

**VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA**  
**KLINIKA ZA ORTOPEDSKU HIRURGIJU I TRAUMATOLOGIJU**



**Potpukovnik Asistent Mr sc med Srđan Starčević, ortopedski hirurg**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**Značaj faktora rizika za nastanak infekcije operativnog  
mesta nakon ugradnje endoproteze kuka primenom metoda  
parcijalne i totalne artroplastike**

**Mentor:**

**Prof. Dr sc med Zoran Popović,  
ortopedski hirurg**

**BEOGRAD 2015.**

# SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1	Koksartroza .....	1
1.2.	Operativno lečenje koksartroze .....	5
1.3.	Osteoporoza i prelom vrata butne kosti.....	7
1.4.	Operativno lečenje dislociranih preloma vrata butne kosti .....	13
1.5.	Infekcija operativnog mesta (IOM) kao komplikacija parcijalne i totalne artroplastike kuka ...	14
1.6.	Faktori rizika za nastanak infekcije operativnog mesta nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka .....	23
2.	HIPOTEZA .....	30
3.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	31
4.	ISPITANICI I METODE.....	32
4.1.	Ispitanici .....	32
4.2.	Metode.....	34
4.3.	Značaj istraživanja.....	35
5.	REZULTATI.....	36
5.1.	Karakteristike ispitanika .....	36
5.2.	Karakteristike procedura u toku hospitalizacije i karakteristike operativnih procedura .....	39
5.3.	Prospektivna kohortna studija na ispitanicima sa totalnom artroplastikom kuka.....	40
5.4.	Prospektivna kohortna studija na ispitanicima sa parcijalnom artroplastikom kuka.....	45
5.5.	Preoperativne infekcije.....	48
5.6.	Učestalost, tipovi i vremenska distribucija infekcija operativnog mesta .....	49
5.7.	Uzročnici infekcija operativnog mesta .....	51
6.	DISKUSIJA .....	54
6.1.	Karakteristike ispitanika u odnosu na metodu operativnog lečenja .....	54
6.1.1.	Prosečna životna starost ispitanika.....	54
6.1.2.	Zastupljenost prema polu .....	55
6.1.3.	Indeks telesne mase (Body mass index-BMI).....	56
6.1.4.	Diabetes mellitus (DM).....	56
6.1.5.	Reumatoidni artritis (RA) .....	59
6.1.6.	Uticaj pušenja duvana .....	60
6.1.7.	American Society of Anesthesiologists score.....	61
6.2.	Učestalost i uzročnici infekcija operativnog mesta i primena antibiotika.....	63
6.2.1.	Učestalost infekcija operativnog mesta.....	63

6.2.2. Uzročnici infekcije operativnog mesta.....	65
6.2.3. Primena antibiotika u terapiji i profilaksi IOM.....	68
6.3. Uticaj faktora rizika na učestalost infekcija operativnog mesta kod ispitanika lečenih metodama totalne i parcijalne artroplastike kuka.....	71
6.3.1. Preoperativne infekcije kao faktor rizika .....	71
6.3.2. Faktori rizika u vezi sa ispitanicima.....	73
6.3.3. Faktori rizika u vezi sa procedurama u toku hospitalizacije .....	86
6.3.4. Faktori rizika u vezi sa karakteristikama operativne procedure.....	88
6.3.5. Uticaj NNIS rizika na učestalost nastanka IOM nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka.....	92
6. ZAKLJUČCI.....	96
7. LITERATURA.....	97



# 1. UVOD

## 1.1 Koksartroza

Degenerativno oboljenje kuka (koksartroza) dovodi do degenerativnih promena zgloba - osteoartroze u okviru generalizovane osteoartroze ili kao izolovan proces osteoartroze kuka [1]. Koksartroza (Slika 1) je jedno od četiri najčešća reumatična oboljenja [2].



**Slika 1. Koksartroza na AP radiografiji**

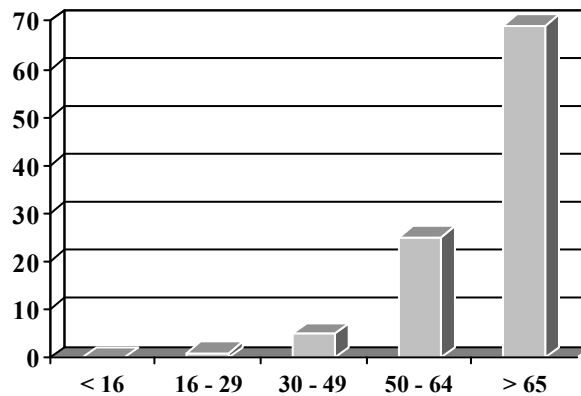
Koksartroza je sporoprogresivna bolest. Karakterišu je bolovi i krepitacije u kuku koji se ispoljavaju pri pokretima, smanjenje amplitude pokreta u zglobu - kontraktura i nestabilnost kuka. Nema sistemskih simptoma, a upala zgloba je retka i blagog intenziteta.

Etiologija tj. uzroci nastanka koksartroze su i danas nedovoljno poznati. Još uvek postoji podela na primarne i sekundarne koksartroze, koje su znatno češće.

Poznato je da postoje nekoliko tzv. faktora rizika koji doprinose razvoju koksartroze a među njima su najvažniji [1]:

- starenje
- gojaznost
- poremećaji kongruencije zgloba
- genetska predispozicija
- sistemska oboljenja
- oštećenja zgloba usled povrede (posttraumatske artroze)

Starenjem, hrskavice u zglobovima postaju podložnije degenerativnim procesima. Istraživanja pokazuju da do 50-te godine života oko 5% populacije boluje od koksartroze, od 50-te do 65-te godine oko 25%, a posle 70-te godine oko 70% (grafikon 1) [1].

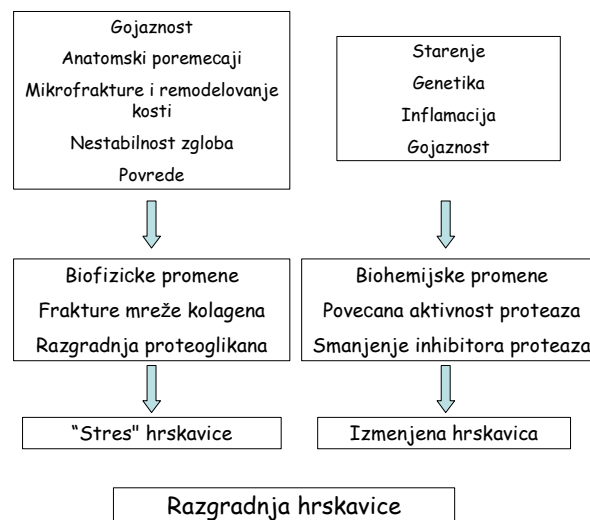


**Grafikon 1. Učestalost koksartroze u opštoj populaciji prema životnoj dobi [2]**

Gojaznost je drugi faktor od značaja za ispoljavanje koksartroze. U pogledu efekata gojaznosti na patogenezu koksartroze postoje dve teorije: biomehanička i metabolička hipoteza [3]. Prema biomehaničkoj hipotezi gojaznost delovanjem preteranog mehaničkog opterećenja doprinosi razvoju koksartroze, a prema metaboličkoj hipotezi od važnosti su degradacioni uticaj insulinske rezistencije kod gojaznih na anaboličke efekte insulina i IGF-1 na hondrocite i uticaj leptina i adiponektina iz masnog tkiva na razgradnju hondrocita.

Uticaj genetske predispozicije na razvoj koksartroze je dosta proučavan i pokazano je da je koksartroza bolest sa snažnom genetskom predispozicijom koja nije do kraja ispitana [4]. U ispitivanju uticaja genetske predispozicije obično se koriste ispitivanja varijacija tzv. gena kandidata, njihovih mutacija i polimorfizma i ispitivanja na blizancima i porodičnim studijama. Dosadašnja saznanja ukazuju na uključenost više gena u patogenezi koksartroze.

