцију коштаног оштећења и ресторацију механичке стабилности импланта (133).

Инфекција

Инфекција тоталне артропластике кука је једна од потенцијално најкатастрофалнијих компликација које се могу десити и једна од најизазовнијих за решавање. Пионири артропластика су се борили са овим проблемом, те је шездесетих година 20. века проценат инфекција био око 9,5%. Истраживања на овом пољу су допринела бољем разумевању фактора који утичу на појаву инфекције и помогла смањењу јављања истих (134). Процењује се да је у ери савремених артропластика кука проценат инфекција око 0,9% уз констатацију да постоји тренд повећања броја пацијената пропорционално повећаном броју процедура које се изводе (135). Овоме треба додати и економску компоненту ове компликације која се огледа у заузимању болничких капацитета и директном повећању трошкова лечења. Цена лечења инфекције се процењује на око 3-5 пута већом од цене примарне артропластике кука (136).

Као препознати фактори ризика данас се наводе: претходне операције на куку, реуматоидни артритис, терапија стероидима, постојање малигне болести, гојазност, дијабетес, локална или системска инфекција, пушење (137).

Инфекција може настати директном бактеријском контаминацијом током хируршке интервенције или каснијим хематогеним расејањем из удаљеног жаришта. Највећи број инфекција је узрокован грам позитивним кокама (Стафилококус ауреус и коагулаза негативни стафилокок) (138). У знатно мањем

броју случајева узрочници могу бити и грам негативне бактерије (139) и гљивице (140). У значајном броју случајева може постојати и полимикробна узрочничка флора (141).

Постоји више предложених подела перипротетичних инфекција.

По времену јављања инфекције се деле на:

1. Ране постоперативне инфекције које се јављају у прва 3 месеца након операције
2. Одложене инфекције које се јављају у периоду од 3-24 месеца након инфекције
3. Касне се јављају након 24 месеца од операције (142)

Центар за контролу и превенцију болести из Атланте је предложио поделу инфекција оперативног места према ткиву или органу које захвата:

1. Површинска инфекција оперативног места (инцизије)- појава инфекције у периоду од 30 дана након хируршке интервенције, која захвата кожу и поткожно ткиво и има бар једну од следећих карактеристика:

а) Секреција пурулентног садржаја са површине оперативног места, са или без позитивних лабораторијских показатеља инфекције

б) Позитиван микробиолошки налаз бриса узетог са места секреције под асептичним условима

в) Један од клиничких знакова инфекције: бол или напетост, оток, црвенило или повишену температуру, место површне инфекције је намерно отворено од стране хирурга, осим кад је добијен негативни резултат бриса културе инцизије

г) Дијагнозу површинске инфекције је поставио хирург или ординирајући лекар

2. Дубока инфекција оперативног места (инцизије)- инфекција се јавља у року од 30 дана након операције без уградње импланта или након годину дана од операције уградње импланта, инфекција захвата дубока мека ткива на оперативном месту (фасције, мишиће) и има бар једну од следећих карактеристика:

а) Секреција гнојног садржаја из дубине оперативног реза али не и из орган/простор дела хируршке ране

б) Инцизија спонтано дехисцира или је намерно отворена од стране хирурга када пацијент има макар један од следећих знакова или симптома: повишена температура(више од 38 Ц), локализовани бол или напетост, осим кад је брис ране негативан

в) Постојање апсцеса или другог знака инфекције евидентног у току хируршке реинтервенције или након патохистолошке или радиолошке дијагностике

г) Дијагнозу дубоке инфекције је поставио хирург или ординирајући лекар

3. Инфекција органа/простора оперативног места- појава инфекције у року од 30 дана након операције без уградње имплантата или након годину дана од операције уградње имплантата, инфекција захвата анатомске структуре (органе и просторе) осим оперативне ране, а који су били отворени током операције и има бар једну од следећих карактеристика:

- а) Гнојна секреција из дрена који је постављен у инфекцијом захваћени орган/простор
- б) Позитиван микробиолошки налаз бриса узетог под асептичним условима из места инфицираног органа/простора
- в) Постојање апсцеса или другог знака инфекције евидентног у току хируршке реинтервенције или након патохистолошке или радиолошке дијагностике
- г) Дијагнозу дубоке инфекције је поставио хирург или ординирајући лекар (143)

Патогенеза

У највећем броју случајева перипротетске инфекције су изазване директном инокулацијом микроорганизама током операције или каснијим хематогеним расејањем. Микроорганизми који изазивају перипротетске инфекције карактеристично расту у биофилму. Најранија фаза након имплантације ендопротезе представља „трку за површину“ тј. такмичење између ћелијске интеграције и бактеријске адхезије за површину имплантата (142). Уколико бактерије населе површину импланта, оне се организују у гроздове у високохидрираном екстрацелуларном матриксу што представља поменути биофилм. Кружеће бактерије у крви се називају планктонске форме, док бактерије у биофилму прелазе у такозване сесилне, спорорастуће форме које су и до 1000 пута отпорније на антимикуробне агенсе од планктонских форми (144, 145). У оквиру самог биофилма постоје канали којима нутријенти циркулишу између бактеријских гроздова. Карактеристично је и постојање посебних сигналних молекула између ћелија које омогућава бактеријама у популацији униформне одговоре на измењене услове у околини, један вид преноса искуства са једне бактерије на другу. Овај феномен је познат као кворумско препознавање(quorum sensing) (146). Као сумирање свега неведеног, биофилм представља основни механизам преживљавања бактерија којим се оне штите од спољњих и унутрашњих фактора околине као што су антимикуробни агенси и имуни систем организма (147).

Дијагноза

Постављање дијагнозе перипротетске инфекције може бити изузетно захтевно. У овом тренутку не постоји златни стандард за дефиницију присуства перипротетске инфекције. Постојеће дефиниције се ослањају на бројне параметре, првенствено клиничке, микробиолошке и хистопатолошке (142, 148, 149). Бол у куку је најконзистентнији симптом. Системски симптоми као што је повишена температура се јављају повремено. Такође се могу наћи и напетост ране, локални знаци упале, фистулозни отвори и болан обим покрета.

Рентгенски снимци могу показати знаке остеопеније или остеолизе, али ови знаци се могу наћи и код асептичног разлабављења. Сцинтиграфија такође није апсолутно поуздана јер је у првих годину дана нормално присутна ремоделација кости око имплантата и не може се разграничити инфекција од асептичног разлабављења (150, 151). Компјутерска томографија и магнетна резонанца се користе уз лимитирајући фактор утицаја металних импланта на интерпретацију резултата.

Лабораторијске претраге укључују седиментацију и вредности Ц реактивног протеина(ЦРП) . Седиментација и ЦРП су неспецифични маркери упале и могу бити повишени ако постоји актуелно упално обољење. У одсуству истог, седиментација већа од 30 мм/часу има сензитивност и специфичност од 82-85% а вредност ЦРП већа од 10 мг/л од 96% и 92% (152).

Изолација узрочника је један од најзначајнијих дијагностичких тестова јер омогућава сигурну потврду инфекције и адекватну стратегију лечења пацијента. Основни услов је да се узорци прикупе под строго стерилним условима да би се избегли лажно позитивни резултати и лажно мешовита узрочна флора. Лажно негативни резултати се могу добити уколико је пацијент добијао антибиотску терапију, те се саветује да се иста не спроводи пре прикупљања узорака изузев у септичним случајевима, код којих се не сме одлагати. Период инкубације узорка се креће између два и седам дана а у случају сумње на спорорастуће микроорганизме се продужава до десет дана (153). Данас се сматра да брис ране и аспират зглоба кука нису довољни као узорци већ се предлаже узимање узорака ткива и потврда инфекције изолацијом истог микроорганизма у најмање два одвојена интраоперативна узорка ткива. Да би се повећала могућност постављања праве дијагнозе препоручује се да се више од 5 узорака перипротетичког ткива обезбеди интраоперативно и сваки смести у посебан стерилни затворени суд (149, 154).

За сада не постоје општеприхваћени критеријуми за сигурну дијагнозу перипротетске инфекције али су од појединих аутора предложени неки који могу бити од помоћи (149):

1. Присуство синусног канала који комуницира са ендопротезом
2. Патоген изолован културом из два или више одвојена узорка ткива или течности из захваћеног зглоба
3. Присуство четири од следећих шест критеријума:
 - а) Повишени нивои седиментације и ЦРП
 - б) Повишен ниво леукоцита у синовијалној течности
 - в) Повећан проценат полиморфонуклеара у синовијалној течности
 - г) Присуство гноја у захваћеном зглобу
 - д) Изолација микроорганизма у једном узорку перипротетичког ткива или течности
 - е) Више од 5 неутрофила по пољу у пет поља опаженим у узорку перипротетског ткива на увећању од 400 пута

Tsukayama и аутори су поделили инфекције повезане са артропластикама по најчешћим модусима јављања и предложили и третман за сваку од група (155):

Тип 1 – Позитиван интраоперативни брис кука узет током ревизије због асептичног разлабављења, без претходне дијагнозе инфекције. Дијагноза постављена на основу најмање два позитивна бриса од пет узетих. Ревизиона хирургија је већ извршена због претпостављеног асептичног разлабављења имплантата, када су добијени позитивни микробиолошки налази

Тип 2- Рана постоперативна инфекција унутар једног месеца од операције; класични симптоми и знаци инфекције могу постојати; инфекција може бити површна (због некрозе масног ткива) или дубока

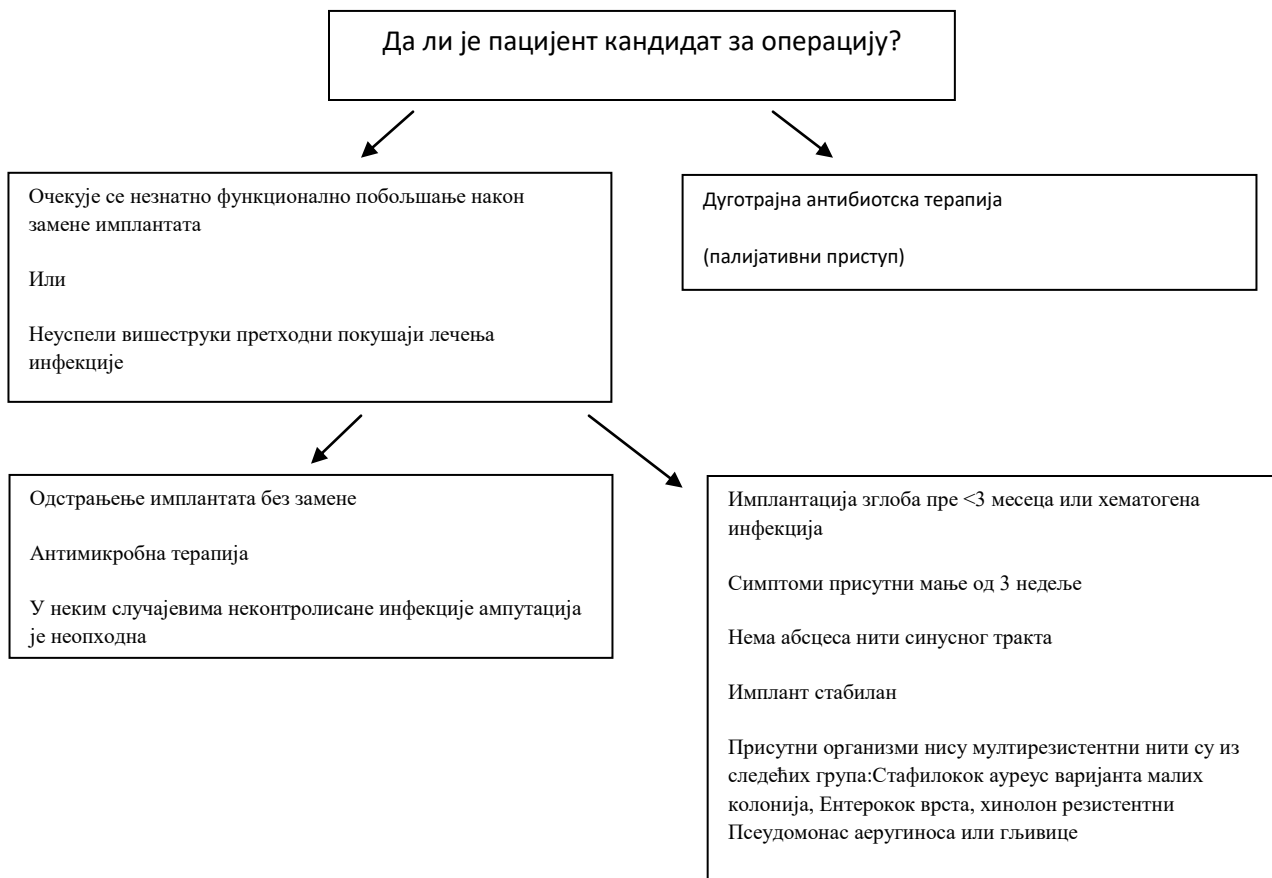
Тип 3- Акутна инфекција зглоба који има добру функцију. Често постоји податак о скорашњој инфекцији других делова тела или је нека инвазивна процедура недавно извођена (нпр. стоматолошки радови). Имунокомпромитовани пацијенти су подложни овим инфекцијама које се могу превенирати рутински апликованом антибиотском профилаксом. Сагласност око примене антибиотске профилаксе при стоматолошким радовима или извођењу мањих процедура није постигнута

Тип 4- Дубока инфекција која се подмукло јавља у периоду од месец дана до две године након операције; често нема системских симптома и стални бол може бити једини проблем.

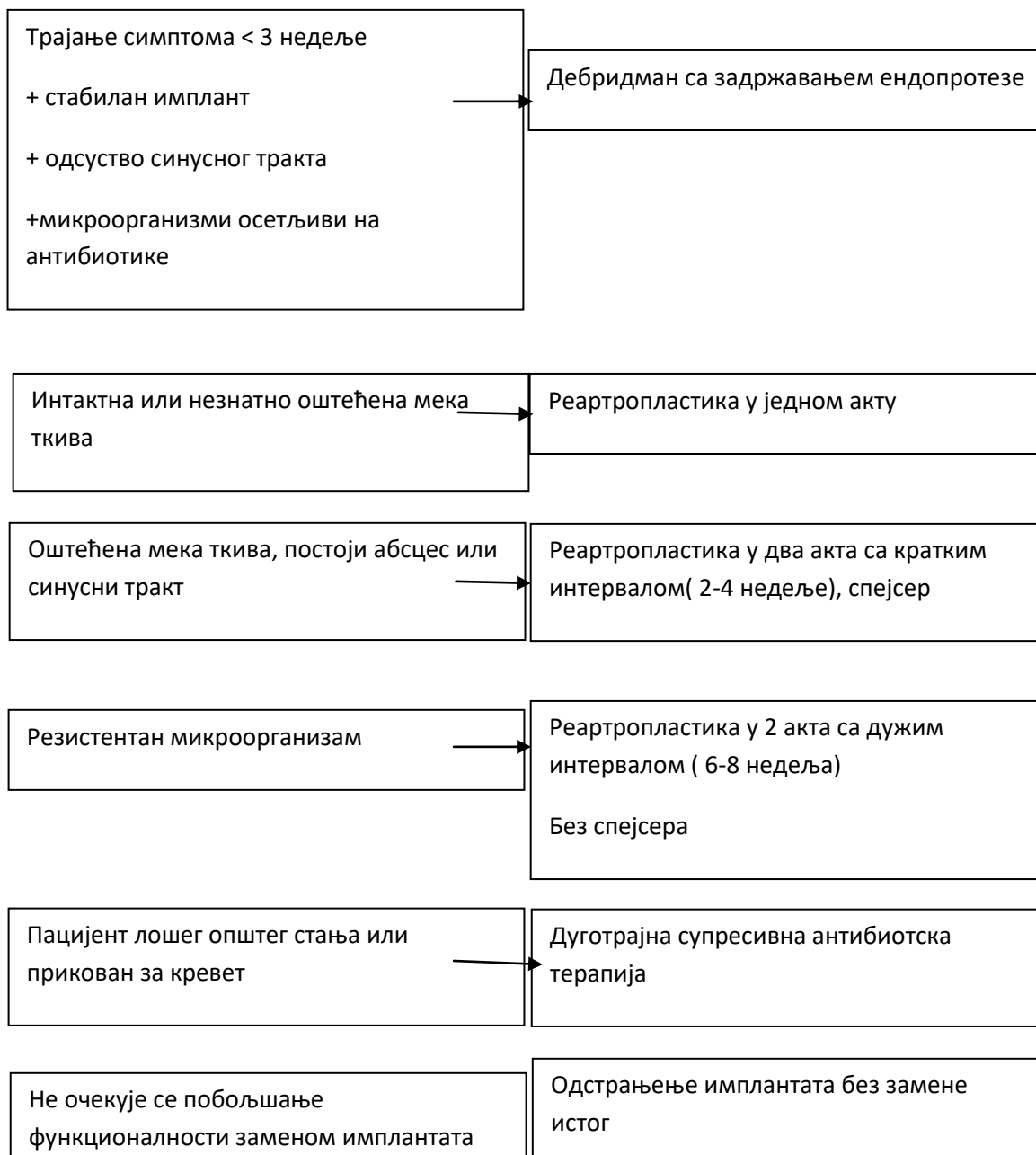
Стратегија лечења

Основни циљ лечења је безболан и функционалан зглоб. Када је постављена дијагноза инфекције различите стратегије су расположиве, а избор праве зависи од многобројних фактора: фактори везани за пацијента (старост, покретљивост, коморбидитет), вируленције и антимицробне осетљивости изазивача инфекције, дужине трајања симптома, као и фактора везаних за сам имплантат (стабилност, стање и квалитет коштаног и меких ткива).