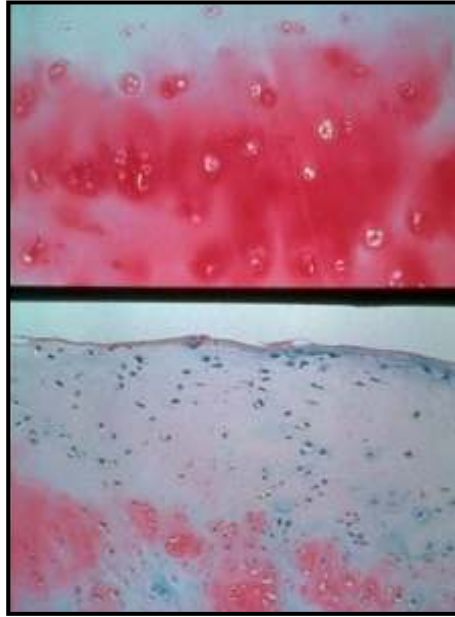
Patogeneza koksartroze je multifaktorijalna (Slika 2) [5]. Gojaznost, neadekvatno opterećenje, izmenjeni anatomske odnosi, nestabilnost zgloba i povrede dovode do fizičkih promena u hrskavici - frakture mreže kolagenskih vlakana i razgradnje proteoglikana što za posledicu ima razmekšanje i smanjenje elastičnosti hrskavice. Starenje, genetska predispozicija, inflamacija i gojaznost dovode do biohemijskih promena u hrskavici u smislu povećane aktivnosti proteaza, smanjenja njihovih inhibitora što takođe za posledicu ima ubrzanu razgradnju hrskavice i inhibiciju njene reparacije. Krajnji rezultat je poremećaj ravnoteže sinteze i degradacije matriksa hrskavica. Efektori koji dovode do degradacije hrskavice koji su stimulisani u koksartrozi su proinflamatorni citokini, matriks metaloproteinaze (stromelizin, gelatinaze, kolagenaze), agrekanaze, prostaglandini, azot monoksid (NO), a efektori koji su inhibisani i koji učestvuju u reparaciji i obnavljanju hrskavice su antiinflamatorni citokini, tkivni inhibitori matriks metaloproteinaza i razni faktori rasta.



**Slika 2. Uticaj patogenetskih faktora na razvoj koksartroze [5].**

Patoanatomski u ranoj fazi patogeneze koksartroze dolazi do (Slika 3):

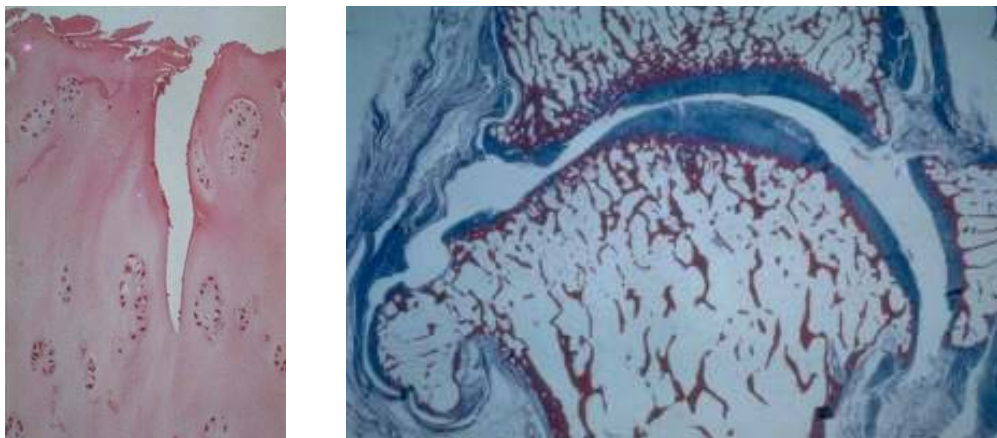
- oticanja zglobne hrskavice
- poremećaja strukture kolagena
- povećanja sinteze proteoglikana i oslobađanja degradacionih enzima iz hondrocita
- povećanja sadržaja vode u hrskavici



**Slika 3. Rana faza promena hrskavice u koksartrozi**

U kasnoj fazi patogeneze koksartroze dolazi do (Slika 4):

- smanjenja sadržaja proteoglikana u hrskavici zbog dejstva enzima
- stanjenja i razmekšanja hrskavice
- stvaranja pukotina u hrskavici i njene razgradnje sa neadekvatnom reparacijom
- direktne izloženosti koštanog tkiva mehaničkim silama
- remodelovanja i hipertrofije subhondralne kosti sa stvaranjem osteofita i subhondralne skleroze
- iritacije sinovije sa povećanjem produkcije sinovijalne tečnosti



**Slika 4. Kasna faza promena hrskavice u koksartrozi**



Danas se suočavamo sa globalnim porastom broja pacijenata, koji su zbog degenerativnog oboljenja kuka (koksartroze) onemogućeni za normalnu životnu aktivnost. Smatra se da od koksartroze boluje više od 10% svetske populacije starije od 50 godina [2]. Savremeni način života, pre svega nedovoljna fizička aktivnost, sve učestalija gojaznost i starenje opšte populacije čine da se lekari različitih specijalnosti suočavaju sa porastom broja bolesnika sa koksartrozom u svakodnevnoj praksi. Artrozom zahvaćen kuk dovodi do pojave progresivnih bolova u miru, a pogotovo pri pokretima. Pokreti su redukovanih amplituda što zajedno sa bolovima vodi smanjivanju opšte pokretljivosti, otežanom i onemogućenom obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti i pogoršanju kvaliteta života obolelih.

## 1.2. Operativno lečenje koksartroze

Neoperativna (medikamentna i fizikalna) terapija za lečenje koksartroze ima delimičan, kratkotrajan i ograničen efekat na usporavanje patofizioloških procesa koji dovode do nastanka oboljenja, smanjenje tegoba bolesnika, povećanje pokretljivosti i kvaliteta života [6]. Jedini efikasan i dugotrajan način lečenja koksartroze je operativno lečenje ugradnjom totalne endoproteze kuka (totalna artroplastika kuka) [5, 6].

Operativno lečenje degenerativno izmenjenog zgloba kuka metodom artroplastike prisutno je u ortopedskoj hirurgiji već 90 godina, počevši od pionirskih koraka Smith-Petersen-a 1923 god. Ipak, najveće zasluge u razvoju i usavršavanju primarne totalne artroplastike kuka, koje su doprinele njenoj širokoj primeni u savremenoj ortopedskoj hirurgiji, pripadaju Sir Johnu Charnley-u [6, 7].

Povećanje broja obolelih neposredno je uticalo i na široku primenu operativnog lečenja koksartroze ugradnjom totalne endoproteze kuka. Danas se u svetu na taj način godišnje leči oko 1,5 milion bolesnika sa koksartrozom. Samo u SAD se godišnje uradi oko 300 000 primarnih totalnih artroplastika kuka [2, 6, 7, 8].

To je uspešna operativna metoda kojom se dobija bezbolan, mobilan, stabilan i dugotrajan kuk, a samim tim poboljšava i funkcionalni status i kvalitet života pacijenta [2, 6, 7, 9].

Hirurško lečenje koksartroze datira od 1923. godine i već pomenutih radova Smith Petersen-a u toj oblasti. U to vreme koristile su se operativne metode kao što su: debridman, acetabuloplastika, takozvana *modal*-artroplastika glave butne kosti (odlivci), ugradnja delimičnih endoproteza kuka, osteotomija proksimalnog okrajka butne kosti, artrodeze, neurektomije, pa čak i kompletne resekcije zgloba kuka, a sve u cilju smanjenja bolova i poboljšanja funkcije zgloba. Nažalost, nijedna od ovih operativnih tehnika nije dala zadovoljavajuće rezultate [6].

Tek od 1960.godine, zahvaljujući radovima Sir Johna Charnleya, dolazi do šire primene metode ugradnje totalne endoproteze kuka u operativnom lečenju koksartroze [6, 9]. Shodno tadašnjem stepenu razvoja tehnologije materijala i dizajna endoproteze odnosno implantata, komponente totalne endoproteze kuka su bile fiksirane za kost koštanim cementom.

Funkcionalni rezultati ove vrste operativnog lečenja su bili daleko bolji u poređenju sa rezultatima ranije pomenutih operativnih tehnika jer su obezbeđeni bezbolnost, stabilnost, mobilnost i dugotrajnost efekata lečenja [6, 9].