Постоји неколико предложених алгоритама за приступ овом проблему:



Слика 9. Алгоритам мера у лечењу инфекције ендопротезе кука (156)





Слика 10. Алгоритам мера у лечењу инфекције ендопротезе кука (157)

Током година суочавања хирурга са проблемом перипротетске инфекције развиле су се различите технике хируршког решавања овог проблема и навешћемо најчешће примењиване:

Хируршки дебридман уз задржавање ендопротезе

Ово је процедура код које постоји огромно неслагање аутора и најшири дијапазон пријављеног процента успешности процедуре (14%- 100%). Већина аутора сматра да је ова процедура повезана са лошим резултатима (158,159,160). Ипак, други аутори наводе успешност ове процедуре у > 70% уколико се испоштују одређени услови: стабилан имплант, патоген осетљив на антимикуробни агенс, одсуство синусног канала и трајање симптома мање од 3 недеље (142,161) Поједини аутори као додатну контраиндикацију за ову процедуру наводе инфекције с. Ауреусом (нарочито метицилин резистентним сојем- МРСА) (162,163). Сама хируршка процедура подразумева артротомију, одстрањење хематома, фиброзних мембрана и девитализоване кости и меког ткива. Експонирана мека ткива се детаљно испирају пулсатилном лаважом и свака модулarna компонента ендопротезе се замењује када је могуће (149). Као наставак хируршког лечења обавезна је пролонгирана антибиотска терапија, при чему се препоручује орална употреба комбинације кинолона и рифампина (рифампин задржава антимикуробну активност против микроорганизама у биофилму дуже него други антибиотици) у трајању од три месеца. Комбинација антибиотика је обавезна ради спречавања развоја резистенције стафилокока.

Замена у једном акту (директна замена) подразумева одстрањење импантата и цемента, опсежан дебридман инфицираних ткива и имплантацију нове ендопротезе у истој процедури. Године 2014 интернационална група хирурга и истраживача који се баве артропластикама је постигла конзензус који пацијенти нису кандидати за замену у једном акту (164):

- а) Присуство генерализоване сепсе
- б) Није идентификован узрочник инфекције
- в) Инфекција проузрокована резистентним сојевима микроорганизама
- г) Присуство синусног тракта
- д) Озбиљно оштећење меких ткива око зглоба

Аргументи за извођење процедуре у једном акту су смањен морбидитет (165) и значајно смањење трошкова лечења.(око 1,7 пута мањи трошкови у односу на замену у два акта)(166).

Замена ендопротезе у два акта

Ово је најчешће употребљавана стратегија у лечењу перипротетских инфекција и већ неколико последњих деценија представља златни стандард у решавању овог проблема. Саму технику је увео Insall 1983 године (167) а техника је од тада модификована у више наврата.

У првој фази замене, све компоненте ендопротезе, укључујући и цемент, се одстрањују и врши се радикални хируршки дебридман свих потенцијално инфицираних ткива и костију. Уз системску антибиотску терапију, може се апликовати и локални антибиотик употребом спајсера направљеног од коштаног цемента (168). Осим емисије антибиотика, спејсер спречава формирање ожиљног ткива, одржава дистанцу у ресецираном зглобу, превенира скраћење меких ткива, одржава функционални статус пацијента и обим покрета између две фазе хирургије (169). Након антибиотског третмана у току од 4-6 недеља, антибиотиком изабраним на основу антибиограма, спејсер се одстрањује и нова ендопротеза се имплантира. Овај протокол се показао успешним у лечењу 84- 96 % пацијената (170, 171).

Постоје одређена неслагања између аутора у појединим сегментима ове стратегије. Време између две фазе се у многим центрима продужава до постизања потпуно мирних лабораторијских параметара инфекције након искључења антибиотске терапије у трајању од две недеље. Међутим, период дужи од 6 месеци између две фазе није повезан са већим процентом успеха али јесте са смањењем функције (172). Посебан проблем представљају инфекције изазване метицилин резистентним *S. Aureus*ом које у око 20% случајева захтевају даље ревизионе хируршке процедуре (173).

Дуготрајна антимикуробна терапија

Представља палијативну методу чија се примена препоручује само код пацијената који нису кандидати за хируршку интервенцију. Препоручује се употреба рифампина у комбинацији са кинолонима, триметорпим- сулфаметоксазолом (174).

Фузија зглоба/ ресекциона артропластика

Методe које се примењују у случајевима немогућности контроле инфекције. Фузија зглоба има предност у односу на ресекциону артропластику јер омогућава пацијенту лакше кретање али за ову процедуру је потребна очувана коштана маса.

Антимикуробна профилакса

Данас се рутински примењује антибиотска профилакса у артропластикама великих зглобова да би се минимизирао ризик од инфекције. Антибиотска терапија почиње 1 сат пре интервенције и завршава се у року од 24 часа од исте. Занимљива је студија која је нашла да је 63% пацијената који су добили инфекцију након артропластике зглоба као профилаксу добијало антибиотик на који изазивач није осетљив (175). Оваква сазнања упућују на потребу за даљим истраживањима на пољу профилаксе.

Дислокација

Ова компликација представља трећи најчешћи узрок ревизије артропластике кука (176). Аутори наводе стопе дислокација након примарне артропластике кука од 0,2-7%. Од свих дислокација чак 70% се јавља у првих 6 недеља постоперативно (177, 178). Факторе ризика за појаву дислокације можемо поделити на факторе везане за пацијента, хируршке факторе и факторе везане за имплант.



Слика 11. Дислокација ендопротезе кука

Пацијент зависни фактори

Познато је да су неуромускуларна обољења као и измењен когнитивни статус повезани са учесталијим дислокацијама (179). Прелом као индикација за уградњу вештачког кука је од свих индикација најснажније повезан са повећаном могућношћу дислокације (180). Од осталих фактора ризика треба поменути и претходне операције на куку.

Хируршки фактори ризика

Ови фактори укључују хируршки приступ, искуство хирурга, оријентацију компоненти, тензију меких ткива. Већина дислокација се дешава постериорно и постериорни приступи су повезивани са повишеним ризиком од дислокација. Накнадне студије су показале да уз пажљиву репарацију задње капсуле и спољних ротатора проценат луксација код примене постериорних приступа је идентичан као и код других приступа (181, 182).

Фактори везани за имплант

Дизајн импланта игра значајну улогу у редукцији ризика од дислокације. Величина феморалне главе такође утиче на стабилност, при чему већи дијаметар главе смањује ризик од дислокације, смањујући могућност импиджмента а и позициониране су дубље у ацетабулуму те се теже луксирају. Подаци из регистара артропластика говоре у прилог смањења стопе дислокација при употреби већег дијаметра феморалне главе (183).

Повреде крвних судова и нерава

Сматра се да се повреде нерава јављају у око 1% случајева а од свих повреда нерава у 79% случајева је у питању велики седални живац (184). У већини случајева је непозната етиологија нервног испада а познати узроци су: тракција, контузија, хематом и дислокација. Факторе ризика представљају ревизиона хирургија и развојни поремећај кука (185). Повреде крвних судова током уградње вештачког кука су изузетно ретке и обично настају као последица директне трауме током имплантације или одстрањења компоненти ендопротезе. Фактори ризика су: ревизиона хирургија, претходне васкуларне повреде и атеросклероза (186).

Компликације специфичне за артикуларне површине

Ове компликације се јављају због специфичности материјала од којих су произведене артикуларне површине. Већ су поменути проблеми хабања код зглобљавања метала са полиетиленом и усавршавање материјала које је допринело знатном смањењу ових компликација. Керамичке зглобне површине постају све популарније у артропластикама кукова због изванредне биокомпатибилност и ниског степена хабања. Компликације које се јављају при употреби ових материјала су: прелом компоненти, шкрипање и заламање при инсерцији лајнера.

Усавршавањем технологије израде материјала, метал на метал артикулације поново задобијају своје присталице. Карактерише их низак степен хабања али и даље постоји забринутост због постојања повишеног нивоа металних јона у крви и могућег системског токсичног ефекта.

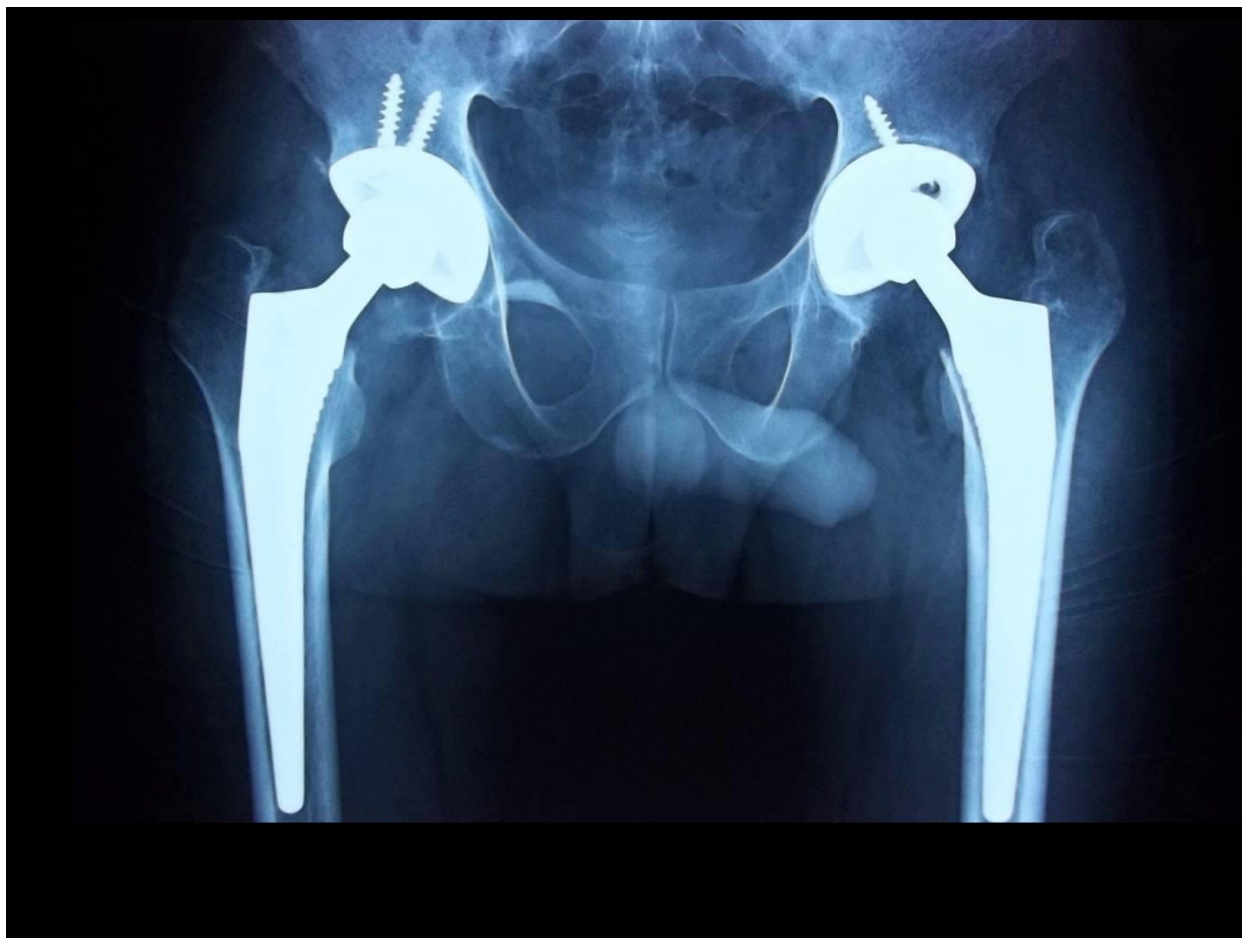
1.4. БИЛАТЕРАЛНА АРТРОПЛАСТИКА КУКОВА У ЈЕДНОМ АКТУ

Као што је већ поменуто, коксартроза се обострано јавља у око 40-70% оболелих (2,3). Сматра се да ће чак до 97% пацијената са обостраном коксартрозом након операције једног обавезно бити неопходна и артропластика другог кука (187). Код пацијената са обостраном артрозом кукова операција се може извести у једном акту, када се у једној процедури пацијенту имплантирају ендопротезе оба кука или у два акта, када се пацијенту уграђује вештачки кук на једној страни а операција другог кука се обавља након одређеног временског периода.



Слика 12. Билатерална коксартроза- рендгенски снимак

Прва билатерална артропластика кука је описана 1967 године (188) а Jaffe и Charnley су 1971 године објавили чланак у коме анализирају резултате ове процедуре код 50 пацијената (189). Аутори су закључили да постоји минимално повећан ризик од компликација у групи билатералних артропластика у једном акту уз предности једноструког увођења у анестезију, један период опоравка и збирно гледано, краћег боравка у болници. Аутори су нагласили чињеницу да је за минимално увећан ризик најзаслужнији изузетно искусан хируршки тим који обавља око 1000 артропластика кукова годишње.



Слика 13. Билатерална артропластика кукова-рендгенски снимак

У наредном периоду више аутора је објавило радове са резултатима билатералне артропластике кука у једном акту (СБТАК), али не постоји консензус око сигурности извођења ове процедуре, селекцији пацијената за исту и могућих компликација.

Са друге стране постоји консензус да је извођењем билатералне артропластике кукова у једном акту значајно бољи функционални опоравак пацијената са обостраном коксартрозом. Аутори чак налазе да је потпун функционални опоравак ових пацијената могућ тек након имплантације ендопротезе на оба кука као и да су функционални скорови на оперисаном куку након операције само једног кука мањи него након што се оперише и други оболели кук те се оптимални резултат постиже тек након операције другог кука (190). Други аутори као предност обостране процедуре у једном акту виде чињеницу да су обе стране подједнако болне и тиме се једнако користе у току рехабилитације чиме се избегава поштедна употреба оперисаног кука у нежељеном маниру (191). Код пацијената оперисаних у једном акту су забележени знатно бољи резултати покрета савијања а такође су боље оценили функционалност током свакодневних животних активности. При томе није било разлике у јачини бола (192).

У доступним радовима, аутори се такође слажу да се извођењем процедуре у једном акту значајно смањују трошкови лечења, дужина хоспитализације пацијента као и дужина трајања рехабилитације. Ово је документовано у свим студијама и униформно је мишљење аутора о предности процедуре у једном акту у овом смислу(193, 194, 195, 196, 197, 198, 199). Смањење трошкова се процењује на око 24% - 35%. Поједини аутори као додатну предност наводе и краће одсуство са радног

места. Такође се наводи и чињеница да ни у једној од студија нису узети у обзир многи додатни трошкови (кућна нега, јавни сервис за помоћ пацијенту који постоје у многим земљама) те се претпоставља да су стварне уштеде много веће.

У склопу дискусије о финансијском аспекту треба поменути да поједини аутори не препоручују извођење процедуре у једном акту због знатно мањег профита који остварују здравствена установа и хирург(200, 201).

У погледу селекције пацијената за извођење билатералне артропластике кукова у једном акту ставови аутора се разликују као и у погледу броја и врсте компликација.

При селекцији пацијената коморбидитет је најзначајнији при доношењу одлуке о имплантацији ендопротезе оба кука у једном акту. Неки аутори користе уопштене одреднице као: да су пацијенти код којих је учињена операција оба кук у једном акту без значајног коморбидитета (202, 203); да су пацијенти уопштено доброг здравственог стања (201, 204) или да ће настојати да раде код младих и здравих пацијената (194).

У доступним радовима аутори који су употребљавали скоринг систем ради стандардизације селекције пацијената униформно употребљавају АСА (American society of anesthesiologist) систем али се разликују ставови о групама пацијената овог скоринг система који су кандидати за безбедно извођење ове процедуре : једни препоручују извођење процедуре код пацијената који спадају у групу 1 и 2 АСА скоринг система (205, 206, 207), други су процедуру изводили код пацијената који припадају АСА скоринг групама 1-4 (208), док неки аутори наводе да је СБТАК сигурна процедура код АСА група 1 и 2 и вероватно код АСА 3 и 4(196).