Međutim, novi problem – aseptično (u odsustvu infekcije) labavljenje endoproteze u neposrednom i kasnijem postoperativnom toku kompromitovalo je njenu stabilnost, a samim tim i dugoročni uspeh operacije. Visok procenat učestalosti aseptičnog labavljenja endoproteze kuka, koji se u izvesnim višegodišnjim studijama kretao od 20% do 30%, pripisivan je termičkom i hemijskom oštećenju koštanog tkiva od strane koštanog cementa [9, 10]. Totalna cementna artroplastika danas je rezervisana za osobe iznad 70 godina starosti. Stremljenje osnovnom cilju, dobroj inkorporaciji endoproteze u kost i njenoj dugotrajnoj stabilnosti, kao i napredak u tehnologiji izrade implantata, doveli su do primene bescementnih endoproteza kuka osamdesetih godina dvadesetog veka [6, 9].

U kliničkim istraživanjima iz tog perioda dokazano je da je osnovni uslov za dobro, sekundarno biološko fiksiranje implantata za kost, njegova primarna stabilnost, odnosno odsustvo mikropokreta između endoproteze i kosti u periodu inkorporacije implantata u kost. Jedino tako se može postići dobar funkcionalni rezultat ove operativne metode – bezbolni pokreti u kuku i povećanje njihovog obima, a samim tim i poboljšanje funkcionalnog statusa i kvaliteta života bolesnika [6, 9]. Ova metoda je predviđena kao lečenje koje predstavlja doživotno rešenje. U operativnom lečenju koksartroze, uz totalne cementne i bescementne artroplastike, često se primenjuju i takozvane hibridne artroplastike kuka (bescementna acetabularna komponentna i cementni femoralni stem), uz nešto ređu primenu inverznih hibridnih endoproteza (cementna acetabularna komponenta i bescementni femoralni stem) [11].

### 1.3. Osteoporoza i prelom vrata butne kosti

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju koju karakteriše smanjenje koštane čvrstine, što uzrokuje krtoš koštanog tkiva i povećanje rizika od preloma [12]. Koštanu čvrstinu čine kvalitet kosti (arhitektura, metabolizam, postojeća oštećenja) i mineralna koštana gustina (*bone mineral density* – BMD). Mineralna koštana gustina označava mineralizaciju kosti po jedinici površine ili zapremine tkiva i čini 60-80% koštane čvrstine.

U osteoporozi postoji smanjenje koštanog tkiva pri kojem je proporcija između mineralizovanog i nemineralizovanog matriksa normalna, a rizik od nastanka patološkog preloma u određenim delovima skeleta veoma naglašen i direktno zavisi od stepena gubitka koštanog tkiva. Osteoporoza je kvantitativni poremećaj koštanog tkiva, te nezahvaćene koštane trabekule izgledaju kvalitativno normalne.

Incidenca osteoporoze i posledičnih fraktura je u porastu tako da je osteoporoza značajan činilac morbiditeta i mortaliteta današnje populacije [13]. Ova bolest dobija dimenzije pandemije. Ispoljava se u oko jedne trećine žena u životnoj dobi od 50 godina i u oko dve trećine žena starijih od 70 godina. Procenjuje se da širom sveta više od 200 miliona ljudi ima osteoporozu od čega u SAD 30 miliona [14, 15].

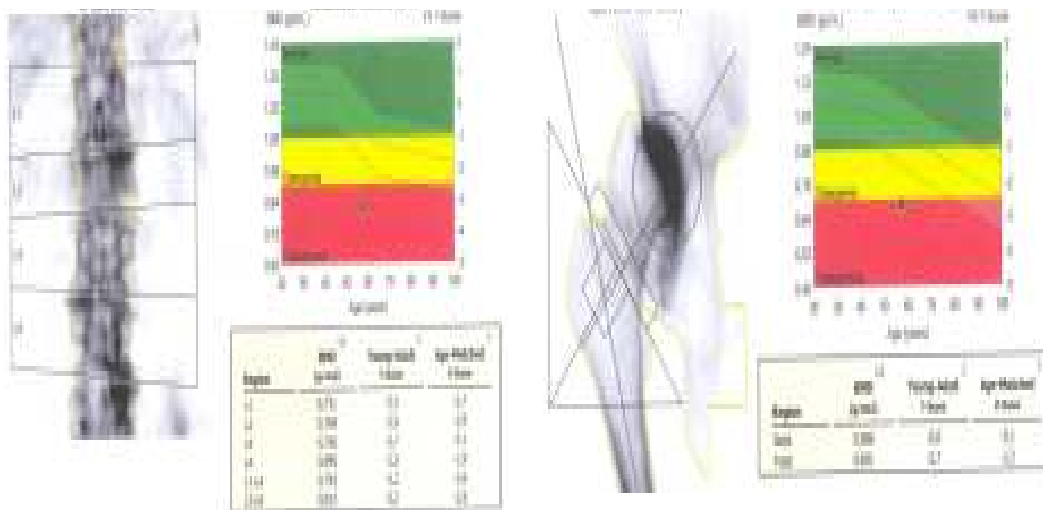
Osteoporoza se deli na lokalnu (regionalnu) i opštu (generalizovanu), koja je češća. Prema etiološkim faktorima deli se na: involutivnu (postmenopauzalnu - Tip I i senilnu Tip II), imobilizacionu, idiopatsku i osteoporozu uzrokovanu lekovima, endokrinim i drugim bolestima [16]. Četiri patogenetska mehanizma mogu uzrokovati pojavu osteoporoze: 1) nizak nivo BMD u vreme njenih najviših vrednosti - pBMD; 2) ubrzano smanjenje BMD posle menopauze; 3) ubrzano smanjenje BMD usled starenja i 4) ubrzano smanjenje BMD usled postojanja drugih bolesti ili primene nekih lekova, tzv sekundarna osteoporoza. Svi faktori koji mogu uticati na ispoljavanje bilo kojeg od ova četiri patogenetska mehanizma označavaju se kao **faktori rizika**. Dijagnoza osteoporoze se može postaviti na osnovu prisustva tipičnih preloma ili merenjem koštane gustine osteodenzitometrijom.

Postoje različite metode osteodenzitometrije a poslednjih dvadeset godina razvijena je tehnika dvostruke apsorpcionometrije x-zraka (*Dual x ray absorptiometry*, DXA). DXA se smatra "zlatnim" standardom zbog velike preciznosti, male doze radijacije, kratkog trajanja pregleda i niske cene (Slika 5) [16].



**Slika 5. Osteodenzitometar Lunar Prodigy Advance**

Rezultat osteodenzitometrije se izražava kao apsolutna vrednost BMD u  $\text{g}/\text{cm}^2$  i kao **T-skor** koji predstavlja broj standardnih devijacija (SD) odstupanja izmerene BMD bolesnika od pBMD osobe iste rase, pola, visine i težine koja se kompjuterski određuje iz standarda formiranih ispitivanjem velikih populacionih grupa. U nomenklaturi Svetske zdravstvene organizacije termin *osteopenija* se odnosi na BMD koja je između -1 i -2,5 SD ispod pBMD (T-skor). Termin *osteoporoza* označava BMD koja je za više od 2,5 standardne devijacije ispod pBMD tj . kada je T-skor manji od -2,5 (Slika 6) [16].



**Slika 6. DXA osteodenzitometrijski rezultat u pacijenta sa osteoporozom**

Primena prevencije i terapije osteoporoze ima za cilj da zaustavi progresiju gubitka koštane gustine i eventualno da je poveća. Zaustavljanje smanjenja koštane gustine značajno smanjuje rizik od preloma. Ovo se može postići na dva načina [16]:

*A. Nefarmakološkom terapijom:*

1. vežbe, fizička aktivnost
2. pravilan način ishrane (adekvatan unos kalcijuma i vitamina D)
3. otklanjanje faktora rizika (konzumiranje alkohola, pušenje, smanjenje doze kortikosteroida).

*B. Lekovima:*

1. antiresorptivni lekovi koji zaustavljaju gubitak koštane mase (estrogeni, bisfosfonati, kalcitonin, selektivni modulatori estrogenskih receptora)
2. stimulatori izgradnje kosti (anabolni steroidi, fluoridi, rekombinantni parathormon)
3. lekovi sa heterogenim efektom (stroncijum ranelat)

Prelomi vrata butne kosti (Slika 7) i proksimalnog okrajka femura-takozvani prelomi kuka, kao posledica osteoporoze, takodje su sve učestaliji. Procenjuje se da svake godine 1,6 miliona ljudi zadobije prelom kuka, a više od 5 miliona ljudi je onesposobljeno za normalne životne aktivnosti zbog ove vrste preloma [17, 18].