Анализирајући доступну литературу уочљиво је да се у великом броју радова пореде резултати симултане билатералне артропластике кукова са резултатима унилатералних артропластика (191,207,209, 210, 211, 212, 213, 214,215,216).

У радовима који упоређују СБТАК са билатералном артропластиком кука у два акта (БТАКДА) велики број радова податке црпи из националних регистара или болничких база података ендопротеза чиме се губи могућност адекватне компарације и анализе резултата јер се процедуре изводе у различитим центрима, различитим оперативним приступима уз неуниформне периоперативне процедуре и остале недостатке које носи прикупљање података из националних регистара и база података (202, 208, 210, 217, 218, 219). Одређени број радова приказује своја искуства са СБТАК без контролне групе, упоређујући своје резултате са резултатима из литературе (200, 203, 205, 206, 220, 221,224).

Врло ретко су раздвајани пацијенти код којих је учињена цементна фиксација компоненти ендопротезе од оних са бесцементно фиксираним компонентама или то аутори нису нагласили (202, 205, 208, 210, 217)

Ставови аутора се најзначајније разликују у погледу броја и врсте компликација које се јављају извођењем билатералне артропластике кукова у једном акту.

Један од основних разлога за забринутост код извођења СБТАК је теоретска могућност већег броја тромбоемболијских компликација,нарочито ПТЕ јер се традиционално једним од основних окидача који доводе до овог стања сматра пролонгирани хируршки захват (204, 224).

У раним публикацијама у којима су објављивани резултати СБТАК пријављивана је виша инциденца плућне емболије и незнатно увећан морталитет код пацијената код којих је изведена СБТАК (213, 214, 223). Обзиром да долази до унапређења хируршке технике, технике анестезије (увођење хипотензивне анестезије), антикоагулантне терапије као и ране мобилизације пацијента, долази и до смањења броја компликација СБТАК пријављених у радовима. Тако Glait (210) наводи нешто већу инциденцу ПТЕ али исти морталитет. Повећану инциденцу ПТЕ код СБТАК је нашао и Berend (191), док Yeager налази повећање инциденце ПТЕ код билатералне арттропластике колена у једном акту а не и код СБТАК (209). Насупрот овим налазима су радови аутора су пријављивали серије у којима нема веће инциденце тромбоемболијских компликација код СБТАК (197, 215, 225, 226, 227). Поједини аутори који у својим серијама СБТАК нису имали забележених тромбоемболијских компликација објашњавају ово чињеницом да се пацијенти са СБТАК боље адаптирају на мобилизациони протокол (222).

Многи аутори су нашли да је губитак крви и потреба за трансфузијом знатно већа у групи СБТАК у односу на БТАКДА (197, 201, 206, 212, 215, 228). Nhan је у својој серији СБТАК нашао мањи процењени губитак крви али и већи број трансфузија што објашњава чињеницом да је у групи пацијената код којих је операција изведена у два акта, збирни губитак крви представља губитак из обе операције, које међусобно дели временски период довољно дуг да организам надокнади губитак из прве операције (196). Parvizi закључује да се код СБТАК може очекивати повишен ризик за мање медицинске компликације везане за анемију (212). Постоје и радови у којима аутори нису нашли повећани губитак крви нити потребу за трансфузијом пацијената са СБТАК (194,202, 210, 222). Glait уз ово додатно налази да се веће потребе за трансфузијом могу очекивати у случају да СБТАК процедуру изводи мање искусан хирург (210).

Осим горенаведених запажања аутори се у осталим доступним радовима углавном слажу да процедура у једном и два акта имају сличан број компликација уз појединачне радове који одступају. Тако Namba у својој анализи регистра ендопротеза налази обострану процедуру у једном акту као једини фактор који доводи до повећања броја инфекција оперативног места (217).

Garland и Berend у својим серијама налазе повећани број ревизионих хирургија након извођења процедуре у једном акту (201,208) док Ritter и Kim у својим серијама немају разлике у броју ревизија (213, 215).

Rasouli (221) наводи да извођење СБТАК у академским центрима смањује ризик од настанка компликација. Анализирајући податке из регистра ендопротеза Aghauev закључује да је при извођењу СБТАК најмањи проценат јављања локалних компликација, од којих је најчешћа у овој групи хематом (202). У раним публикацијама везаним за ову тематику Ritter је нашао лако смањење обима покрета, повећани број флебитиса и осифицирајућег миозитиса у групи СБТАК(213, 214) али подаци из савремене литературе не потврђују његове налазе (196).

1.5. АСА СКОРИНГ СИСТЕМ

Године 1941. је Америчко удружење анестетичара (American Society of anesthesiologists), које је касније названо Америчко удружење анестезиолога (American Society of anesthesiologists –ASA), објавило приручник који је садржао прву верзију класификације физичког статуса пацијената планираних за хируршку интервенцију (229). Ова верзија је измењена од стране Dripps-а и сарадника 1961 године и прихваћена од стране Америчког удружења анестезиолога 1962 године (230). Овај

измењени систем који пацијенте групише у 5 категорија је модификован још једном 1980- те године, када је додата и шеста група.

АСА група	Здравствено стање пацијента
АСА 1	Здрав пацијент
АСА 2	Пацијент са благим системским обољењем
АСА 3	Пацијент са озбиљним системским обољењем
АСА 4	Пацијент са озбиљним системским обољењем које је константна претња за живот
АСА 5	Морибундни пацијент, не очекује се преживљавање без операције
АСА 6	Доказана можда смрт, пацијент се сматра кандидатом за донора органа
Е	Додатак Е означава хитну хируршку интервенцију

Табела 1. АСА скоринг систем

Ранија истраживања су показала да је преоперативни здравствени статус пацијента важан предиктор исхода оперативног лечења применом методе артропластике великих зглобова (231, 232, 233). Позната је чињеница да озбиљнији коморбидитет доводи до повећаног периоперативног морталитета (234), повећаног броја компликација и лошијег функционалног исхода (235). Овоме треба додати да постоји повезаност коморбидитета са значајним увећањем потрошње здравствених ресурса (236). АСА систем је предложен као поуздан инструмент за процену коморбидитета јер процењује озбиљност болести у односу на оперативни ризик. АСА класа не би требало да се значајније промени након артропластике зглоба (237). Као највећи недостатак овог система скоровања пацијената се наводи субјективност процене АСА скор и то што ова класификација не узима у обзир животно доба пацијента. Ипак се сматра да употреба АСА скор може стандардизовати и олакшати детекцију пацијената са повишеним ризиком чиме се могу предузети одговарајуће мере за смањење периоперативног ризика.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И ХИПОТЕЗА

2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утврдити да ли је билатерална бесцементна артропластика кука у једном акту повезана са повећаним процентом периоперативних компликација у поређењу са процедуром у два акта
2. Идентификација и утврђивање узрока појаве најчешћих компликација (могуће учешће пола, старосне доби, индекса телесне масе, коморбидитета итд) у обе варијанте извођења процедуре
3. Корелисање и упоређивање резултата клиничког исхода у групама испитиваних болесника са њиховим ASA скором

2.2. ХИПОТЕЗА

Билатерална бесцементна артропластика кука у једном акту је процедура која је подједнако сигурна као и билатерална бесцементна артропластика кука у два акта у погледу постоперативних компликација, дубоке венске тромбозе, плућне тромбоемболије, кардиопулмоналних компликација, инфекција, морталитета у периоду од 30 дана након операције, код пацијената који припадају групама АСА скоринг система 1, 2 и 3. Извођењем ове процедуре у једном акту се пацијент излаже једној анестезиолошкој процедури и постиже се знатно боља искориштеност болничких капацитета.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1 Врста студије

Истраживање је обављено као клиничка опсервациона (кохортна) студија. Оформљене су две кохорте: у првој су пацијенти код којих је процедура обостране тоталне бесцементне артропластике кука изведена у једном акту (113 пацијената) а у другој пацијенти код којих је иста процедура изведена у два акта са временским размаком између две операције не мањим од три месеца (157 пацијената).

Кохорте су оформљене од пацијената оболелих од билатералне коксартрозе којима конзервативно лечење није донело побољшање а код којих је на основу година старости, коморбидитета и квалитета коштаног ткива индикована уградња тоталне бесцементне ендопротезе кука. Пацијенти су распоређени у групе на основу процене хирурга који је извршио оперативни захват (а у зависности од присуства односно одсуства коморбидитета), као и на основу жеље пацијента да буду оперисани у једном или два акта. Сви пацијенти су праћени у периоду од 30 дана након операције и то у Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију Војномедицинске академије и на ортопедском кабинету Дијагностичко Поликлиничког Центра Војномедицинске академије.

3.2 Популација која се истражује

Студијом су обухваћени пацијенти оперисани у Клиници за ортопедску хирургију и трауматологију Војномедицинске академије у периоду од 2005-2015 године. Пацијенти су оба пола, код свих је индикована тотална бесцементна артропластика кука. Сви пацијенти су преоперативно прегледани од стране кардиолога, анестезиолога и лекара додатних специјалности у зависности од коморбидитета. Све операције су изведене истим оперативним приступом (постеролатерални), врста анестезије је одређена од стране анестезиолога. Свим пацијентима је имплантирана тотална бесцементна ендопротеза. Код свих пацијената је спровођена антибиотска и тромбопрофилактичка терапија по етаблираном протоколу клинике у тренутку извођења оперативног захвата. Анализираће се сви неопходни демографски, епидемиолошки и медицински параметри. Наведени подаци се налазе у документацији Клинике за ортопедску хирургију и трауматологију Војномедицинске академије, Ортопедског кабинета Дијагностичко Поликлиничког Центра Војномедицинске академије као и бази података Одељења за контролу болничких инфекција Војномедицинске академије.

3.3 Параметри праћени у студији

- пол
- године старости пацијента
- преоперативни коморбидитет (кардиолошки, неуролошки, пулмолошки, ендокринолошки, нефролошки, хематолошки, инфектолошки и сви други од значаја за планирану хирургију)
- body mass индекс
- АСА скор
- индикације за тоталну бесцементну артропластику кука (артроза, аваскуларна некроза, РА)
- тип анестезије
- укупан број дана хоспитализације/број дана у јединици интензивне неге/број дана постоперативног боравка у болници
- искуство хирурга оператора
- морталитет у периоду од 30 дана након операције

Постоперативне компликације:

- Инфекција ендопротезе
- Компликације оперативне ране
- Луксација ендопротезе
- Миграција компоненти ендопротезе
- Перипротетски преломи
- Ревизионе операције
- Дубока венска тромбоза
- Плућна тромбоемболија
- Потреба за трансфузијом
- Кардиолошке компликације
- Пулмолошке компликације
- Нефролошке компликације
- Неуролошке компликације
- Анестезиолошке компликације

Код сумње на појаву компликације код свих пацијената је консултован специјалиста надлежне гране медицине, након чега је учињена лабораторијска, рендгенолошка или друга дијагностика по индикацији специјалисте, те је након поновне консултације истог специјалисте апликована орди-нирана терапија а резултати исте бележени.

4. РЕЗУЛТАТИ

Карактеристике испитаника

У испитивање су укључени пацијенти Клинике за ортопедску хирургију и трауматологију ВМА хоспитализовани ради оперативног лечења билатералног дегенеративног обољења зглоба кука у периоду од 2005-2015 године. Праћењем је обухваћено 270 пацијената који су подељени у две кохорте. Кохорта 1 се састоји од 113 пацијената код којих је операција оба кука изведена у једном акту (СБТАК) а кохорта 2 се састоји од 157 пацијената код којих је операција кукова изведена у два акта са размаком не мањим од 3 месеца између две операције (ТАКДА).

Параметри	X ± SD (распон)		
	Мушкарци (N = 102)	Жене (N = 168)	Укупно (N = 270)
Године старости	58,07 ± 10,23 (29 - 79)	56,57 ± 10,81 (28 - 82)	57,14 ± 10,60 (28 - 82)
Значајност	z = 1,17; p = 0,24		
Индекс телесне масе (ИТМ) (kg/m ²)	27,33 ± 2,96 (20 - 35)	26,55 ± 3,42 (17 - 38)	26,84 ± 3,27 (17 - 38)
Значајност	z = 2,34; p = 0,019		
Операција, N (%)			

ТАКДА	57 (36,3)	100 (63,7)	157 (100,0)
СБТАК	45 (39,8)	68 (60,2)	113 (100,0)
Значајност	$\chi^2 = 0,21; p = 0,64$		

Табела 2 . Основни демографски и клинички подаци болесника (карактеристике у односу на полну структуру)

Применом одговарајућих статистичких тестова није утврђена статистички значајна разлика година старости између полова а показано је да болесници мушког пола имају статистички значајно већи индекс телесне масе (ИТМ) у односу на жене ($p = 0,019$) (Табела 2.). У односу на тип изведене операције, утврђена је хомогена, уједначена дистрибуција оперативних процедура унутар полних група (Табела 3.).

Параметри	Тип операције, $X \pm SD$ (raspon)		
	ТАКДА (N = 157)	СБТАК (N = 113)	Укупно (N = 270)
Године старости	57,78 \pm 10,85 (28 - 82)	56,24 \pm 10,23 (28 - 79)	57,14 \pm 10,60 (28 - 82)
Значајност	$z = 1,28; p = 0,19$		
Индекс телесне масе (kg/m^2)	27,19 \pm 3,27 (21 - 38)	26,36 \pm 3,22 (17 - 37)	26,84 \pm 3,27 (17 - 38)
Значајност	$z = 2,13; p = 0,033$		

Табела 3. Основни демографски и клинички подаци болесника (карактеристике у односу на тип операције)

Није регистрована статистички значајна разлика година старости између група са процедуром изведеном у два акта и оних код којих је операција оба кука изведена у једном акту. У групи СБТАК је утврђен статистички значајно нижи индекс телесне масе ($p = 0,033$).

Преоперативни коморбидитет

У обе групе пацијената су евидентирани следећи преоперативно постојећи коморбидитети:

Артеријска хипертензија је регистрована у 122 пацијента у ТАКДА групи (77,7%) и код 55 пацијената у СБТАК групи (48,7%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено статистички значајно учесталије појављивање овог коморбидитета у групи ТАКДА ($\chi^2=23,262; p<0,005$).

Кардиомиопатија је регистрована у 30 пацијената у ТАКДА групи (19,1%) и код 8 пацијената у СБТАК групи (7,1%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено статистички значајно учесталије појављивање овог коморбидитета у групи ТАКДА ($\chi^2=6,898$; $p<0,005$).

Ангина пекторис је регистрована у 15 пацијената у ТАКДА групи (9,6%) и код 3 пацијената у СБТАК групи (2,7%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено статистички значајно учесталије појављивање овог коморбидитета у групи ТАКДА ($\chi^2=3,979$; $p<0,005$).

Ни у једној групи није било пацијената са имплантираним пејсмејкером.

Бубрежна слабост је регистрована код 6 пацијената у ТАКДА групи (3,8%) и код 0 пацијената у СБТАК групи. Одговарајућим статистичким тестовима је нађено статистички значајно учесталије појављивање овог коморбидитета у групи ТАКДА ($\chi^2=6,604$; $p<0,005$).

Diabetes mellitus је регистрован код 23 пацијената у ТАКДА групи (14,6%) и код 8 пацијената у СБТАК групи (7,1%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=2,998$; $p>0,005$).

Хронична опструктивна болест плућа је регистрована код 4 пацијента у ТАКДА групи (2,5%) и код ниједног пацијента у СБТАК групи (0%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=4,381$; $p>0,005$).

Хипотиреоза је регистрована код 10 пацијената у ТАКДА групи (6,4%) и код 1 пацијента у СБТАК групи (0,9%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено статистички значајно учесталије појављивање овог коморбидитета у групи ТАКДА ($\chi^2=6,089$; $p<0,005$).

Хипертиреоза је регистрована код 2 пацијента у ТАКДА групи (1,3%) и код 2 пацијента у СБТАК групи (1,8%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=0,109$; $p>0,005$).

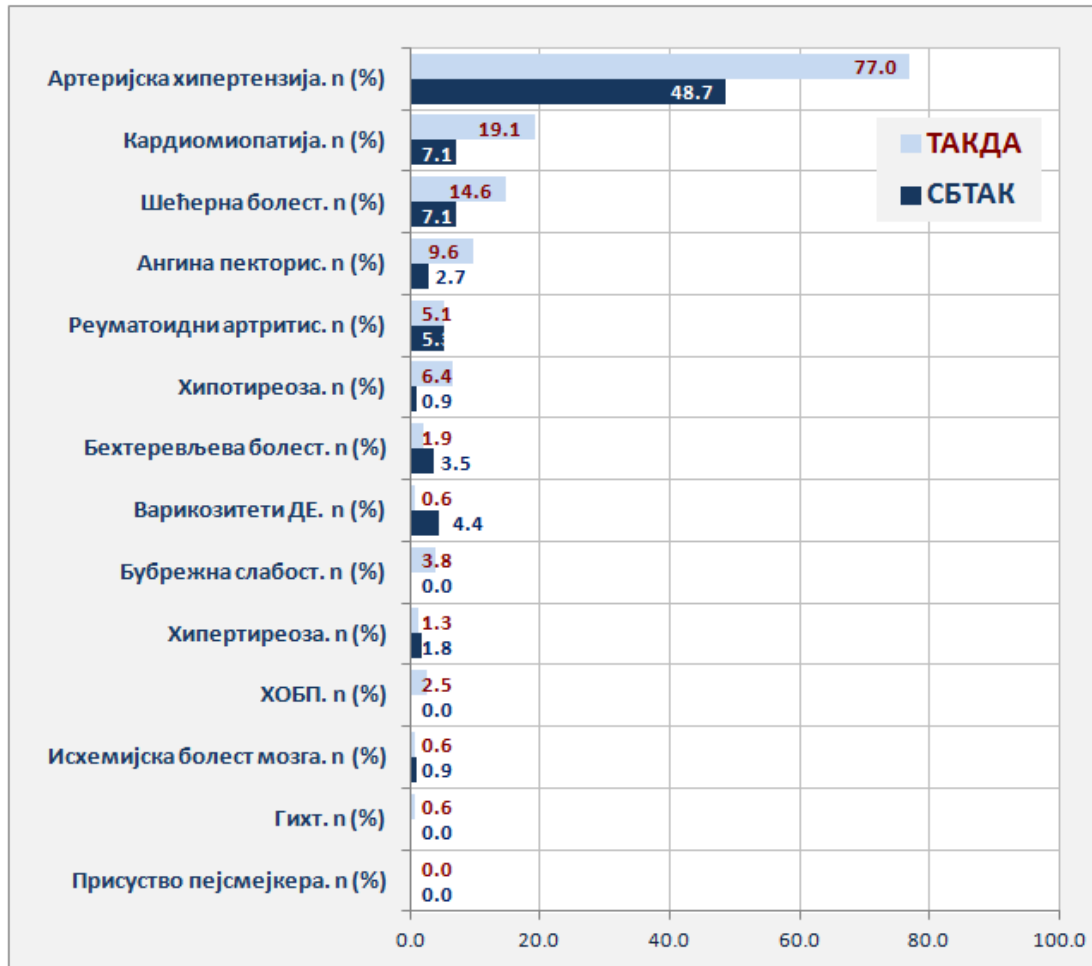
Варикозитети вена доњих екстремитета су регистровани код 1 пацијента у ТАКДА групи (0,6%) и код 5 пацијената у СБТАК групи (4,4%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=4,485$; $p>0,005$).

Исхемијска болест мозга је регистрована код 1 пацијента у ТАКДА групи (0,6%) и код 1 пацијента у СБТАК групи (0,9%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=0,054$; $p>0,005$).

Реуматоидни артритис је регистрован код 8 пацијената у ТАКДА групи (5,1%) и код 6 пацијената у СБТАК групи (5,3%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=0,006$; $p>0,005$).

Бехтеревљева болест је регистрована код 3 пацијента у ТАКДА групи (1,9%) и код 4 пацијента у СБТАК групи (3,5%). Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2=0,679$; $p>0,005$).

Гихт је регистрован код 1 пацијента у ТАКДА групи (0,6%) и код 0 пацијената у СБТАК групи . Одговарајућим статистичким тестовима је нађено да нема статистички значајне разлике у учесталости појављивања овог обољења између две групе пацијената ($\chi^2 = 1,080$; $p > 0,005$). (Графикон 2.).



Графикон 2. Преоперативни коморбидитет пацијената

АСА скор

Просечна вредност АСА скорa у СБТАК групи је била 2,11 а у групи ТАКДА 2,23. Просечна вредност АСА скорa обе групе пацијената је била 2,18. Тестирање нормалности дистрибуције података је извршено Колмогоров Смирноф тестом. Анализом дистрибуције вредности АСА скорa у групама пацијената Ман Витнијевим У тестом, нађено је да нема статистички значајне разлике између СБТАК и ТАКДА група ($z = 1,634$; $p = 0,102$). Дистрибуција вредности АСА скорa по групама је приказана у табели бр. 5.

	АСА 1	АСА 2	АСА 3	АСА 4
СБТАК(n)	16	70	26	1

ТАКДА(n)	11	100	44	2
----------	----	-----	----	---

Табела 5. Дистрибуција АСА скорова по групама

Други резултати

У склопу резултата о преоперативном коморбидитету смо анализирали и број консултативних прегледа преоперативно и постоперативно. У преоперативној припреми пацијент аје био обавезан преглед кардиолога и преоперативни закључак анестезиолога а постоперативни је био обавезан консултативни преглед специјалисте физикалне рехабилитације. У групи пацијената оперисаних у два акта сабирани су сви консултативни прегледи из обе хоспитализације. Такође су бележене и све епизоде постоперативне физикалне терапије коју су пацијенти имали током хоспитализације. Резултати су приказани у табели 6:

Процедура	ТАКДА	СБТАК	Z	p
Преоперативни консултативни прегледи N(SD)	4,43 (1,081)	2,24(0,869)	13,988	<0,05
Постоперативни консултативни прегледи N(SD)	2,46 (1,196)	1,77 (1,987)	9,877	<0,05
Физикалне терапије постоперативно N(SD)	8,57(2,237)	6,22(3,201)	8,087	<0,05

Табела 6. Консултативни прегледи и постоперативне физикалне терапије

У све три категорије: преоперативни, постоперативни консултативни прегледи као и у броју постоперативно спроведених физикалних терапија у току хоспитализација група оперисаних у једном акту има статистички значајно ниже вредности.

Индикација за хируршку интервенцију

Најчешћа индикација за уградњу вештачког кука у испитиваним групама пацијената је примарна остеоартроза а следи је развојни поремећај кука. Остале индикације су мање заступљене а значајно је да је примарна остеоартроза статистички значајно заступљенија у групи пацијената код којих је операција изведена у два акта док је у групи пацијената код којих је операција изведена у једном акту статистички значајно присутнији развојни поремећај кука као индикација за хируршку интервенцију. (Табела 7.).

Индикација	Процедура		χ^2	P
	ТАКДА n(%)	СБТАК n(%)		
Примарна ОА	131 (83,4%)	69 (61,1%)	15,988	p<0,05

Секундарна ОА	7 (4,5%)	10 (8,8%)	1,468	p=0,226
Посттрауматкса ОА	6 (3,8%)	1 (0,9%)	2,565	p=0,245
Аваскуларна некроза	9 (5,7%)	4(3,5%)	0,294	p=0,588
Дисплазија кукова	21 (13,4%)	29 (25,7%)	5,786	p=0,016

Табела 7. Индикација за хируршку интервенцију

Врста анестезије

У групи пацијената оперисаних у два акта 140 (89,2%) је оперисано у општој анестезији а њих 17 (10,8%) у спиналној анестезији. У групи пацијената код којих су оба кука имплантирана у једној процедури њих 110 (97,3%) је оперисано у опстој анестезији а 3 (2,7%) у спиналној.

Код највећег броја пацијената у обе групе примењена је општа ендотрахеална анестезија. Нађена је статистички значајна разлика у броју пацијената код којих је примењена спинална анестезија и то у корист групе пацијената оперисаних у два акта ($z = 5,263$; $p = 0,022$)

Укупан број дана хоспитализације

Код пацијената оперисаних у два акта учињена је сума броја дана из обе хоспитализације. Нађено је да пацијенти оперисани у једном акту имају статистички значајно мањи број хоспиталних дана и то укупне хоспитализације, број дана у болници постоперативно као и број дана у јединици хируршке интензивне неге. (Табела 8.).

Дани хоспитализације	Тип операције, $X \pm CD$ (распон)		
	ТАКДА (Н = 157)	СБТАК (Н = 113)	Укупно (Н = 270)
Укупно	27,03 \pm 7,48 (9 - 57)	15,71 \pm 7,32 (7 - 49)	22,29 \pm 9,28 (7 - 57)
Значајност	$z = 10,98$; $p < 0,001$		
Постоперативно	14,99 \pm 3,03 (8 - 26)	10,28 \pm 4,77 (3 - 34)	13,02 \pm 4,50 (3 - 34)
Значајност	$z = 10,15$; $p < 0,001$		
ЛИН	1,93 \pm 0,34 (0 - 3)	1,18 \pm 0,73 (0 - 7)	1,61 \pm 0,65 (0 - 7)

Значајност	$z = 11,70; p < 0,001$
------------	------------------------

Табела 8. Дани хоспитализације

Искуство хирурга оператера

Искуство хирурга оператера смо покушали да квантификујемо кроз волумен хирургије у току једне године те смо у класу 1 груписали хирурге који имају највећи број операција (више од 50 артропластика на годишњем нивоу), у групи 2 су хирурзи са средњим бројем операција (од 20-50 артропластика годишње) и у трећој групи су хирурзи са мање од 20 артропластика годишње.

Утврђено је статистички значајно чешће учешће најискуснијих хирурга у извођењу обостране артропластике кукова у једном акту ($\chi^2 = 38,29; p < 0,05$). (Табела 9.).

Класа хирурга		Тип операције		Укупно
		ТАКДА	СБТАК	
1	Н	69	90	159
	% класе	43,4	56,6	100,0
	% тип опер..	43,9	79,6	58,9
2	Н	64	22	86
	% класе	74,4	25,6	100,0
	% тип опер.	40,8	19,5	31,9
3	Н	24	1	25
	% класе	96,0	4,0	100,0
	% тип опер.	15,3	0,9	9,3
Укупно	Н	157	113	270
	% класе	58,1	41,9	100,0
	% тип опер.	100,0	100,0	100,0
Значајност		$\chi^2 = 38,29; p < 0,001$		

Табела 9. Волумен хирурга оператера

Није било забележених смртних исхода у тридесетодневном постоперативном праћењу пацијената.

Компликације

Евидентиране су и праћене следеће компликације: инфекција ендопротезе, компликације оперативне ране, луксација ендопротезе, миграција компоненти ендопротезе, перипротетски преломи, дубока венска тромбоза, плућна тромбоемболија, кардиолошке компликације, пулмолошке компликације, нефролошке компликације, неуролошке компликације и анестезиолошке компликације. (Табела 10.).

Компликација	Процедура		χ^2	П
	ТАКДА н(%)	СБТАК н(%)		
Плућна тромбоемболија	1 (0,6%)	0 (0%)	1,087	П= 1,00
Дубока венска тромбоза	0 (0%)	1 (0,9%)	1,747	П=0,419
Луксација	3 (1,9%)	1 (0,9%)	0.474	П=0,642
Перипротетски прелом	0 (0%)	0 (0%)	/	/
Инфекција	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0,055	П=1,000
Компликације оперативне ране	1 (0,6%)	0 (0%)	0,722	П=1,000
Компликације анестезије	0 (0%)	0 (0%)	/	/
Неуролошке компликације	2 (1,3%)	0 (0%)	1,450	П=0,511
Кардиолошке компликације	1 (0,6%)	0 (0%)	0,722	П=1,000
Пулмолошке компликације	3(1,9%)	2 (1,8%)	0,007	П=1,000

Нефролошке компликације	1(0,6%)	0(0%)	1,087	П=1,00
Компликације трансфузије	1 (0,6%)	2 (1,8%)	0,768	П=0,573

Табела 10. Забележене компликације

На основу података из табеле може се закључити у две испитиване групе пацијената не постоји статистички значајна разлика у броју постоперативних компликација. Овај налаз указује да су ризици за настанак компликација приближни код операције оба кука у једном или два акта.

Надокнада крви

Обзиром да се ради о елективној хирургији надокнада крви је вршена само постоперативно. Индикација за надокнаду је одређивана на основу лабораторијског хематолошког статуса и присуства клиничких знакова анемијског синдрома. Основи лабораторијски критеријум за надокнаду крви је била вредност хематокрита испод 0,260 л/л.

У групи ТАКДА од 157 њих 149 је добило трансфузију (94,9%). Трансфузионисани пацијенти су добили просечно 3,04 (CD=2,19) трансфузије деплазматисаних еритроцита а просечна количина трансфузионисане крви је била 1034,83 (CD=733,00). У групи СБТАК од 113 пацијената њих 110 (97,34%) је добило трансфузију и ти су пацијенти добили просечно 3,04 трансфузије (CD=1,60) уз просечну количину трансфузионисане крви од 1275,64 (CD=567,62). Нема значајне разлике између ове две групе пацијената у броју примљених трансфузија али су пацијенти у СБТАК групи добили статистички значајно већу количину крви (Т=2,868;п=0,004).

5. ДИСКУСИЈА

Хируршко лечење пацијената са обостраном симптоматском коксартрозом и даље представља изазов за ортопедске хирурге. Што се временских оквира операције кукова тиче постоје три модалитета. Један од начина је операција оба кука у једном акту, када се у току једног увода у анестезију изврши имплантација оба вештачка кука. Други приступ је имплантација тоталне ендопротезе кукова у две операција са временским интервалом између њих довољно дугим да се пацијент опорави и рехабилитује након операције првог кука. Трећи приступ је да се у току једне хоспитализације изврши имплантација прво једног кука а након 10-14 дана и другог кука. Овај приступ губи присталице из више разлога. Са медицинске стране, зна се да је ризик од инфаркта миокарда значајно увећан након тоталне артропластике кука и то чак 25 пута у току прве 2 недеље након операције а повишен је још наредних 6 недеља (238). Зато се сматра да имплантација другог кука у току исте хоспитализације значајно повећава ризик од кардиоваскуларних компликација због скорашњег пацијентовог излагања оперативном захвату. Други аутори су нашли и економску неповољност овог приступа јер је боравак пацијента у болници дужи а самим тим и укупна цена лечења у односу на симултану процедуру (219). Ови аутори сматрају да је напуштање овог приступа последица емпиријски препознатих недостатака овакве процедуре.

Као што је у уводу већ наведено разлике у ставовима аутора се јављају у погледу врсте и броја компликација које се потенцијално могу јавити при извођењу обостране процедуре у једном акту.

Карактеристике пацијената

Просечна старост пацијената у групи билатералних артропластика у једном акту је била 56,24 (од 28-79). Просечна старост пацијената у групи ТАКДА је била 57,78 (од 28-82). Није утврђена статистички значајна разлика између две групе пацијената по овом параметру.

Једно од контраверзних питања у селекцији пацијената који су потенцијални кандидати за билатералну процедуру у једном акту је старост пацијента. Велики број артикала у којима аутори анализирају ову тему је израђен на основу регистара пацијената и налазе да су пацијенти у групи СБТАК значајно млађи (202,208,210,218,219). Друга група аутора у анализи свог материјала такође има значајно млађе пацијенте у групи СБТАК (194,201). Значајан број студија у којима су пацијенти у билатералној симултаној групи млађи би могао да се протумачи и жељом хирурга ка безбеднијем раду и са мање компликација због чега се у селекцији лакше одлучују за операцију пацијентат млађе животне доби. Други аутори, анализирајући свој материјал, где су пацијенти без значајне разлике у годинама нису нашли чешће јављање компликација у групи СБТАК (207,239). Веинстеин (239) је у својој студији нашао да пацијенти старији од 75 година имају веће изгледе за мање постоперативне компликације као што су инфекције уринарног тракта или илеус, али је симултана билатерална артропластика кука у једном акту сигурна и ефикасна опција када бол и функционална ограниченост утичу на квалитет живота. Cullen и сарадници налазе да старосна доб сама по себи није предиктор већег ризика за јављање компликација након тоталне артропластике кука, те да има вредност као предиктор тек у корелацији са АСА скором (240). Због индивидуалне разлике између пацијената у смислу општих физиолошких резерви организма, присуства или одсуства коморбидитета, тешко је поставити тачну одредницу година живота након којих би пацијенти били класификовани као стари, може се рећи да код пацијената старијих од 75 година треба бити пажљивији у индикацији за операцију, процени коморбидитета, периоперативној евалуацији и третману.

У обе групе испитиваних пацијената је регистрован преоперативно присутан коморбидитет и то: артеријска хипертензија, кардиомиопатија, ангина пекторис, присуство пејсмејкера, бубрежна слабост,

шећерна болест, хронична опструктивна болест плућа, хипотиреоза, хипертиреоза, варикозитети доњих екстремитета, исхемијска болест мозга, реуматоидни артритис, анкилозиријаћи спондилитис, гихт. У обе групе болесника најчешћи коморбидите су били артеријска хипертензија, шећерна болест и кардиомиопатија. У групи пацијената оперисаних у два акта је значајно више било оболелих од артеријске хипертензије, ангине пекторис, срчане слабости и хипотиреозе. Обзиром да се ради о елективној хирургији, сва наведена обољења су у тренутку операције била терапијски компензована и коригована. Овакву дистрибуцију коморбидитета и чешће јављање хипертензије, кардиомиопатије и шећерне болести у групи у два акта налазе аутори и на анализама великих серија пацијената на основу података из савезних база (218).