**Slika 7. Prelom vrata butne kosti na AP radiografiji**

Samo u SAD godišnje nastane više od 250 000 preloma kuka, a sa produženjem životnog veka i opštim starenjem populacije očekuje se da se ovaj broj udvostruči do 2050 godine [19, 20, 21]. Po statističkim procenama, predviđa se da bi do 2050 godine zastupljenost preloma kuka bila 70% od svih preloma dugih kostiju [22, 23]. Ovi prelomi predstavljaju veliki zdravstveni problem, povezan sa povećanim mortalitetom, morbiditetom i invaliditetom, te sa uvećanim troškovima lečenja [20, 21, 24, 25].

Smanjenje mineralne koštane gustine (BMD) se smatra jednim od glavnih, dokazanih faktora rizika za nastanak preloma butne kosti na ovom nivou [26, 27]. Međutim, uz smanjenje vrednosti mineralne koštane gustine, dodatni faktori rizika za pojavu preloma gornjeg okrajka butne kosti uključuju i malnutriciju, smanjenu fizičku aktivnost, loš vid, neurološka oboljenja, poremećaj ravnoteže i mišićnu atrofiju. Svi ovi faktori su u najvećem broju slučajeva vezani za stariju populaciju, te su i prelomi kuka mnogo češći i vitalno ugrožavajući upravo u toj starosnoj grupi pacijenata [28].

Kao kontroverzni faktori rizika za nastanak preloma kuka spominju se i izvesna odstupanja geometrijskih mera femura [29]. Nekoliko studija je ukazalo da varijacije u geometrijskim merama femura, kao što su: dužina osovine kuka, kolo-dijafizarni ugao i širina vrata butne kosti, mogu povećati rizik za nastanak preloma proksimalnog femura [30, 31, 32]. Nasuprot istraživanjima koja su pokazala da duža osovina kuka, širi vrat femura i veći kolodijafizarni ugao povećavaju rizik za prelom gornjeg okrajka femura [33], postoje i studije koje su dokazale da nema signifikantne povezanosti između pomenutih geometrijskih vrednosti i povećanog rizika za nastanak ovih preloma [34].

Prelomi vrata butne kosti predstavljaju intrakapsularne povrede, sa posledničnim rizikom nastanka avaskularne nekroze glave butne kosti i posttraumatske artroze kuka. Ova vrsta preloma zahteva proveren i svrsishodan koncept operativnog lečenja, bilo da je cilj lečenja da se sačuva zglob kuka sa dobrim funkcionalnim rezultatom, bilo da se prednost da zameni zglobova odnosno ugradnji endoproteze kuka. Za pravilan izbor metode operativnog lečenja neophodna je klasifikacija preloma, koja mora da sadrži ključne kriterijume za pomenuti izbor [35].

Jedna od najčešće korišćenih klasifikacija preloma vrata butne kosti je Garden-ova klasifikacija, sa podelom preloma na 4 stepena (Slika 8) [35, 36, 37]:

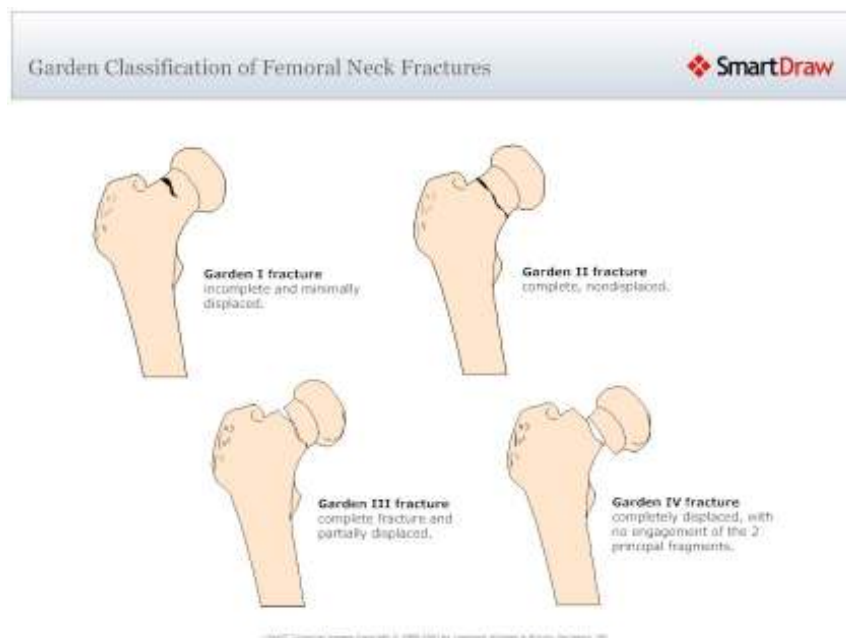
Stepen I- nedislocirani, nekompletni prelomi, uključujući i impaktirane, valgus prelome

Stepen II- nedislocirani, kompletni prelomi

Stepen III- kompletni, delimično dislocirani prelomi

Stepen IV- kompletni prelomi sa kompletnom dislokacijom

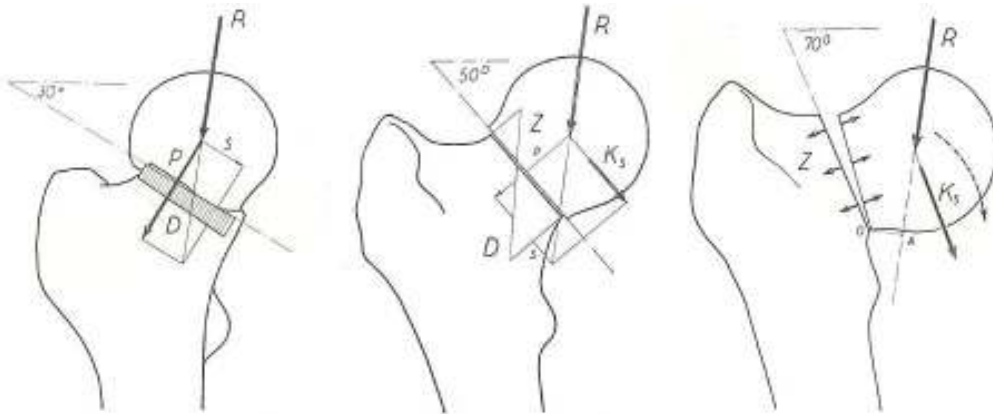
Garden-ova klasifikacija se pokazala korisnom upravo pri postavljanju pravilne indikacije za operativno lečenje metodama osteosinteze ili ugradnje endoproteze (artroplastike) kuka. Pomenuta klasifikacija razlikuje impaktirani, valgus tip preloma (tip I), nedislocirani i neimpaktirani tip (tip II) od dislociranih preloma, gde RTG snimak pokazuje kontakt između trabekularnih i kortikalnih struktura u predelu Adam-ovog luka (tip III). Kod preloma tipa III postoji kontinuitet korteksa od dorzalnog dela glave femura do konveksnog luka na dorzalnoj strani vrata femura, što podrazumeva da Weitbrecht-ov ligament nije oštećen. Uspeh redukcije i osteosinteze ovog tipa preloma po Gardenu je mnogo verovatniji u odnosu na prelome vrata femura sa kompletnom dislokacijom, koji su uvek udruženi sa lezijom Weitbrecht-ovog ligamenta (tip IV). Kod preloma tipa IV po Garden-ovoj klasifikaciji, rizik avaskularne nekroze glave femura je mnogo veći u odnosu na ostala 3 tipa preloma [35].