Расоули и сар. такође су анализирали велике серије пацијената на савезној бази Сједињених Америчких држава и утврдили да неки коморбидитети могу повећати ризик од јављања компликација (219). Присуство коагулопатије, бубрежне инсуфицијенције, конгестивне срчане слабости, плућне васкуларне болести, гојазности и периферне васкуларне болести налазе као коморбидитет са потенцијално највећим негативним утицајем на појаву периоперативних компликација. Ипак, због извођења студије на националној бази података које носи своје недостатке, не могу дати одреднице који степен тежине наведених обољења је препоручљив као граница за избегавање извођења процедуре у једном акту.

У ранијим радовима неки од аутора наводе да су старији болесници са коморбидитетом као што су срчана обољења и дијабетес контраиндикација за ову врсту процедуре. Као апсолутну контраиндикацију наводе перзистентни дуктус артериозус и дефект септума (203). Неки аутори се не везују за обољење пер се, већ за могућност држања истог под контролом терапијом (194). Постоје аутори који сматрају гојазност за главну контраиндикацију за извођење процедуре у једном акту (221).

Аутори који покушавају да стандардизују селекцију пацијената у доступним радовима употребљавају груписање пацијената по коморбидитету у групе АСА скоринг система али се ставови аутора о групама АСА скоринг система код којих се операција сигурно може извести разликују.

Алфаро Адриан и сар. налазе да пацијенти у групи АСА 3 и 4 имају значајно повишен ризик од компликација у обе варијанте извођења процедуре (193).

Ламо-Еспиноса и сар.(206) су се такође у селекцији користили АСА скоринг системом, оперишући пацијенте АСА група 1-3 са терапијом контролисаним хроничним коморбидитетом, нормалним вредностима крвне слике, без хематолошког обољења и способношћу да разумеју постоперативни протокол. Иако нису имали старосну доб као критеријум, горе наведени услови су довели до укључивања релативно млађих пацијената (до 60 година).

Тројани и сар.(205) у својој мултицентричној студији на 112 пацијената налазе да је процедура сигурна само код АСА 1 и 2 група док налазе три пута повећани релативни ризик од смрти у АСА 3 групи. Упориште за овакву тврдњу је у налазу 3 дубоке венске тромбозе са плућном емболијом у седам пацијената АСА 3 групе. Међутим и у групи пацијената у 2 акта налази венску тромбозу у 4,7% пацијената а плућну емболију у 2,8%. У савременој литератури аутори пријављују учесталост манифестних форми тромбоемболијских компликација од око 1,3% (125). Уз то додају да овај ризик можда и није тако велики у симултаном групи ако се рачуна кумулативни ризик из обе операције пацијената оперисаних у два акта (205).

Парвизи (194) у својим групама од по 96 пацијената оперисаних у једној или две процедуре као критеријум за операцију у једном акту наводи АСА скор 1 и 2 као и пацијенте са АСА скором 3 који су желели да се оперишу у једном акту. У раду није анализирана разлика између група у АСА скоровима пацијената а број компликација у две групе се није значајно статистички разликовао.

Bhan и сар. као ексклузивни критеријум наводе АСА скор већи од 4. Анализирајући своју серију од 86 пацијената оперисаних у једном акту и 91 оперисаних у два акта не налази разлике између група у дистрибуцији АСА скорова а такође не налази статистички значајне разлике у јављању периоперативних компликација. Закључује да је симултана билатерална процедура подједнако сигурна као и операција у два акта код пацијената који припадају АСА групама 1 и 2 а вероватно и 3 и 4 али да је узорак мали за дефинитивни закључак везано за више АСА скорове (196).

У нашој серији смо имали највише пацијената АСА 2 групе и нешто мање пацијената АСА1 и АСА3. Ова дистрибуција је разумљива када се узму у обзир и етиолошки узроци коксартрозе, што је најчешће била примарна артроза, па ова чињеница води закључку да су у питању особе у животном добу када се очекује постојање неког коморбидитета. Анализом материјала није нађена статистички значајна разлика између група пацијената у броју компликација а због малог броја компликација није могуће утврдити корелацију појаве компликација са групама АСА скоринг система.

Као што је већ наведено пацијенти оперисани у једном акту су имали значајно мањи број дана хоспитализације укупно, постоперативно као и број дана проведених у јединици интензивне неге. Број дана преоперативно је често везан и за немедицинске факторе јер болница у којој је изведена студија функционише као општа болница у којој се осим елективних ортопедских операција изводе и операције везане за осталу патологију из ортопедије и трауматологије (траума коштанозглобног система, спортске повреде, хирургија тумора) те су неки од пацијената из студије преоперативно морали да сачекају хитније операције. Значајнији је податак о знатно краћем постоперативном боравку у болници који се поклапа са налазима аутора који анализирају економске предности билатералних артропластика у једном акту. Аутори налазе да су краћи останак у болници и само један увод у анестезију и једна употреба операционе сале главни фактори уштеде која се процењује на 25-30% у односу на две унилатералне артропластике кука (195,225).

У условима рада у здравственом систему Србије је ово изузетно важан податак. Подједнако је важно и оптималније искоришћење болничких капацитета као и растерећење листи чекања за имплантацију вештачког кука јер се једном операцијом и једним боравком у болници дефинитивно може збринути пацијент са билатералним обољењем. Један од параметара који смо анализирали у студији је и број консултативних прегледа. У доступној литератури нема података да су аутори узимали у обзир овај параметар у својим анализама.

У групи билатералних артропластика кукова у једном акту је значајно мањи број консултативних специјалистичких прегледа како преоперативно, тако и постоперативно. Ово је још један податак који говори о оптималнијем искориштењу капацитета болнице, овог пута персоналних као и о још једном начину на који се додатно смањују трошкови. Такође је мањи и број постоперативних физикалних терапија, које се спроводе од првог постоперативног дана. Обзиром да је извршена операција оба кука са једном физикалном терапијом се започиње обострана рехабилитација. Иако у оквиру ове студије то није праћено може се претпоставити да се значајна уштеда постиже и само једним стационарним рехабилитационим третманом у односу на два одвојена третмана за унилатералне операције. Овоме

треба додати и значајан фактор једноструког времена изостајања са радног места за пацијенте млађе животне доби.

У овом делу дискусије је свакако занимљиво навести Berend-a (201) који у својим студијама налази да здравствени систем земље може имати бенефит од извођења билатералне артропластике кукова у једном акту али да болница и хирург оператор зарађују значајно мање него извођењем две засебне операције и самим тим не препоручује извођење ове процедуре док се не измени начин плаћања исте од стране здравствених фондова. Он није једини аутор са оваквим запажањем. Glait (210) такође сматра да су хирурзи направили отклон од операције оба кука у једном акту због неадекватне надокнаде у односу на две једностране процедуре. Треба навести да се овакви ставови бележе и у радовима аутора из земаља које имају јаку социјално оријентисану здравствену политику (200).

Проблем губитка и надокнаде крви је један од кључних предмета неслагања аутора у области билатералних артропластика кукова у једном акту. Позната је чињеница да трансфузије крви треба пажљиво примењивати, јер се ради о страном ткиву које може довести до одређених компликација, као на пример хиперкоагулабилности крви, са могућим последичним компликацијама (241). Као један од главних недостатака примене алогене трансфузије крви се наводи имуносупресија (242), а ова компликација се даље повезује са јављањем и једне од најпогубнијих компликација у артропластикама, а то је инфекција. Осим повезаности са имуномодулацијом, трансфузије алогене крви су и независан фактор који може довести до чешћег јављања инфекција (243). Чињеница је да у доступним студијама ипак већи број аутора налази да је у групи симултаних артропластика кукова потребна већа надокнада крви у односу на процедуру у два акта. Неки аутори то објашњавају чињеницом да код операција у два акта организам пацијента има довољно времена да се опорави између две операције и надокнади изгубљену крв (196). У појединим анализама аутори не наводе критеријуме за надокнаду крви (196,206). Romagnoli као критеријум користи вредност хемоглобина мању од 8 г/дл али уз то наводи и јављање симптома анемије као додатни критеријум за трансфузионисање (207). Он налази знатно већи губитак крви у СБТХА групи али се број алогених трансфузија није значајно разликовао што објашњава употребом целл савер апарата чиме се ниво примене алотрансфузије у билатералној артропластици кукова своди на ниво код унилатералне артропластике. Наводи и занимљиво запажање да је пракса употреба cell saver-а од стране неких аутора окарактерисана као некорисна у унилатералној артропластици кукова али је изгледа круцијална у билатералној (244,245).

Glait (210) у својој анализи базираној на регистру ендопротеза државе Њујорк налази да 92% пацијената у унилатералној и 95% у билатералној групи нису примали алотрансфузије. Међу пацијентима који су их примали није било значајне разлике у количини крви између ове две групе. У овом чланку је нађено и да мање искусни хирурзи имају повећане захтеве за трансфузионисањем пацијената у обе групе оперисаних.

Вероватно најистакнутији противник билатералних операција кука у једном акту, Berend у једној од студија налази повећане потребе за трансфузијом код симултане процедуре (201), не наводећи при томе критеријуме трансфузионисања пацијената.

Lamo-Espinosa у својој серији наводи да је свих 17 пацијената морало да прими алотрансфузију и то просечно 2 јединице крви. Један од лидера у пољу артропластике кукова, Parvizi налази такође повећане потребе за трансфузионисањем у СБТАК групи (212) али је при томе поредио пацијенте са симултаном обостраном процедуром и пацијенте са артропластиком само једног кука. У његовој студији је 20% пацијената у СБТАК групи и 10% у групи са унилатералном артропластиком примило крв. Осим

овога наводи да се у симултаном групи може очекивати чешће јављање мањих компликација везаних за постоперативну анемију.

Duwanji (245) анализира својих 51 пацијента код којих је изведена СБТАК у једном акту и пореди са резултатима из литературе не налазећи значајно већу потребу за трансфузијом код својих пацијената при чему је просечно сваки његов пацијент добио 3,3 јединице алотрансфузије.

Alfaro-Adrian и сар. (193) су у своје две групе пацијената нашли да СБТАК пацијенти имају мањи губитак крви док су пацијенти оперисани у два акта добили мањи број трансфузија. Објашњење за ово налазе у чињеници да се дозвољава да пацијент изгуби одређену количину крви пре добијања трансфузије. Код пацијената оперисаних у два акта, двострука количина крви је изгубљена пре него је пацијент добио трансфузију. Објашњење за мањи губитак крви у симултаном групи налазе у чињеници да су хирурзи више забринути за губитак крви при извођењу симултане процедуре и обраћају више пажње на хемостазу.

Анализа наше серије пацијената је показала значајно чешћу примену алогене трансфузије у обе групе пацијената у односу на податке у чланцима о артропластикама кукова у доступној литератури. Bierbaum и сар. (246) налазе да свега 18 процената пацијената има потребе за трансфузијом након операције кука и колена. Међутим са овим налазом се не слаже група аутора који су у проспективној студији која је рађена на у 225 здравствених центара Европске заједнице, нашли знатно чешће потребе за применом трансфузије у елективним артропластикама (247). У њиховом истраживању 50% пацијената је добијало трансфузију а од трансфузионисаних пацијената је око 50% (што чини 25% од укупног броја оперисаних пацијената) добијало алогене трансфузије. Оваква учесталост потребе за трансфузијом је и даље знатно мања него учесталост примене трансфузије у нашем истраживању. Ова чињеница указује на потребу за дубљом анализом проблема у даљем раду. Један од стандарда у модерној елективној артропедској хирургији је употреба предонација аутологне крви чиме се ниво алогених трансфузија знатно смањује а има и повољан економски ефекат (248). Осим тога, бројне студије показују да правилним алгоритмом примене транексамична киселина доводи до знатног смањења периперативног губитка крви (249). Такође је показано да употреба аутотрансфузије или целл савер-а смањује потребу за алогеним трансфузијама (250). Доказано је да увођење нових стратегија и протокола за надокнаду крви могу значајно допринети оптималнијој примени крвних продуката (251). Потребно је објаснити и дискрепанцу између налаза у овој студији да су пацијенти у две групе примили скоро исти број јединица крви али су пацијенту у симултаном групи примили значајно више крви. Објашњење лежи у самом начину донације крви, јер се количина крви која се узима од даваоца разликује а у студији је бележен и број јединица и количина крви по свакој јединици. Осим наведен анализе количине крви, у нашој серији смо забележили и три компликације трансфузије у смислу реакције на добијену крв која се у сва три случаја огледала у појави кожног осипа у току или непосредно након добјања трансфузије. У сва три случаја је консултован дежурни трансфузиолог који је у два случаја наложио администрање парентералних кортикостероида након чега долази до повлачења симптома.

Тотална артропластика кука се сматра безбедном хируршком процедуром. Рани постоперативни морталитет је мали и процењује се на око 0,7% (252). Први радови о билатералним артропластикама кукова у једном акту и поред пријављивања учесталијих компликација у симултаном групи нису нашли значајно повећани морталитет (189). Berend (191) налази већи морталитет у групи симултаних артропластика кука у једном акту који није статистички значајан. Kim (215) је објавио своје резултате у

kojima je mortalitet simultanoj grupi iznosio 0,31% a u grupi u dva akta 0,18%. U studiji iz 2015 godine baziranoj na jednom od najpreciznijih registara endoproteza na svetu, Švedskom, autori ne nalaze razlike u mortalitetu između procedure u jednom ili dva akta (208). Kao faktore koji dovedu do povećanog mortaliteta autori navode reumatoidni artritis i životnu dob preko 75 godina.

U našoj seriji pacijenata nismo imali забележени смртни исход ни у једној групи током тридесетодневног праћења. Сматрамо да је овако повољан резултат проистекао из чињенице да болница у којој је изведена студија омогућава консултативне прегледе специјалиста свих грана медицине и сву неопходну дијагностику а у зависности од пацијентовог коморбидитета. У складу са тим код свих оперисаних пацијената је извршена мултидисциплинарна процена могућег ризика јављања периоперативних компликација, уколико је било неопходно учињена додатна дијагностика, по потреби коригована терапија хроничних обољења и у договору са ординирајућим хирургом и пацијентом одлучено о интервенцији. Још један могући разлог за овако добар резултат је што су код свих пацијената имплантиране бесцементне ендопротезе за које је познато да имају мањи mortalitet од цементних (253). Ова чињеница се образлаже елиминацијом ризика од синдрома имплантације цемента. Овај термин се користи за низ процеса који се догађају при имплантацији цементне ендопротезе и пресуризацији дебриса метилметакрилатом у коштане канале након чега се може јавити каскадни процес који изазива системску хипотензију, хипоксемију, плућну хипертензију а у крајњем случају и срчани застој.

Број и учесталост периоперативних компликација су главни разлог неслагања аутора у погледу оправданости извођења билатералних артропластика кукова у једном акту. Први радови које су аутори објавили на ову тему, 60-тих и 70-тих година двадесетог века (188,189) су нашли лако повишен ризик од јављања периоперативних компликација у групи симултано оперисаних пацијената али су као главни разлог за мање јављање компликација у овој групи него што је очекивано навели екстремно искусан хируршки тим. И у наредном периоду аутори настављају да пријављују повишен ризик од постоперативних компликација у симултаној групи, па је Ritter (213,214) у својих неколико студија имао такве налазе. Врасу (223) у својој серији билатералних артропластика из 1981 год. налази сличан број периоперативних компликација уз налаз повишеног ризика од фаталне плућне емболије. У међувремену долази до унапређења хируршке технике и имплантата, као и техника анестезије уз увођење хипотензивне анестезије. Унапређена је и тромбопрофилактичка терапија, па се са Варфарина прелази на нискомолекуларни хепарин а у неким центрима и оралне антикоагулансе уз наставак ове терапије препаратима ацетилсалицилне киселине. Мења се и став о мобилизацији пацијента са којом се започиње раније, обично првог постоперативног дана. Увођењем свих наведених мера долази и до смањења броја компликација пријављених у радовима.

Camissa (227) у својој проспективној студији не налази значајну разлику у периоперативним компликацијама између пацијената код којих су два кука оперисана у једном или два акта, али у обе групе често налази постоперативну респираторну депресију. Подједнаку сигурност обе procedure на своје две групе пацијената налазе и Alfaro-Adrian и сар. (193). Aghayev у својој проспективној студији базираној на регистру тоталних ендопротеза налази да је симултана процедура код пацијената са билатералним обољењем кукова подједнако сигурна или чак сигурнија него процедура у два акта (202). У новијој литератури углавном преовладава став да нема значајне разлике у учесталости компликација уз појединачне радове који говоре супротно.