**Slika 8. Shematski prikaz Garden-ove klasifikacije preloma vrata femura**

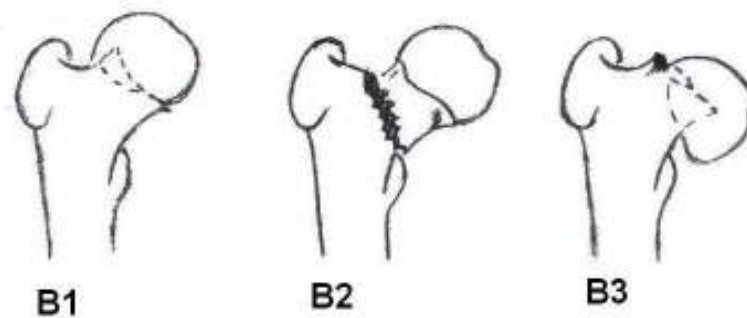
Sledeća, često upotrebljavana klasifikacija preloma vrata butne kosti je Pauwels-ova klasifikacija (Slika 9), koja datira iz 1935 godine, a bazira se na stabilnosti preloma. Tip I preloma, po ovoj klasifikaciji, opisuje valgus impakciju glave femura i predstavlja stabilan prelom. Međutim, biološki procesi osteolize fragmenata preloma mogu da ga prevedu u nestabilan prelom, sa posledičnom dislokacijom. Prelom tipa II po Pauwels-u predstavlja kosi prelom na antero-posteriornom planu sa angulacijom od 30°-50°. Ovi prelomi su nestabilni, ali u isto vreme, kosa frakturna linija obezbeđuje veću stabilnost nakon osteosinteze u odnosu prelome tipa III. Pauwels tip III prelom pokazuje angulaciju od 90° u antero-posteriornom planu. Kod ovih preloma, gornji deo frakturne linije uvek završava u

prelaznoj zoni između hrskavičnog dela glave femura i gornjeg dela vrata femura, vrlo su nestabilni i često dovode do oštećenja epifizarnih krvnih sudova, koji ishranjuju glavu femura. Posledica toga je avaskularna nekroza glave femura [35, 38, 39].



**Slika 9. Shematski prikaz Pauwels-ove klasifikacije preloma vrata femura**

U prilog već pomenutih kriterijuma dislokacije preloma i smera frakturne linije, AO klasifikacija preloma vrata butne kosti razlikuje takozvane subkapitalne prelome (Slika 10). To su prelomi smicanja sa velikim stepenom nestabilnosti i lošom prognozom za očuvanje vitalnosti glave femura [35, 40, 41]. Aspekti sve tri pomenute klasifikacije po potrebi mogu poslužiti za donošenje pravilne odluke o modalitetu operativnog lečenja preloma vrata butne kosti- osteosintezom ili artroplastikom kuka.



**Slika 10. Shematski prikaz AO klasifikacije preloma vrata butne kosti**



#### **1.4. Operativno lečenje dislociranih preloma vrata butne kosti**

Dislocirani prelomi vrata butne kosti predstavljaju nestabilne prelome i zahtevaju operativno lečenje [42]. Ciljevi operativnog lečenja ove vrste preloma su: oslobađanje pacijenta od bola, brza mobilizacija i rehabilitacija, te smanjenje rizika od mogućih komplikacija (duboka venska tromboza, tromboembolija, pneumonija, dekubitalni ulkusi, smrtni ishod) [43, 44].

Ranija istraživanja su pokazala da je operativno lečenje dislociranih preloma vrata butne kosti metodama artroplastike kuka superiorno u odnosu na neoperativno lečenje i operativno lečenje metodama unutrašnje fiksacije odnosno osteosinteze [45, 46, 47].

U operativnom lečenju dislociranih preloma vrata butne kosti (tip III i IV po Garden-ovoj klasifikaciji), najčešće se koriste metode parcijalne artroplastike kuka (unipolarne i bipolarne) i totalne artroplastike kuka (bescementne, cementne, hibridne). Optimalna metoda operativnog lečenja ove vrste preloma ipak i dalje ostaje kontroverzna [48, 49].

Po nekim studijama totalna artroplastika kuka bi bila optimalna metoda operativnog lečenja dislociranih preloma vrata butne kosti kod pacijenata do 75 godina života, u relativno dobrom opštem stanju, dok bi parcijalna artroplastika kuka predstavljala bolje rešenje za starije pacijente, preko 75 godina života, sa očekivanim kraćim životnim vekom [50,51,52].

Obe pomenute metode operativnog lečenja potencijalno omogućavaju brz postoperativni oporavak i dobar funkcionalni rezultat. S druge strane, primenom ovih metoda operativnog lečenja, izbegnuta je mogućnost nezarastanja preloma i avaskularne nekroze glave butne kosti, kao mogućih komplikacija nakon operativnog lečenja metodama osteosinteze. Prednosti parcijalne artroplastike kuka u odnosu na totalnu artroplastiku kuka ogledaju se u tome da se radi o operaciji koja je jednostavnija i vremenski kraćeg trajanja, manji je intraoperativni gubitak krvi, manja je verovatnoća luksacije endoproteze postoperativno, a mora se uzeti u obzir i da su sami bolnički troškovi manji. Nedostatak parcijalne artroplastike kuka je moguća erozija acetabulum, sa pretećom protruzijom u kasnijem toku, što ograničava dugotrajniji uspeh ove metode operativnog lečenja i realno povećava mogućnost revizije operacije. Operacija totalne artroplastike kuka je tehnički složenija, vremenski duže traje, intraoperativni gubitak krvi je veći, kao i bolnički troškovi, a luksacija endoproteze u postoperativnom toku je češća komplikacija u komparaciji sa parcijalnom artroplastikom kuka [53, 54].

Imajući u vidu činjenicu da su dislocirani prelomi vrata butne kosti najčešći u starijoj populaciji, kao i dokazane prednosti u odnosu na totalnu artroplastiku kuka (kraće vreme trajanja operacije, manji intraoperativni gubitak krvi, niži troškovi lečenja, manja mogućnost luksacije endoproteze), parcijalna artroplastika kuka bi bila metoda izbora u operativnom

lečenju upravo starijih pacijenata, preko 75 godina života, sa povišenim perioperativnim rizikom. Međutim, u pacijenata sa dislociranim prelomom vrata butne kosti i već prisutnom artrozom kuka, te u pacijenata do 75 godina života sa ovom vrstom preloma, koji zahtevaju visoki nivo aktivnosti u višegodišnjem postoperativnom periodu, totalna artroplastika kuka bi imala prednost kao metoda izbora u operativnom lečenju [53, 54, 55]. Totalna artroplastika kuka u lečenju dislociranih preloma vrata butne kosti daje i bolje funkcionalne rezultate, što bi takođe govorilo u prilog izbora ove metode u operativnom lečenju mlađih pacijenata sa dislociranim prelomom vrata butne kosti [56, 57, 58].

### **1.5. Infekcija operativnog mesta (IOM) kao komplikacija parcijalne i totalne artroplastike kuka**

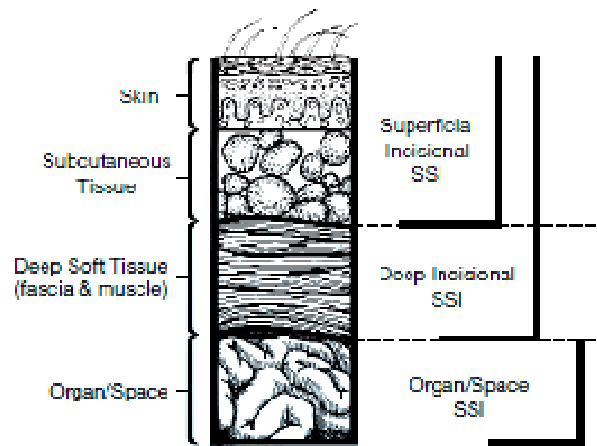
Infekcija operativnog mesta nakon ugradnje endoproteze kuka metodama parcijalne i totalne artroplastike može se klasifikovati na osnovu vremena i pretpostavljenog mehanizma nastanka na:

1. Ranu infekciju - akutnu ili I stepen po Fitzgerald-ovoj klasifikaciji - uključuje pojavu infekcije operativnog mesta u periodu kraćem od mesec dana nakon ugradnje endoproteze (odnosno u roku od 3 meseca po Fitzgerald-ovoj klasifikaciji).
2. Odloženu ili kasnu infekciju - hroničnu ili II stepen po Fitzgerald-ovoj klasifikaciji- pojava infekcije operativnog mesta nakon više od 3 meseca od artroplastike [59, 60, 61, 62].

Po preporukama Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz Atlante (CDC) infekcija operativnog mesta (IOM) definisana je kao infekcija koja je nastala u roku od 30 dana od operacije, odnosno u roku od godinu dana od ugrađivanja proteze ili implantata. Prema tkivu ili organu koje zahvata, infekcija operativnog mesta deli se na:

1. Površinsku infekciju operativnog mesta (incizije, reza) - pojava infekcije u roku od 30 dana nakon operativne procedure, zahvata samo kožu i potkožno tkivo i ima bar jednu od sledećih karakteristika:
  - A) Sekrecija gnojnog sadržaja sa površine operativnog mesta, sa ili bez laboratorijskih pokazatelja
  - B) Pozitivan mikrobiološki nalaz brisa, uzetog pod aseptičnim uslovima iz secernirajućeg mesta.

- C) Jedan od znakova ili simptoma infekcije: bol ili napetost, lokalni otok, crvenilo ili povišenu temperaturu, mesto površne infekcije je otvoreno od strane hirurga radi drenaže, čak i kada je mikrobiološki nalaz negativan.
  - D) Dijagnozu površinske infekcije operativnog mesta je postavio hirurg ili ordinirajući lekar.
2. Duboku infekciju operativnog mesta (incizije, reza) - pojava infekcije u roku od 30 dana nakon operacije ili nakon godinu dana od operacije ugradnje implantata, infekcija zahvata duboka meka tkiva na operativnom mestu (fascije, mišiće) i ima bar jednu od sledećih karakteristika:
- A) Sekrecija gnojnog sadržaja iz dubine operativnog mesta
  - B) Spontana dehiscencija operativne rane po dubini ili je otvorena od strane hirurga radi drenaže, ukoliko pacijent ima bar jedan od sledećih znakova ili simptoma: povišenu telesnu temperaturu ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), lokalizovan bol ili napetost, mikrobiološki nalaz brisa rane ne mora da bude pozitivan.
  - C) Prisustvo apscesa ili drugog dokaza duboke infekcije, evidentnog u toku hirurške reintervencije ili nakon patohistološke ili radiološke dijagnostike
  - D) Dijagnozu duboke infekcije operativnog mesta je postavio hirurg ili ordinirajući lekar.
3. Infekcija organa/prostora operativnog mesta - pojava infekcije u roku od 30 dana nakon operacije ili nakon godinu dana od operacije ugradnje implantata, infekcija zahvata anatomske strukture izvan operativnog mesta (organ/prostor) i ima bar jednu od sledećih karakteristika:
- A) Sekrecija gnojnog sadržaja iz drena, postavljenog na mestu infekcijom zahvaćenog organa/prostora
  - B) Pozitivan mikrobiološki nalaz brisa, uzetog pod aseptičnim uslovima iz mesta infekcije organa/prostora.
  - C) Prisustvo apscesa ili drugog dokaza infekcije organa/prostora, evidentnog u toku hirurške reintervencije ili nakon patohistološke ili radiološke dijagnostike
  - D) Dijagnozu infekcije organa/prostora je postavio hirurg ili ordinirajući lekar (Slika 11), [63, 64].



**Layers of skin and deep space.**

**Slika 11 - Shematski prikaz infekcije operativnog mesta [63,64].**

Infekcija operativnog mesta je i dalje najčešća postoperativna komplikacija nakon parcijalne artroplastike kuka i druga po učestalosti komplikacija nakon totalne artroplastike kuka [61, 65, 66, 67]. Prema podacima dostupnim iz novijih istraživanja, procenat učestalosti infekcija operativnog mesta nakon totalne artroplastike kuka varira od 0,3% do 2,2% [61, 65, 68] dok je nakon parcijalne artroplastike kuka učestalost infekcije operativnog mesta između 1,7% i 7,2% [66, 68, 69, 70].

Komparacijom pomenutih i podataka iz starije literature, koji su pokazivali učestalost infekcije operativnog mesta nakon totalne artroplastike kuka između 9% i 10% [71, 72], evidentna je regresija učestalosti ove komplikacije, ali ona i dalje ostaje jedna od najtežih postoperativnih komplikacija koja kompromituje uspeh operativnog lečenja metodom ugradnje endoproteze kuka [62].

#### **Definicija infekcije nakon artroplastike kuka:**

Za postavljanje tačne dijagnoze infekcije operativnog mesta nakon artroplastike kuka nije dovoljna samo mikrobiološka potvrda o izolovanom uzročniku iz zahvaćenog zgloba, s obzirom da su kod 5-8% pacijenata sa prisutnom IOM ti nalazi lažno negativni (kultura sterilna), a kod sličnog procenta pacijenata, bez IOM, mikrobiološki nalaz je lažno pozitivan. U stvari, za sada ne postoji dijagnostička metoda sa apsolutnom preciznošću postavljanja dijagnoze ove vrste infekcije. Zbog nedostatka tzv. "zlatnog standarda" u dijagnostici IOM nakon artroplastike kuka, predloženi su od strane određenih autora kriterijumi, koji mogu biti od pomoći u postavljanju tačne dijagnoze [73, 74].

Pomenuti kriterijumi su sledeći:

1. Prisustvo sinusnog kanala koji je u komunikaciji sa endoprotezom.
2. Pozitivni mikrobiološki nalazi brisa, u dva ili više navrata.
3. Četiri od nabrojanih šest nalaza:
  - a) Povišene vrednosti sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina
  - b) Povišen nivo leukocita u sinovijalnoj tečnosti
  - c) Povećan procenat polimorfonukleara u sinovijalnoj tečnosti
  - d) Prisustvo gnoja u zahvaćenom zglobu
  - e) Pozitivan mikrobiološki nalaz brisa uzetog sa tkiva oko endoproteze
  - f) Pozitivan patohistološki rezultat tkiva oko endoproteze, koji upućuje na infekciju [73, 74].

Postoji i podela IOM nakon artroplastike na četiri tipa, prema najčešće ispoljenim formama i preporučenim metodama lečenja za svaki tip:

Tip I - Pozitivan intraoperativni bris, uzet tokom revizije operacije koja je preduzeta zbog sumnje na aseptičnu razlabavljenost endoproteze, bez prethodno dijagnostikovane infekcije; dijagnoza potvrđena sa najmanje dva pozitivna brisa od ukupno pet uzetih; revizijska operacija je već obavljena zbog pretpostavljenog aseptičnog razlabavljenja implantata, kada su i dobijeni pozitivni mikrobiološki nalazi.

Tip II - Rana postoperativna IOM koja se javlja u roku od mesec dana nakon operacije, prisutni su klasični simptomi i znaci infekcije; IOM može biti ili površinska (usled nekroze masnog tkiva) ili duboka.

Tip III - Akutna IOM u zglobu sa dobrom funkcijom. Kod ovog tipa infekcije često postoji podatak o ispoljenoj, skorašnjoj infekciji bilo kog organskog sistema ili o skorašnjoj invazivnoj proceduri (npr. stomatološke procedure). Imunokompromitovani pacijenti su podložni ovom tipu infekcije, koja se može prevenirati rutinskom antibiotskom profilaksom.

Tip IV - Duboka IOM koja se podmuklo javlja u periodu od mesec dana do dve godine nakon operacije, često nema sistemskih simptoma, a jedino može biti prisutan perzistentan, lokalni bol [75].

IOM nakon artroplastike kuka, takođe se mogu podeliti na:

1. Rane IOM (pojavljuju se u roku do 3 meseca nakon ugradnje endoproteze)
2. Odložene IOM (javljaju se u roku od 3 do 12 meseci nakon artroplastike)
3. Kasne IOM (prezentuju se nakon više od 12 meseci od implantacije proteze) [76].

Pretpostavlja se da rane i odložene IOM nastaju inokulacijom mikroorganizama u toku same hirurške intervencije, dok je najverovatniji uzrok kasnih IOM hematogena diseminacija mikroorganizama. Bez obzira na način kontaminacije, uzročnici IOM formiraju mikrokolonije na površini endoproteze, koje stvaraju ekstracelularnu, polimernu masu, sastavljenu od ekstracelularne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), proteina i polisaharida. Sjedinjavanjem ovih materija obrazuje se tzv. biofilm [77, 78]. Jednom organizovani na ovakav način, mikroorganizmi su zaštićeni biofilmom od imunog odgovora domaćina i mogu pokazati smanjenu osetljivost na antibiotike, kao rezultat izmenjenih metaboličkih procesa i slabe difuzije [76, 78]. Prisustvo biofilma otežava lečenje ovih infekcija samo antiobotskom terapijom, te je operativno lečenje obično neophodno u cilju sanacije IOM [79].