Тромбоемболијске компликације су међу најчешће наглашаваним при анализи симултаних процедура у једном акту. У савременим артропластикама кукова, уз примену тромбoproфилактичке терапије, проценат симптоматских дубоких венских тромбоза се креће од 0,26%-0,63%. Учесталост плућне емболије код исте процедуре се креће од 0,14%-0,27% (126, 127, 254). Сматра се да је пролонгирани хируршки захват предиспонирајући фактор за појаву тромбоемболијских компликација (204, 224). Стога би се очекивало да симултана процедура носи двоструки ризик. Врасу (223) је нашао да је код симултане процедуре 1,5% пацијената имало фаталну плућну емболију и 1% пацијената у групи у два акта. Група аутора из Центра за хирургију кука и колена у Индијани (191) налази значајно већу инциденцу тромбоемболијске болести након симултане процедуре. Занимљиво је да су у овој студији бесцементне ендопротезе биле те код којих се учесталије јављала ова компликација. Ово је у супротности са многим студијама које наводе цементне протезе као ризичније због пресуризације дебриса метилметакрилатним цементом (253). Ови аутори сматрају да се приликом римовања и импакције бесцементне ендопротезе прес-фит техником генерише количина дебриса која има потенцијал да изазове плућну емболију. Yeager и сар. не налазе чешће јављање тромбоемболијских компликација код симултаних билатералних артропластика кукова али их налазе значајно више у симултаним билатералним артропластикама колена (209). Tsiridis и сар. су метаанализом нашли да не постоје докази за тврдњу о већем ризику од тромбоемболијских компликација у симултаној билатералној операцији кука (197).

Анализом нашег материјала нисмо нашли ни маргиналну статистичку значајност у учесталости јављања тромбоемболијских компликација између две групе пацијената. Фреквенца јављања ових компликација у обе групе пацијената је била на доњим границама вредности које се објављују у савременим студијама.

Унапређењем хируршке технике, имплантата и периоперативноог третмана пацијента, проценат пријављених инфекција се знатно смањило и износи до 0,9% (135). Анализирајући литературу о симултаним билатералним артропластикама кукова запажа се да се скоро нигде не помиње већа учесталост инфекција као могућа негативна страна извођења процедуре у једном акту. Namba је објавио студију направљену на основу анализе базе здравственог система где је идентификовао билатералну процедуру као једини хируршки фактор повезан са појавом инфекција оперативног места. Запажа се, међутим да у студији има доста налаза о факторима ризика за настанак инфекције који не потврђују резултате савремених студија. Као факторе који су повезани са инфекцијом оперативног места наводи женски пол, гојазност, АСА скор већи од 3. Као факторе који нису повезани са појавом инфекције наводи старост пацијента, дијагнозу, дијабетес, волумен операција хирурга и болнице, употреба цемента импрегнираног антибиотиком, fellowship обуку хирурга.

Stavrakis и сар. су у својој студији израђеној на основу анализе базе података државе Калифорнија анализирали податке о билатералним артропластикама кукова у једном акту и упоређивали их са унилатералним артропластикама. Нашли су статистички значајнији ризик од сепсе код пацијената са унилатералном артропластиком. Сматрају да пацијент који је потенцијални кандидат за симултану процедуру треба да буде упознат са овом чињеницом а као меру превенције предлажу употребу два стерилна сета инструмената током операције (218).

Занимљиво је навести и анализу групе аутора који су истраживали да ли постоји разлика у учесталости јављања инфекција код употребе једног или два сета стерилних инструмената при извођењу

симултане билатералне процедуре. Закључили су да употреба једног сета стерилних инструмената за операцију оба кука не утиче на чешће јављање ове компликације (255).

У нашој серији смо имали по једну инфекцију у обе групе пацијената, што у групи СБТАК представља 0,9% а у групи ТАКДА 0,6%. Овај проценат јављања инфекција је у оквиру савремених трендова у ортопедској хирургији. При операцији оба кука у једном акту употребљаван је један сет стерилних инструмената за операцију оба кука.

Потреба за ревизионом хирургијом у билатералним симултаним артропластикама кукова је врло ретко у доступним радовима навођена као већа у односу на процедуре у два акта или унилатералне артропластике. Први радови на ову тему су налазили сличан проценат ревизионих хирургија (256). И у новијој литератури се наставља тренд одсуства разлике у потреби за ревизионом хирургијом те ни Parvizi (212) ни Kim (215) не налазе чешће ревизионе хирургије у својим серијама симултаних процедура. Обсервациона студија базирана на Шведском регистру ендопротеза налази лако повишен ризик од ревизионе хирургије код обостране процедуре у једном акту али без статистичке значајности (208). Друга студија која анализира државну базу података и артропластике кука учињене у периоду од 15 година не налази значајну разлику између билатералних имплантација кука у једном акту и унилатералних артропластика (218).

Ми смо у нашој серији пацијената забележили 4 ревизионе хирургије и то три у групи пацијената оперисаних у два акта и једну код пацијента са оба кука оперисана у једном акту. Статистичком анализом није нађена значајна разлика између две групе у броју ревизионих операција.

У групи симултаних артропластика је након јављања знакова дубоке инфекције једног кука учињена хируршка обрада, дебридман, постављена проточна дренажа са антибиотиком у трајању од 4 дана, апликована парентерална антибиотска терапија по антибиограму, након чега није дошло до поновног јављања знакова инфекције.

У групи оперисаних у два акта су ревизије учињене из следећих разлога: код једне пацијенткиње су се јавили знаци дубоке инфекције постоперативно и збринута је успешно по истом алгоритму као пацијент у групи у једном акту, хируршким обрадом, дебридманом, проточном дренажом и парентералном антибиотском терапијом по антибиограму. Код друге две пацијенткиње у постоперативном току долази до луксације оперисаног кука, код обе је учињена мануелна репозиција у краткотрајној интравенској аналгезији са релаксацијом. Код једне се још при репозицији констатује нестабилност кука, постредукциона радиографија показује помак ацетабуларне компоненте која није била додатно фиксирана завртњима и индикује се реартропластика ацетабуларне компоненте која је учињена бесцементним ацетабулумом уз додатну фиксацију са два завртња. Код друге пацијенткиње након успешне прве репозиције долази до поновне луксације, учињена је ревизиона операција од стране старијег хирурга на којој је нађен предњи капсуларнокоштани импидгмент који је одстрањен, кук је након тога тестиран са више дужина вратова и коначно репониран са вратом дужим за један број у односу на иницијалну операцију.

Иако није статистички значајнији, број ревизионих операција је у нашим испитиваним групама био већи у групи пацијената оперисаних у два акта. Могући разлог за овакав налаз видим у чињеници да су операцију у једном акту статистички значајно чешће изводили хирурзи са великим волуменом операција (око 80% операција у симултаној билатералној групи). И друге студије (212) показују да хирурзи са већим волуменом операције у свом раду бележе мање компликација.

Од осталих компликација у истраживању су забележене: у групи оперисаних у два акта једна компликација оперативне ране у смислу хематома који је конзервативно лечен. У групи оперисаних у два акта су такође забележене две неуролошке компликације и то један транзиторни исхемички атак и један краткотрајни губитак вида на једно око који је од стране консултованог офталмолога и неуролога такође окарактерисан као последица транзиторне исхемије. Аутори који су налазили неуролошке компликације у својим студијама су углавном пријављивали јатрогене повреде исхијадичног нерва (206). Као разлог наводе да су се ова оштећења јављала при операцијама тешко оштећених кукова где је било захтевно репонирати кук након ресторације центра ротације и то је највероватније довело да истезања нерва.

У групи оперисаних у два акта је забележена и једна кардиолошка компликација која се манифестовала стенокардичним тегобама код пацијента. Консултован је дежурни кардиолог, кардиогени ензими су били у референтним границама као и електрокардиографски налаз, тегобе су приписане анемијском синдрому. Плућних компликација је било укупно пет и то 3 у групи пацијената оперисаних у два акта и 2 у групи пацијента оперисаних у једном акту. Сви пацијенти су имали симптоме благе респираторне депресије, консултован је дежурни пулмолог који је у свим случајевима искључио постојање емболије плућа и индиковао супортативну терапију. И *Camissa* је у својој анализи закључио да је артропластика кука често праћена респираторном депресијом (227). Он у својој студији није нашао чешће јављање депресије у билатералној процедури и верује да се овде ради заправо о различитим степенима респираторног дистрес синдрома и да треба напустити карактерисање овог стања термином масна емболија. *Kim и сар.* (257) на основу свог истраживања закључују да су промене које се дешавају код респираторне депресије последица биохемијских и/или биомеханичких промена узрокованим емболизацијом ћелијама коштане сржи. Пацијенти код којих се јавила емболизација овим ћелијама имају значајно нижу вредност сатурације артеријске крви кисеоником што даље потенцијално доводи до енцефалопатије и каскаде респираторне депресије. Са друге стране, налазе да ниво масних глобула у крви није утицао на постоперативне хемодинамске промене. Налаз аутора је да ни једна од ових промена није чешћа у групи симултаних билатералних артропластика.

И на крају, забележили смо и једну нефролошку компликацију која се огледала у повишеним лабораторијским вредностима креатинина и уреје постоперативно. Консултативни нефролог је закључио да се вероватно ради о хипоperfузији бубрега, на ординирану терапију се налази нормализују у току хоспитализације.

6. ЗАКЉУЧАК

- Резултати ове студије показују да између група пацијената оперисаних у једном или два акта није било значајне разлике у преоперативном коморбидитету класификованом по АСА скоринг систему, у годинама старости и учешћу полова. Код пацијената код којих је билатерална артропластика изведена у једном акту је статистички значајно присутнији развојни поремећај кука као индикација за интервенцију док је у групи пацијената оперисаних у два акта статистички значајно чешћа индикација за операцију била примарна коксартроза.
- Између групе пацијената код којих је учињена билатерална артропластика кукова у једном акту и групе код којих је учињена билатерална артропластика кукова у два акта није нађена статистички значајна разлика у постоперативном 30-дневном морталитету, броју и врсти постоперативних компликација. Није било могуће повезати врсту и број компликација са пацијент зависним факторима (коморбидитет, индекс телесне масе, животна доб, пол). Статистички значајно већи број билатералних операција у једном акту су извели хирурзи са великим годишњим волуменом операција.
- Није нађена корелација учесталости јављања компликација са групама АСА скоринг система вредности од 1-3 у које је груписан највећи број пацијената. Због малог броја пацијената који припадају АСА 4 групи није могуће донети квалитетне закључке о безбедности извођења процедуре.
- Утврђено је да пацијенти у СБТКА групи имају статистички значајно мањи број дана укупне хоспитализације, хоспиталних дана постоперативно као и број дана у јединици хируршке интензивне неге у односу на ТАКДА групу. Такође је и број консултативних прегледа преоперативно и постоперативно као и број постоперативно интрахоспитално спроведених физикалних терапија статистички значајно мањи у СБТКА групи.
- Није нађена статистички значајна разлика између СБТКА и ТАКДА групе пацијената у броју јединица трансфузије коју су примили али су пацијенти у СБТКА групи добили статистички значајно већу количину крви. Поређењем података из ове студије са подацима у савременој литератури из ове области показало је да смо у обе групе пацијената знатно чешће примењивали алогене трансфузије. Налази студије и поређење са тренутним стандардима елективне ортопедске хирургије указују на потребу увођења савремених протокола периоперативног управљања крвним производима. Потребно је увести стриктне критеријуме надокнаде крви и савремене фармацеутске агенсе чији су позитивни ефекти на смањење алогених трансфузија доказани. Овим би се постигло знатно смањење ризика за пацијента од јављања компликација везаних за трансфузију крвих продуката а несумњиво и значајан финансијски ефекат.

- При планирању и селекцији пацијената је важно постићи баланс између медицинско-економске ефикасности билатералне артропластике кукова у једном акту и безбедности пацијента. Обзиром да се најчешће ради о пацијентима код којих је присутан коморбидитет потребно је стандардизовати периоперативне протоколе за селекцију и праћење пацијената. Сматрам да је АСА скоринг систем добар алат који можемо користити за ову намену. Оно што се наводи као његова мана (да је субјективан и не узима у обзир животну доб пацијента) бих навео чак као предност јер нам та чињеница омогућава потпуно индивидуални приступ сваком пацијенту понаособ, избегавајући сагледавање пацијената схематски. Есенцијалан је мултидисциплинарни приступ у сагледавању пацијента па у складу са тим препоручујем извођење процедуре у установама где је исти могуће обезбедити како у преоперативном сагледавању пацијената тако и у постоперативном току.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. 3rd ed. Elsevier limited. 2003
2. Allen K, Golightly Y. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(3): 276-283.
3. Chitnavis J, Sinsheimer JS, Suchard MA, Clipsham K, Carr AJ. End-stage coxarthrosis and gonarthrosis: aetiology, clinical patterns and radiological features of idiopathic osteoarthritis. *Rheumatology* 2000;39:612-9.
4. Altman RD (1995) The classification of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 43:42-43
5. Mitchell NS, Cruess RL. Classification of osteoarthritis degenerative arthritis. *Can Med Assoc J* 1977;117:763.
6. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. Springer Science Business media, LLC, New York, USA, 2008.
7. Du H, Chen SL, Bao CD, Wang XD, Lu Y, Gu YY, et al. Prevalence and risk factors of knee osteoarthritis in Huang-Pu District, Shanghai, China. *Rheumatol Int.* 2005;25:585-90.
8. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:227.
9. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:6316.
10. Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1996;156(18):2073-80.
11. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1990;33(4):525-32.
12. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003;70:257-62.

13. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1867-73.
14. van Meurs JB, Uitterlinden AG. Osteoarthritis year 2012 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:1470-6.
15. Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med.* 2005;7:1-12.
16. Felson DT, Nevitt MC. Epidemiologic studies for osteoarthritis: new versus conventional study design approaches. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30:783-97.
17. Petersson IF, Jacobsson LT. Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:741-60.
18. Liu B, Balkwill A, Banks E, Cooper C, Green J, Beral V. Relationship of height, weight and body mass index to the risk of hip and knee replacements in middle-aged woman. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 861-7.
19. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1343-55.
20. Cooper C, Snow S, McAlindon TE, Kellingray S, Stuart B, Coggon D, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:995-1000.
21. Cooper C, McAlindon T, Snow S, Vines K, Young P, Kirwan J, et al. Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease. *J Rheumatol.* 1994;21:307-13.
22. van der Kraan PM. Osteoarthritis year 2012 in review: biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:1447-50.
23. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:407-22.
24. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, Cicuttini FM. Obesity and knee osteoarthritis: new insights provided by body composition studies. *Obesity.* 2008;16:232-40.
25. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:3-25.
26. Juhakoski R, Heliovaara M, Impivaara O, Kroger H, Knekt P, Lauren H, et al. Risk factors for the development of hip osteoarthritis: a population based prospective study. *Rheumatology.* 2009;48:83-7.
27. Rossignol M, Leclerc A, Hilliquin P, Allaert FA, Rozenberg S, Valat JP, et al. Primary osteoarthritis and occupations: a national cross sectional survey of 10 412 symptomatic patients. *Occup Environ Med.* 2003;60:882-6.
28. Nuki G. Osteoarthritis: a problem of joint failure. *Z Rheumatol* 2009; 58:142–147.

29. Lane NE, Oehlert JW, Bloch DA, Fries JF (1998). The relationship of running to osteoarthritis of the knee and hip and bone mineral density of the lumbar spine: a 9 year longitudinal study. *J Rheumatol* 25 (2): 334-41
30. Tveit M, Rosengren BE, Nilsson JÅ, Karlsson MK (2012). Former male elite athletes have higher prevalence of osteoarthritis and arthroplasty in the hip and knee than expected. *Am J Sports Med* 40 (3): 527-33.
31. Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Bernsen RM, Verhaar JA, Koes BW (2003). Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum* 15; 49 (2): 228-36.
32. Tepper S, Hochberg MC (1993). Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol* 15; 137 (10): 1081-8.
33. Lau EC, Cooper C, Lam D, Chan VN, Tsang KK, Sham A (2000). Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: obesity, joint injury, and occupational activities. *Am J Epidemiol* 1; 152 (9): 855-62.
34. Cooper C, Inskip H, Croft P, Campbell L, Smith G, McLaren M, Coggon D (1998). Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* 15; 147 (6): 516-22.
35. Harris WH (1986). Etiology of osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 213: 20-33.
36. Lane NE, Lin P, Christiansen L, Gore LR, Williams EN, Hochberg MC, Nevitt MC (2000). Association of mild acetabular dysplasia with an increased risk of incident hip osteoarthritis in elderly white women: the study of osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum* 43 (2): 400-4.
37. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Soballe K, Gebuhr P, Lund B (2004). The relationship of hip joint space to self reported hip pain: A survey of 4151 subjects of the Copenhagen City Heart Study. The Osteoarthritis Substudy. *Osteoarthritis Cartilage* 12 (9): 692-7.
38. Xu L, Nevitt MC, Zhang Y, Yu W, Alibadi P, Felson DT. [High prevalence of knee, but not hip or hand osteoarthritis in Beijing elders: comparison with data of Caucasian in United States]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83:1206-1209.
39. Hoaglund FT, Steinbach LS. Primary osteoarthritis of the hip: etiology and epidemiology. *J Am Acad Orthop Surg*. 2001;9:320-327.
40. Nakamura S, Ninomiya S, Nakamura T. Primary osteoarthritis of the hip in Japan. *Clin Orthop* 1989; 241: 190-6.
41. Solomon L, Beighton P, Lawrence J S. Rheumatic disorders in the South African Negro. II. Osteoarthritis. *South Afr MedJ* 1975; 49: 1737-40.