Više od polovine IOM, nakon artroplastike, uzrokovano je stafilokokama, uključujući *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis* [80]. Novija istraživanja ukazuju da je oko polovine izolovanih kultura *S.aureus-a* rezistentno na meticillin, što je povezano sa većom učestalosti neuspešnog lečenja u poređenju sa meticillin senzitivnim *S.aures-om* [81, 82]. Oko 20% IOM nakon artroplastike je polimikrobne etiologije, sa opštom zastupljenosti stafilokoka, a oko 7% kultura je negativno [83]. Sasvim očekivano, rana primena antibiotika, bez mikrobiološke potvrde infekcije, povezana je sa rastom učestalosti negativnih kultura kod IOM nakon artroplastike [84].

Od velikog značaja za egzaktnu dijagnozu IOM nakon artroplastike kuka su precizna istorija bolesti i detaljan klinički pregled. Postojanje fistule ili lokalnih zapaljenskih znakova indikativno je za postojanje IOM, ali u mnogim slučajevima lokalni bol je jedini prisutan simptom i tada je teško postaviti dijagnozu. S druge strane, konstantan bol u prvih nekoliko meseci nakon operacije, udružen sa lokalnim otokom, upućuje na postojanje IOM sa velikom verovatnoćom. Sledeći simptomi se smatraju najčešće zastupljenim u IOM nakon artroplastike kuka: gnojna sekrecija, bol u zglobu, lokalni zapaljenski znaci, povišena telesna temperatura, hronična fistula i površinska infekcija [73].

### **Laboratorijske analize:**

Laboratorijski nalazi krvi i to sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina predstavljaju odlične dijagnostičke pokazatelje za utvrđivanje postojanja ili odsustva IOM. Vrednosti sedimentacije eritrocita veće od 35mm/h su često povezane sa dubokom IOM [85].

Nivo C-reaktivnog proteina, nakon artroplastike kuka, obično dostiže najvišu vrednost drugog postoperativnog dana i potom se smanjuje do normalne vrednosti do druge ili treće nedelje, nakon operacije. U slučaju IOM, njegova vrednost je iznad 10mg/L. Kada se koristi

kombinovano sa sedimentacijom eritrocita, nivo C-reaktivnog proteina pokazuje specifičnost 1,00 u dijagnostici IOM nakon artroplastike [86].

### **Mikrobiološka analiza:**

Uzimanje uzoraka za mikrobiološku analizu u cilju postavljanja dijagnoze IOM, nakon artroplastike kuka, neophodno je sprovesti pod strogo aseptičnim uslovima i pre inicijalne antibiotske terapije. Ključno je izbeći kontaminaciju uzorka, prilikom uzimanja. Period inkubacije uzorka kreće se između dva i sedam dana, a ukoliko se sumnja na sporo-rastuće mikroorganizme potrebno je da se produži do deset dana [87].

### **Radiografski nalazi:**

Klasičan rentgenski snimak pokazuje nisku osetljivost i specifičnost u detekciji IOM nakon artroplastike [88]. Radiografski znaci kao što su: zone rasvetljenja oko proteze, osteoliza, migracija implantata, pojedinačno ili svi zajedno se mogu naći na rentgenskom snimku zahvaćenog zgloba kako sa prisutnom IOM tako i sa aseptičnim razlabavljenjem endoproteze [73].

Ultrazvučni pregled je koristan pri dokazivanju izliva u zglobu i ciljanoj, aseptičnoj aspiraciji uzorka za mikrobiološku analizu. Kompjuterska tomografija i magnetna rezonanca mogu pomoći u evaluaciji kompleksnih slučajeva, ali postoji limitirajući faktor feromagnetnog uticaja metalnih implantata na korektnu interpretaciju rezultata ovih dijagnostičkih metoda, zbog mogućih artefakata [83].

Primarna uloga scintigrafije skeleta u evaluaciji bolnog zgloba nakon ugradnje endoproteze je diferencijacija aseptičnog razlabavljenja proteze od IOM. Upotreba leukocita markiranih indijumom-111 u kombinaciji sa scintigrafijom kosne srži sa tehnecijumom-99m markiranim sulfidom pokazala se kao metoda izbora u ovoj vrsti dijagnostike [88].

### **Strategije lečenja:**

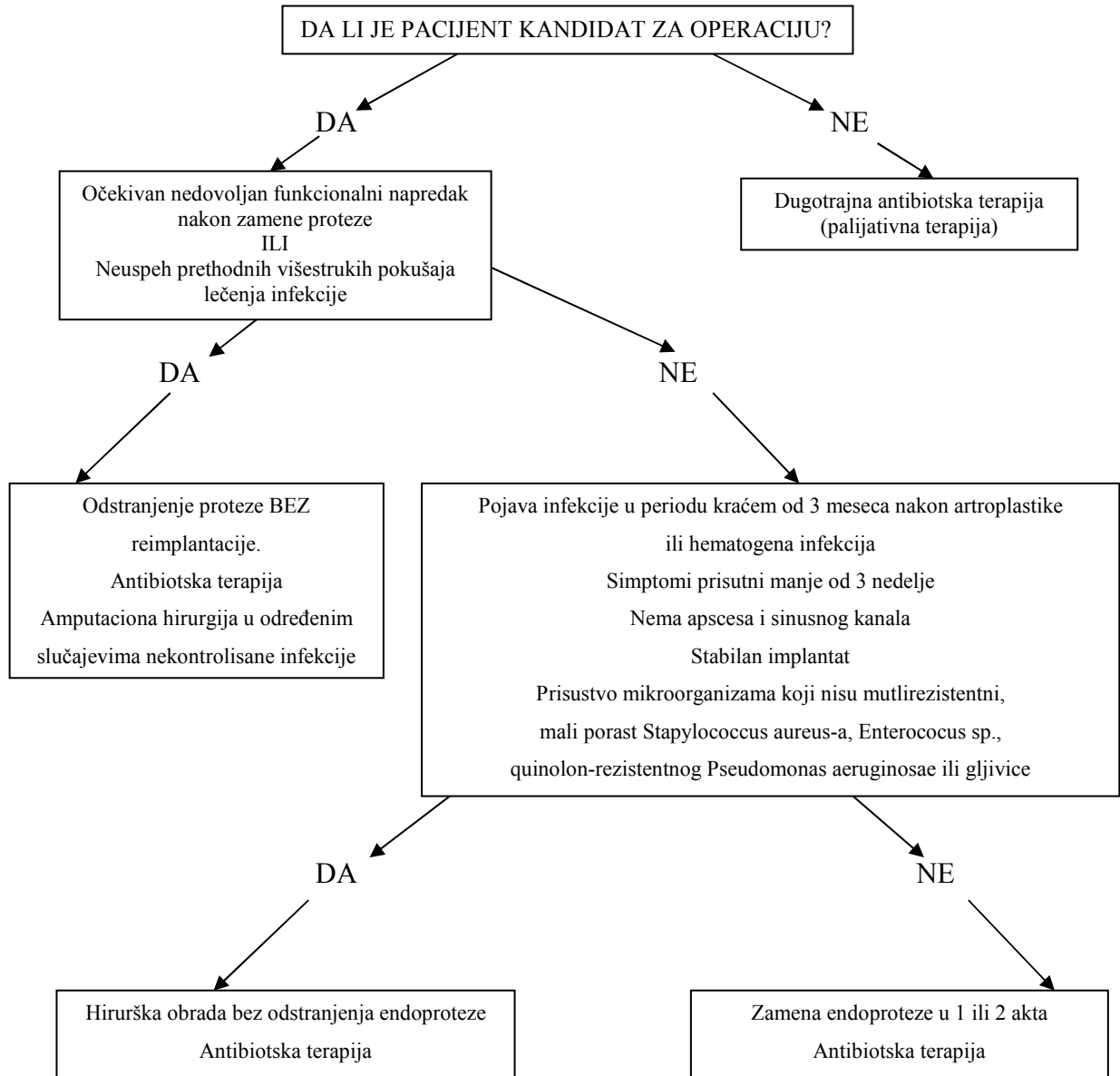
Kada se jednom dijagnostikuje IOM nakon artroplastike, u obzir dolaze različite strategije lečenja.

Izbor metode lečenja u svakom pojedinačnom slučaju zavisi od:

- a) Faktora koji se odnose na samog pacijenta (životno doba, funkcionalna sposobnost, pridružene bolesti)
- b) Virulencije mikroorganizama-uzročnika IOM i njihove osetljivosti na antibiotike
- c) Dužine trajanja simptoma IOM

d) Faktora koji se odnose na samu endoprotezu (stabilnost implantata, stanje mekih tkiva i kosti oko endoproteze).