42. Stewart A, Black AJ. Bone mineral density in osteoarthritis. *Current Opinions Rheumatology* 2000; 12: 464- 467.
43. Huang K, Wu LD (2008) Aggrecanase and aggrecan degradation in osteoarthritis: a review. *J Int Med Res* 36: 1149-1160.
44. Roelofs AJ, Rocke JP, De Bari C (2013) Cell-based approaches to joint surface repair: a research perspective. *Osteoarthritis Cartilage* 21: 892-900.
45. Ruettinger A, Schueler S, Mollenhauer JA, Wiederanders B (2008) Cathepsins B, K, and L are regulated by a defined collagen type II peptide via activation of classical protein kinase C and p38 MAP kinase in articular chondrocytes. *J Biol Chem* 283: 1043-1051.
46. Buckwalter JA (1995). Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: experimental studies. *J Rheumatol Suppl* 43 (2): 13-5.
47. Arokoski JP, Jurvelin JS, Väättäinen U, Helminen HJ (2000). Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. *Scand J Med Sci Sports* 10 (4): 186-98.
48. Goldring MB, Goldring SR (2007). Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213 (3): 626-34.
49. Nuki G, Salter D (2007). The impact of mechanical stress on the pathophysiology of osteoarthritis. In: Sharma L, Berenbaum F, editors. *Osteoarthritis: A Companion to Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, pages 33-52.
50. Mnakin HI, Brandt KD: Pathophysiology of Osteoarthritis. In Ruddy: *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 2001, p. 1391.
51. Radin EL, Rose RM (1986). Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 213 (10): 34-40.
52. Rasch A, Bystrom AH, Dalen N, Berg HE (2007). Reduced muscle radiological density, cross-sectional area, and strength of major hip and knee muscles in 22 patients with hip osteoarthritis. *Acta Orthop* 78 (4): 505-10.
53. Grimaldi A, Richardson C, Durbridge G, Donnelly W, Darnell R, Hides J (2009). The association between degenerative hip joint pathology and size of the gluteus maximus and tensor fascia lata muscles. *Man Ther* 14 (6): 611-7.
54. Amaro A, Amado F, Duarte JA, Appell HJ (2007). Gluteus medius muscle atrophy is related to contralateral and ipsilateral hip joint osteoarthrosis. *Int J Sport Med* 28 (12): 1035-9.

55. Hurley MV (1999). The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 25 (2): 283-98.
56. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandeborne K, Snyder-Mackler L (2005). Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am* 87 (5): 1047-53.
57. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905–1915.
58. Van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RAB, et al. The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2432–2439.
59. American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. *J Am Geriatric Soc* 1998;46:635–651.
60. Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Non-Steroidal AntiInflammatory Drug Guideline Development Group. North of England Evidence Based Guideline Development Project: summary guideline for non-steroidal antiinflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998;317:526–30.
61. Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, Jhangri GS, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2278-2287.
62. Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:163-170.
63. Robinson P, Keenan AM, Conaghan PG. Clinical effectiveness and dose response of image-guided intra-articular corticosteroid injection for hip osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:285-291
64. McAlindon T. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:789-801.
65. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med.* 2004;117:643-649.

66. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *Jama*. 2000;283:1469-1475.
67. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146:580-590.
68. Conrozier T, Bertin P, Bailleul F, et al. Clinical response to intra-articular injections of hylan G-F 20 in symptomatic hip osteoarthritis: the OMERACTOARSI criteria applied to the results of a pilot study. *Joint Bone Spine*. 2006;73:705709.
69. Conrozier T, Vignon E. Is there evidence to support the inclusion of viscosupplementation in the treatment paradigm for patients with hip osteoarthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:711-716.
70. Dagenais S. Intra-articular hyaluronic acid (viscosupplementation) for hip osteoarthritis. *Issues Emerg Health Technol*. 2007;1-4.
71. van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:815-823.
72. van den Bekerom MP, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:275-280.
73. Schramm M, Hohmann D, Radespiel-Troger M, Pitto RP. Treatment of the dysplastic acetabulum with Wagner spherical osteotomy: a study of patients followed for a minimum of twenty years. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85A:808–14.
74. Steppacher SD, Tannast M, Ganz R, Siebenrock KA. Mean 20-year followup of Bernese periacetabular osteotomy. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1633–44.
75. Mont MA, Ragland PS, Etienne G, Seyler TM, Schmalzried TP (August 2006). "Hip resurfacing arthroplasty". *J Am Acad Orthop Surg*. 14 (8): 454–63.
76. Amstutz HC, Campbell PA, Le Duff MJ. Fracture of the neck of the femur after surface arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86-A:1874-7.
77. "Concerns about Metal-on-Metal Hip Implants". Food and Drug Administration. 17 January 2013. Retrieved 15 March 2013.
78. Stephen Richard Knight, Randeep Aujla, Satya Prasad Biswas. Total Hip Arthroplasty – over 100 years of operative history. *Orthopedic Reviews* 2011; volume 3:e16.

79. Ethgen O, Bruyene O, Richey F, Darddeny C, Reginster JY. Health- related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86: 963-74.
80. Rang M. *Anthology of orthopaedics*. Edinburgh/London/New York: Churchill Livingstone;1966.
81. Smith-Petersen MN. The classic: evolution of mould arthroplasty of the hip joint. *J Bone Joint Surg* 1948;30B:L59.
82. Charnley J. Arthroplasty of the hip: a new operation. *Lancet* 1961;1:1129-32
83. Charnley J. Surgery of the hip-joint: present and future developments. *Br Med J* 1960; 1: 821-6.
84. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84A :171-7.
85. Ali Abdulkarim, Prasad Ellanti, Nicola Motterlini, Tom Fahey, John M. O'Byrne. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthopedic Reviews* 2013; volume 5:e8
86. William H Harris (1994) Osteolysis and particle disease in hip replacement: A review, *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 65:1, 113-123
87. Draenert K, Draenert Y, Garde U, Ulrich Ch. *Manual of cementing technique*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1999
88. Miller DM. Review of Orthopaedics (Fourth Edition), In Chapter on Adult Reconstruction, Pages 266-308, Saunders 2004.
89. Murray, D.W. and Rushton, N.: Macrophages stimulate bone resorption when they phagocytose particles. *J. Bone Joint Surg.* 7213:988, 1990. 9
90. Chiba, J., Maloney, W., Horikoshi, M., McIntyre, L., Rubash, H.: Biochemical and morphological analyses of activated human macrophages and fibroblasts by human Polyethylene particles. *Trans. of 39th Ann. Meet. of Orthop. Res. Soc., San Francisco*, 1993.
91. Goodman SB, Huie P, Song Y, et al. Cellular profile and cytokine production at prosthetic interfaces. *J Bone Joint Surg.* 1998; 80B: 531-9.

92. Lind M, Trindade M, Nakashima Y, et al. Chemotaxis and activation of particle challenged human monocytes in response to monocyte migration inhibiting factor and C–C chemokines. *J Biomed Mat Res.* 1999; 48(3): 246-50.
93. Schmalzried T P, Kwong L M, Jasty M, Sedlacek R C, Haire T C, O Connor D O, Bragdon C R, Kabo J M, Malcolm A J, Harris W H. The mechanism of loosening of cemented acetabular components in total hip arthroplasty. Analysis of specimens retrieved at autopsy. *Clin Orthop* 1902b; 274: 60-78
94. Sandiford NA, Alao U, Skinner JA, Samsani SR. Hip arthroplasty, recent advances in hip and knee arthroplasty. In: Fokter Samo, ed. 2012. ISBN 978-953-307-841-0. InTech,
95. Green TR, Fisher J, Stone M, Wroblewski BM, Ingham E. Polyethylene particles of a ‘critical size’ are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomaterials.* 1998;19:2297-2302.
96. Dumbleton JH, Manley MT, Edidin AA. A literature review of the association between wear rate and osteolysis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2002;17:649.
97. Kurtz SM. *The UHMWPE Handbook.* San Diego: Elsevier; 2004.
98. Dorr LD, Wan Z, Shahrardar C, et al. Clinical performance of a Durasul highly cross-linked polyethylene acetabular liner for total hip arthroplasty at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1816
99. Dumbleton JH, D’Antonio JA, Manley MT, et al. The basis for a second generation highly crosslinked UHMWPE. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;453:265.
100. Manley MT, Sutton K. Bearings of the future for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2008;23(suppl 7):47e51.
101. Harris WH. Highly cross-linked, electron-beam-irradiated, melted polyethylene: some pros. *Clin Orthop.* 2004; 429: 63-7.
102. Gordon AC, D’Lima DD, Colwell CW. Highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006; 14(9): 511-23.
103. Looney RJ, Boyd A, Totterman S, et al. Volumetric computerized tomography as a measurement of periprosthetic acetabular osteolysis and its correlation with wear. *Arthritis Res.* 2004; 1: 59-63

104. Goodman SB, Trindade M, Ma T, et al. Pharmacologic modulation of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop*. 2005; 430: 39-45.
105. Horowitz SM, Algan SA, Purdon MA. Pharmacologic inhibition of particulate-induced bone resorption. *J Biomed Mater Res*. 1996; 31: 91-6.
106. Huk OL, Zukor DJ, Antoniou, et al. Effect of pamidronate on the stimulation of macrophage TNF-alpha release by ultrahighmolecular-weight polyethylene particles: a role for apoptosis. *J OrthopRes*. 2003; 21: 81-7.
107. Thadani PJ, Waxman B, Sladek E, et al. Inhibition of particulate debris-induced osteolysis by alendronate in a rat model. *Orthopedics*. 2002; 25: 59-63.
108. Goodman SB, Chin RC, Chiou SS, et al. Suppression of prostaglandin E2 synthesis in the membrane surrounding particulate polymethylmethacrylate in the rabbit tibia. *Clin Orthop*. 1991; 271: 300-4.
109. Zhang X, Morham SG, Langenbach R, et al. Evidence for a direct role of cyclo-oxygenase 2 in implant wear debris-induced osteolysis. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 660-70
110. Goodman SB, Song Y, Chun L, et al. Effects of TGF beta on bone ingrowth in the presence of polyethylene particles. *J Bone Joint Surg*. 1999; 81B: 1069-75 .
111. Goodman SB, Song Y, Yoo JY, et al. Local infusion of FGF-2 enhances bone ingrowth in rabbit chambers in the presence of polyethylene particles. *J Biomed Mat Res*. 2003; 65A: 454-61 .
112. McKee GK, Watson-Farrar J. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *J Bone Joint Surg Br* 1966;48: 245-59.
113. Kawamoto K, Hasegawa Y, Iwase T, Iwasada S, Kanamono T, Iwata H. Failed cementless total hip arthroplasty for osteoarthritis due to hip dysplasia: a minimum five-year follow-up study. *Bull Hosp Joint Dis* 1998;57:130-5.
114. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand*. 1981;52:155-70.
115. Haddad RJ Jr, Cook SD, Thomas KA. Biological fixation of porous-coated implants. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69:1459-66.

116. Bourne RB, Rorabeck CH, Burkart BC, Kirk PG. Ingrowth surfaces. Plasma spray coating to titanium alloy hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 298:37-46
117. Hacking SA, Bobyn JD, Tanzer M, Krygier JJ. The osseous response to corundum blasted implant surfaces in a canine hip model. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;364: 240-53.
118. Nakashima Y, Hayashi K, Inadome T, Uenoyama K, Hara T, Kanemaru T, Sugioka Y, Noda I. Hydroxyapatite-coating on titanium arc sprayed titanium implants. *J Biomed Mater Res.* 1997;35:287-98.
119. N. Passuti, "New concepts in bone substitution," in *European Instructional Course Lectures*, P.Fulford, F.Horan, and R.P.Jakob, Eds., vol. 4, The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, London, UK, 1999.
120. Camazzola D, Hammond T, Gandhi R, Davey JR. A randomized trial of hydroxyapatite-coated femoral stems in total hip arthroplasty: a 13-year follow-up. *J Arthroplasty.* 2009;24:33-7.
121. Søballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen H, Pedersen CM, Bunger C (1990) Hydroxyapatite coating enhances fixation of porous coated implants. A comparison in dogs between press-fit and noninterference fit. *Acta Orthop Scand* 61:299.
122. Søballe K, Hansen ES, Rasmussen H, Jorgensen PH, Bunger C (1992) Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions. *J Orthop Res* 10:285.
123. Singh, R., and Dahotre, N. B., Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2007. 18(5):725-751.
124. Ramsden, J. J, Allen D. M, Stephenson D. J, Alcock J. R, Fuller, G. N., Goch, G. D. The Design and Manufacture of Biomedical Surfaces, *CIRP Annals-Manufacturing Technology*, 2007. 56(2):687-711
125. Liu SS, Gonzalez Della Valle A, Besculides MC, Gaber LK, Memtsoudis SG. Trends in mortality, complications, and demographics for primary hip arthroplasty in the United States. *Int Orthop.* 2008 May 7.
126. Samama CM, Ravaud P, Parent F, Barre J, Mertl P, Mismetti P. Epidemiology of venous thromboembolism after lower limb arthroplasty: the FOTO study. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2360-7

127. NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery: National Collaborating Centre for Acute Care; 2007.
128. Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. The John Charnley Award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Oct(319):16-27.
129. McNally MA, Mollan RA. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Jul;75(4):640-4.
130. NICE. Venous thromboembolism, reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: National Clinical Guideline Centre; 2010.
131. Pulido L, Parvizi J, Macgibeny M, Sharkey PF, Purtill JJ, Rothman RH, et al. In hospital complications after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2008 Sep;23(6 Suppl 1):139-45.
132. Wenda K, Degreif J, Runkel M, Ritter G. Pathogenesis and prophylaxis of circulatory reactions during total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1993;112(6):260-5
133. Stulberg BN, Della Valle AG. What are the guidelines for the surgical and nonsurgical treatment of periprosthetic osteolysis? *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16 Suppl 1:S20-5
134. Charnley J. A Clean-Air Operating Enclosure. *Br J Surg.* 1964 Mar;51:202-5.
135. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *Journal of Arthroplasty.* 2008;23(7):984-91
136. Peel TN, Dowsey MM, Buising KL, Liew D, Choong PF. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Feb;19(2):181-6
137. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: Case-control study. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1247–54.
138. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: A 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:943–8.
139. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011;26:104–8.
140. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: A multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:142–9.
141. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: Risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1397–404.
142. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(16):1645-54.
143. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR & Emori TG (1992) CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 606-608.
144. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358:135–8.
145. Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8:881–90.

146. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998;280:295–8
147. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* 1999;284: 1318–22.
148. Peel TN, Buising KL, Choong PF. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Dec;25(6):670-6.
149. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari E, Bauer T, Springer B, Della Valle C, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2011;469(11):2992-4
150. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, Rothman RH, Gluckman SJ, Maslack MM, et al. Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty.* 1991 Sep;6(3):237-44.
151. Kraemer WJ, Saplys R, Waddell JP, Morton J. Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993 Dec; 8(6):611-6.
152. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 May; 81(5):672-83.
153. Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection > a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(11): 1403-9.
154. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *Journal of Clinical Microbiology* 1998;36(10):2932-9.
155. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(10): 1434-45.
156. JL Del Pozo, R Patel. Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20; 361(8): 787–794.
157. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection* 2004;32:222–8.
158. Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clinical orthopaedics and related research.* 2011;469(11):3043–8. Epub 2011/05/10.
159. Gardner J, Gioe TJ, Tatman P. Can this prosthesis be saved?: implant salvage attempts in infected primary TKA. *Clinical orthopaedics and related research.* 2011; 469(4):970–6. Epub 2010/06/15.
160. Choi HR, von Knoch F, Zurakowski D, et al. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clinical orthopaedics and related research.* 2011; 469(4):961–9. Epub 2010/11/17.
161. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *ForeignBody Infection (FBI) Study Group. JAMA* 1998;279:1537–41
162. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with ‘DAIR’ (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2009; 63(6):1264–71.

163. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clinical orthopaedics and related research*. 2007;461:48–53.
164. Parvizi J, Gehrke T, Lombardi A et al. One stage versus two stage exchange. *J Orthop Res* 2014;32:S141
165. De Man FH, Sendi P, Zimmerli W, et al. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop* 2011;82:27.
166. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:124.
167. Insall JN, Thompson FM & Brause BD (1983) Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 65(8): 1087-1098.
168. Senthil S, Munro JT & Pitto RP (2011) Infection in total hip replacement: meta-analysis. *Int Orthop* 35(2): 253-260.
169. Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, Lehto MUK, Lumio J, Kontinen YT & Moilanen T (2010) Incidence of prosthetic joint infections after primary knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 25(1): 87-92.
170. Sanchez-Sotelo J, Berry DJ, Hanssen AD, Cabanela ME. Midterm to long-term followup of staged reimplantation for infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467(1):219–24.
171. Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus NV, et al. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22(1):72–8.
172. Joseph J, Raman R, Macdonald DA. Time interval between first and second stage revision hip arthroplasty for infection, the effect on outcome. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85B:58.
173. Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, et al. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clinical orthopaedics and related research*. 2011; 469(4):1009–15.
174. Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004; 10(9):831–7.

175. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56(5):2386–91.

176. Skutek M, Bourne RB, MacDonald SJ. (i) International epidemiology of revision THR. *Current Orthopaedics*. 2006;20(3):157-61.

177. Patel PD, Potts A, Froimson MI. The dislocating hip arthroplasty: prevention and treatment. *J Arthroplasty*. 2007 Jun;22(4 Suppl 1):86-90.

178. Sanchez-Sotelo J, Berry DJ. Epidemiology of instability after total hip replacement. *Orthop Clin North Am*. 2001 Oct;32(4):543-52, vii.

179. Soong M, Rubash HE, Macaulay W. Dislocation after total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004 Sep-Oct;12(5):314-21.

180. Lee BP, Berry DJ, Harmsen WS, Sim FH. Total hip arthroplasty for the treatment of an acute fracture of the femoral neck: long-term results. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Jan;80(1):70-5.

181. Goldstein WM, Gleason TF, Kopplin M, Branson JJ. Prevalence of dislocation after total hip arthroplasty through a posterolateral approach with partial capsulotomy and capsulorrhaphy. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 2(Pt 1):2-7.

182. White RE, Jr., Forness TJ, Allman JK, Junick DW. Effect of posterior capsular repair on early dislocation in primary total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Dec(393):163-7.

183. Conroy JL, Whitehouse SL, Graves SE, Pratt NL, Ryan P, Crawford RW. Risk factors for revision for early dislocation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008 Sep; 23(6):867-72.

184. Schmalzried TP, Noordin S, Amstutz HC. Update on nerve palsy associated with total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Nov(344):188-206.

185. Barrack RL. Neurovascular injury: avoiding catastrophe. *J Arthroplasty*. 2004 Jun; 19(4 Suppl 1):104-7.
186. Wilson JS, Miranda A, Johnson BL, Shames ML, Back MR, Bandyk DF. Vascular injuries associated with elective orthopedic procedures. *Ann Vasc Surg*. 2003 Nov;17(6): 641-4
187. Sayeed SA, Johnson AJ, Jaffe DE, Mont MA. Incidence of contralateral THA after index THA for osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Feb;470(2):535-40.
188. Lazansky M: A Study of Bilateral Low Friction Arthroplasty. Internal Publication No. 3. Appley Bridge, UK: Centre for Hip Surgery, Wrightington Hospital, September 1967.
189. Jaffe, W.L., Charnley, J. Bilateral Charnley low-friction arthroplasty as a single operative procedure: a report of fifty cases. *Bull Hosp Joint Dis*. 1971;32:198
190. Wykman, A., Olsson, E. Walking ability after total hip arthroplasty: a comparison of gait analysis in unilateral and bilateral cases. *J. Bone Joint Surg. Br*. 1992;74:53.
191. Berend ME, Ritter MA, Harty LD, et al.: Simultaneous bilateral versus unilateral total hip arthroplasty an outcome analysis. *J Arthroplasty* 2005; 20: 421–6.
192. Yoshii T, Jinno T, Morita S, Koga D, Matsubara M, Okawa A, Shinomiya K: Postoperative hip motion and functional recovery after simultaneous bilateral total hip arthroplasty for bilateral osteoarthritis. *J Orthop Sci* 2009; 14: 161–6.
193. Alfaro-Adrián J, Bayona F, Rech JA, Murray W: One- or two-stage bilateral total hip replacement. *J Arthroplasty* 1999; 14: 439–45.
194. Parvizi J, Tarity TD, Ednan Sheikh E, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH: Bilateral Total Hip Arthroplasty. One-stage versus Two stage Procedures *Clinical Orthopaedics and related research* 2006; 453: 137–41.
195. Reuben JD, Meyers SJ, Cox DD, et al.: Cost comparison between bilateral simultaneous, staged, and unilateral total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 1998; 13: 172.
196. Bhan S, Pankaj A, Malhotra R: One- or two-stage bilateral total hip arthroplasty: a prospective, randomised, controlled study in an Asian population. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88-B: 298–303.
197. Tsiridis E, Pavlou G, Charity J, Tsiridis E, Gie G, West R: The safety and efficacy of bilateral simultaneous total hip replacement an analysis of 2063 cases. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90-B: 1005–12.
198. Seol JH, Park KS, Yoon TR. Postoperative Complications and Cost-effectiveness of Simultaneous and Staged Bilateral Total Hip Arthroplasty Using a Modified Minimally Invasive Two-incision Technique. *Hip & Pelvis*. 2015;27(2):77-82.

199. Rolfson O, Digas G, Herberts P, Karrholm J, Borgstrom F et al (2014) One-Stage Bilateral Total Hip Replacement is Cost-Saving. *Orthop Muscul Syst* 3: 175.
200. C. Trojani, V-A Chaumet-Lagrange, E. Hovorka, M. Carles, P. Boileau. Simultaneous bilateral total hip arthroplasty: literature review and preliminary results *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2006 Dec; 92(8): 760–767.
201. Berend KR, Lombardi AV Jr, Adams JB. Simultaneous vs staged cementless bilateral total hip arthroplasty: perioperative risk comparison. *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6)(Suppl 2):111-5.
202. Aghayev E, Beck A, Staub L, Dietrich D, Melloh M, Orljanski W, et al. Simultaneous bilateral hip replacement reveals superior outcome and fewer complications than two-stage procedures: a prospective study including 1819 patients and 5801 follow-ups from a total joint replacement registry. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010; 11:245-255.
203. Popović Z, Rajović J, Radunović A. Total bilateral hip arthroplasty in one surgical procedure. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(10): 697–700.
204. Macaulay W, Salvati EA, Sculco TP, Pellicci PM. Single-stage bilateral total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002 May-Jun;10(3):217-21.
205. Trojani C, Ollone T, Saragaglia D, Vielpeau C, Carles M, Prudhon L. One stage bilateral total hip arthroplasty: Functional outcome and complications in 112 patients. *Orthopedics and traumatology: Surgery and research* 2012; 98(6): 120-123.
206. Lamo-Espinosa J, Troncoso S, Valenti'-Azcarate A, Diaz de Rada P, Valenti JR. Clinical and radiological short-term complications after single stage bilateral uncemented total hip arthroplasty. *Musculoskelet Surg* 2015; 99(1): 67–73.
207. Romagnoli S, Zacchetti S, Perazzo P, Verde F, Banfi G, Vigano M. Simultaneous bilateral total hip arthroplasties do not lead to higher complication or allogeneic transfusion rates compared to unilateral procedures. *Int Orthop* 2013; 37(11): 2125–2130.
208. Garland A, Rolfson O, Garellick G, Kärrholm J, Hailer N. Early postoperative mortality after simultaneous or staged bilateral primary total hip arthroplasty: an observational register study from the Swedish Hip arthroplasty register. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; 16(1): 263-272.
209. Yeager A, Ruel A, Westrich G. Are bilateral total joint arthroplasty patients at a higher risk of developing pulmonary embolism following total hip and knee surgery? *The journal of arthroplasty* 2014; 29(5): 900–902.
210. Glait S, Khatib O, Bansal A, Hochfelder J, Slover J. Comparing the incidence and clinical data for simultaneous bilateral versus unilateral total hip arthroplasty in New York State between 1990 and 2010. *J Arthroplasty* 2015; 30 (11): 1887-1891.
211. Tarity D, Herz A, Parvizi J, Rothman R. Ninety-day mortality after hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2006; 21 (6) Suppl. 2

212. Parvizi J, Pour AE, Peak L, Sharkey P, Hozack W, Rothman R. One-stage bilateral total hip arthroplasty compared with unilateral total hip arthroplasty. *The journal of arthroplasty* 2006; 21(6):Suppl. 2
213. Ritter MA, Stringer EA. Bilateral total hip arthroplasty: a single procedure. *Clin Orthop* 1980;149:185.
214. Ritter MA, Randolph JC. Bilateral total hip arthroplasty: a simultaneous procedure. *Acta Orthop Scand.* 1976;47(2):203-8.
215. Kim YH, Kwon OR, Kim JS. Is one-stage bilateral sequential total hip replacement as safe as unilateral total hip replacement?. *J Bone Joint Surg [Br]* 2009;91-B:316-20.
216. Hwang SK, Park JH, Yoon WS, Cha JH. Simultaneous Bilateral Cementless Total Hip Arthroplasty: a Minimum 17 year Follow-up Study Comparison Study with Unilateral Cementless Total Hip Arthroplasty. *Hip Pelvis* 25(1): 21-29, 2013
217. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30 491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94(10): 1330-1338.
218. Stavrakis AI et al. Bilateral Total Hip Arthroplasty has Similar Complication Rates to Unilateral Total Hip Arthroplasty, *J Arthroplasty* 2015
219. Rasouli M, Maltenfort M, Ross D, Hozack W, Mementsoudis S, Parvizi J. Perioperative morbidity and mortality following bilateral total hip arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2014; 29: 142–148
220. Larsen JO, Husted H, Mossing NB. One stage bilateral total hip arthroplasty-a simultaneous procedure in 79 patients. *Acta orthopaedica Belgica* 2000;66 (3)
221. Welters H, Jansen I, Simon JP, Devos J. One-stage bilateral total hip replacement : a retrospective study of 70 patients. *Acta Orthopaedica Belgica* 2002; 68: 3
222. Diwanji SR, Park KS, Yoon TR, Seo HY, Wie JS. Bilateral simultaneous two-incision minimally invasive total hip arthroplasty. *J Orthop Sci* 2009; 14:517–524
223. Bracy D, Wroblewski BM: Bilateral Charnley arthroplasty as a single procedure. A report on 400 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1981, 63- B(3):354-356.
224. Ritter MA, Campbell ED. Direct comparison between bilaterally implanted cemented and uncemented total hip replacements in six patients. *Clin Orthop* 1986;207:77-82.
225. Egli S, Huckell CB, Ganz R. Bilateral total hip arthroplasty: one stage versus two stage procedure. *Clin Orthop* 1996;328:108-18.
226. Lorenze M, Huo MH, Zatorski LE, Keggi KJ. A comparison of the cost effectiveness of one-stage versus two-stage bilateral total hip replacement. *Orthopaedics* 1998;21:1249-52
227. Cammisa FPOBS Jr, Salvati EA, Sculco TP, Wilson PD Jr, Ranawat CS, Pellicci PM, Inglis AE: One-stage bilateral total hip arthroplasty. A prospective study of perioperative morbidity. *Orthop Clin North Am* 1988, 19(3):657-668
228. Schäfer M, Elke R, Young JR, Gancs P, Kindler CH. Safety of one-stage bilateral hip and knee arthroplasties under regional anesthesia and routine anesthetic monitoring. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005;87-B:1134-9.
229. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2: 281–84
230. New Classification of Physical Status. *Anesthesiology* 1963; 24: 111
231. MacWilliam CH, Yood MU, Verner JJ, McCarthy BD, Ward RE. Patient-related risk factors that predict poor outcome after total hip replacement. *Health Serv Res.* 1996;31:623-38.
232. March LM, Cross MJ, Lapsley H, Brnabic AJ, Tribe KL, Bachmeier CJ, Courtenay BG, Brooks PM. Outcomes after hip or knee replacement surgery for osteoarthritis. A prospective cohort study comparing patients' quality of life before and after surgery with age-related population norms. *Med J Aust.* 1999;171:235-8.

233. Fitzgerald JD, Orav EJ, Lee TH, Marcantonio ER, Poss R, Goldman L, Mangione CM. Patient quality of life during the 12 months following joint replacement surgery. *Arthritis Care Res.* 2004;51:100-9.
234. Barrett J et al (2005) Survival following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 87:1965–1971
235. Bjorgul K, Novicoff WM, Saleh KJ. Evaluating comorbidities in total hip and knee arthroplasty: available instruments. *J Orthop Traumatol.* 2010;11:203-9.
236. Gijzen R et al (2001) Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 54:661–674
237. Rius C, P´erez G, Martí´nez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, Fern´andez E. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:403-8.
238. Lalmohamed A, Vestergaard P, Klop C, et al. Timing of acute myocardial infarction hospitalization. Appropriate selection of patients for performing in patients undergoing total hip or knee replacement: a nationwide cohort study. *Arch Intern Med* 2012;172(16):1229
239. Weinstein MA, Keggi JM, Zatorski LE, Keggi KJ: One-stage bilateral total hip arthroplasty in patients > or = 75 years. *Orthopedics* 2002; 25: 153–6
240. D J Cullen, G Apolone, S Greenfield, E Guadagnoli, and P Cleary ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures. *Ann Surg.* 1994 Jul; 220(1): 3–9.
241. Iturbe T, Cornudella R, de Miguel R, et al. Hypercoagulability state in hip and knee surgery: influence of ABO antigenic system and allogeneic transfusion. *Trasfus Sci,* 1999;20(1):17–20.
242. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996;101(3):299.
243. Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 1991;31(3):212.
244. Perazzo P, Viganò M, de Girolamo L, Verde F, Vinci A, Banfi G, Romagnoli S (2013) Blood management and transfusion strategies in 600 patients undergoing total joint arthroplasty: an analysis of pre-operative autologous blood donation. *Blood Transfus* 7:1–7. doi:10.2450/2013.0197-12
245. Diwanji SR¹, Park KS, Yoon TR, Seo HY, Wie JS. Bilateral simultaneous two-incision minimally invasive total hip arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):517-24. doi: 10.1007/s00776-009-1358-3. Epub 2009 Oct 3.
246. Bierbaum B, Callaghan J, Galante J, et al. Analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:2-10.
247. Nadia Rosencher, Hans E.M. Kerckamp, G. Macheras, L.M. Munuera, G. Menichella, David M. Barton, Saskia Cremers, and Ivo L. Abraham. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *TRANSFUSION* 2003;43:459-469.

248. Martinez V, Monsaingeon-Lion A, Cherif K, Judet T, Chauvin M, Fletcher D. Transfusion strategy for primary knee and hip arthroplasty: impact of an algorithm to lower transfusion rates and hospital costs. *Br J Anaesth*. 2007;99:794–800
249. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM (2011) Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 93(1):39–46
250. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;14(4):CD001888
251. Boralessa H, Goldhill DR, Tucker K, Mortimer AJ, Grant-Casey J. National comparative audit of blood use in elective primary unilateral total hip replacement surgery in the UK. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91:599–605
252. Singh JA, Kundukulam J, Riddle DL, Strand V, Tugwell P. Early postoperative mortality following joint arthroplasty: a systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38:1507–13
253. Parvizi J, Holiday AD, Ereth MH, et al. The Frank Stinchfield Award. Sudden death during primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1999;369:39
254. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(3):294–303. Jan 18
255. Alejandro Gonzalez Della Valle, MD, William L. Walter, FRACS, Margaret G.E. Peterson, PhD, Paul M. Pellicci, MD, Thomas P. Sculco, MD, and Eduardo A. Salvati, MD. The Prevalence of Infection in Bilateral Total Hip Arthroplasty A Comparison of Single-Stage 565 Bilateral Procedures Performed with 1 or 2 Sets of Instruments. *Journal of Arthroplasty* Vol. 21 No. 2 2006
256. Salvati EA, Hughes P, Lachiewicz P. Bilateral total hip replacement arthroplasty in one stage. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:640.
257. Yong Hoo K, Oh S, Kim J. Prevalence of fat embolism following bilateral simultaneous and unilateral total hip arthroplasty performed with or without cement: a prospective, randomized clinical study. *JBJS* 2002, vol 84, issue 8, 1372-1379