Generalno se preporučuje odstranjenje inficiranog implantata, kad god je to indikovano i izvodljivo, antibiotska terapija i re-implantacija endoproteze u kasnijem toku (Slika 12), [79].



**Slika 12. - Algoritam preporučenih mera lečenja IOM nakon artroplastike [79].**



Tokom godina, koristile su se različite strategije lečenja IOM nakon artroplastike, a sledeće su najčešće u upotrebi u kliničkoj praksi [79]:

#### 1. Zamena endoproteze u dva akta

Zlatni standard u lečenju inficiranih artroplastika, već nekoliko decenija, predstavlja upravo ova metoda [89]. Protokol zamene endoproteze u dva akta podrazumeva da se u prvoj, revizionoj operaciji odstrani postojeća endoproteza i koštani cement (ukoliko je prisutan), te se potom na mesto odstranjene endoproteze implantira model od koštanog cementa (polimetilen-metakrilat), impregniran antibioticima, tzv. “spacer”. Uloga “spacer”-a je održavanje distance u reseciranom zglobu nakon odstranjenja endoproteze, prevencija skraćenja mekih tkiva oko zgloba, kao i oslobađanje antibiotika, koji ispoljavaju lokalno dejstvo na okolnu kost. Predmet novijih istraživanja je mogućnost primene bioresorptivnih monomera, kao što su nanokompozitni silicijum-kalcijum fosfat i mikro-porozni kalcijum fosfat, koji bi poboljšali lokalni efekat antibiotika na žarište infekcije [90, 91]. Nakon 4-6 nedelja sistemske antibiotiske terapije, odabrane na osnovu nalaza antibiograma, u drugom revizionom, operativnom aktu odstranjuje se “spacer” i implantira se nova endoproteza [89]. Prema novijim istraživanjima, ovaj protokol se pokazao uspešnim u lečenju IOM nakon artroplastike kuka u 84-96% slučajeva [92]. Problem predstavljaju infekcije uzrokovane meticilin-rezistentnim *S. aureus-om*, koje su rekurentne u oko 1/5 slučajeva i zahtevaju dodatnu revizionu hirurgiju [82]. Dužina primene sistemske antibiotske terapije između dva reviziona operativna akta, i dalje je predmet istraživanja u cilju njenog skraćenja, što bi dovelo do kraće hospitalizacije, smanjenja troškova lečenja i većeg komfora pacijenata. Novije studije su ukazale da je primena intravenske antibiotske terapije u trajanju od 1-2 nedelje, između dve revizione operacije, pokazala uspeh lečenja IOM nakon artroplastike kuka u 89-93% slučajeva [93].

#### 2. Zamena endoproteze u jednom aktu

Ova strategija lečenja podrazumeva odstranjenje endoproteze i koštanog cementa, temeljnu hiruršku obradu inficiranih tkiva i ugradnju nove endoproteze u istom operativnom aktu. Prema podacima iz novije literature, zamena endoproteze u jednom operativnom aktu primenjuje se ukoliko je uzročnik IOM izolovan i dokazan pre revizione operacije i ukoliko je preoperativno dijagnostikovano mali gubitak kosti oko implantata. Nakon revizione operacije sledi šestonedeljna intravenska antibiotska terapija, koja se nastavlja peroralnom antibiotskom terapijom u trajanju od još 6 nedelja. Zamena endoproteze u jednom aktu pokazala je 100%-tni uspeh u lečenju inicijalne IOM,

dok je primena zamene endoproteze u dva akta pokazala 97,8% uspešnosti u lečenju IOM nakon artroplastike kuka [94].

### 3. Hirurška obrada bez odstranjenja endoproteze

Generalno, ova strategija u lečenju IOM nakon artroplastike kuka, pokazala je slabe rezultate. Procenat terapijskog neuspeha ove metode kreće se između 57-81% [95,96]. Primena ovog protokola operativnog lečenja može doći u obzir samo kod pažljivo odabranih slučajeva (Algoritam preporučenih mera lečenja infekcije nakon artroplastike - Slika 12). Verovatnoća uspeha hirurške obrade i ostavljanja inficirane endoproteze in situ veća je u slučajevima sa kraćim trajanjem simptoma pre revizije operacije (od 2-21 dana), kod stabilne i funkcionalne endoproteze, ukoliko nije prisutan sinusni kanal, ako se IOM pojavila u roku do 30 dana od primarne artroplastike i ukoliko uzročnik IOM nije *S.aureus* ili meticilin-rezistentni *S.aureus* [97].

### 4. Dugotrajna antimikrobna supresija

Pristup koji u osnovi nije kurativan, a primenjuje se samo kod pacijenata koji nisu kandidati za operativno lečenje. Upotreba rifampina, ukoliko je moguće, preporučuje se u kombinaciji sa quinolonima, trimetoprim-sulfametoxazolom ili minociklinom, u cilju sprečavanja rezistencije na rifampicin [98].

### 5. Fuzija zgloba

U slučajevima kada je kontrola IOM neizvodljiva, a endoproteza je već odstranjena, dolazi u obzir artrodeza kao metoda operativnog lečenja, prvenstveno kolena [83]. Ova operativna metoda predstavlja bolje rešenje u odnosu na resekcionu artroplastiku, jer pacijent i dalje zadržava mogućnost kretanja, ali preduslov za primenu artrodeze je očuvana koštana masa.

### 6. Resekciona artroplastika

U ekstremnim slučajevima, kada IOM više ne može da se kontroliše nijednom od već pomenutih metoda lečenja, u obzir dolazi primena resekcione artroplastike. Ona podrazumeva potpuno odstranjenje stranog i inficiranog materijala, dok se zglobni prostor ostavlja da se popuni ožiljnim tkivom. Većina pacijenata, nakon ove operativne metode lečenja, na žalost ostaje vezana za postelju, sa malim potencijom za samostalno kretanje [79].

### **Antimikrobna profilaksa:**

Američka asocijacija ortopedskih hirurga i Nacionalni projekat prevencije hirurške infekcije preporučuju rutinsku primenu antimikrobne profilakse prilikom ugradnje veštačkih zglobova, u cilju smanjenja rizika od nastanka IOM [99, 100].

Cefazolin ili cefuroxim su u rutinskoj upotrebi, uz preporuku da ih može zameniti Vankomycin u slučajevima alergije na beta-laktamske antibiotike kao i kod pacijenata sa visokim rizikom za nastanak infekcije uzrokovane meticilin-rezistentnim S.aureus-om. Profilaktičku dozu antibiotika potrebno je ordinirati 1 sat pre početka same operacije, a završiti nakon prvih 24 sata od operativnog zahvata [79].

### **1.6. Faktori rizika za nastanak infekcije operativnog mesta nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka**

Prevenција je najbolja strategija u redukciji učestalosti IOM nakon artroplastike kuka i ona bi trebalo da se bazira na identifikaciji predisponirajućih faktora rizika. Poznavanje ovih faktora rizika od ključnog je značaja za prepoznavanje pacijenata sa prisutnim visokim rizikom i preduzimanje adekvatnih mera u cilju smanjenja tog rizika od nastanka IOM. Svakako da ove mere prevencije moraju biti integrisane i u skladu sa opštim principima suzbijanja infekcije operativnog mesta [101].

Do sada poznati faktori rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka uključuju posttraumatsku artrozu kuka, raniji operativni zahvat u smislu osteosinteze acetabuluma ili proksimalnog okrajka femura, hronične bolesti jetre, terapiju kortikosteroidima i produženo vreme trajanja operativnog zahvata. Faktori rizika za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka nisu do sada jasno definisani [102].

Po nekim istraživanjima, kao najčešći faktori rizika za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka u obzir dolaze: ženski pol, raniji operativni zahvat na istom kuku, gojaznost (BMI veći od 30kg/m kv.), imunosupresivna terapija i terapija glukokortikoidima, produženo vreme trajanja operacije, neadekvatna antibiotska profilaksa, postoperativni hematoma, luksacija endoproteze, te kožne, urinarne, respiratorne i abdominalne infekcije. Kao najčešći faktori rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka pominju se: postoperativna artroza kuka, raniji operativni zahvat na istom kuku, terapija glukokortikoidima, hronične bolesti jetre, alkoholizam i narkomanija, produženo trajanje operacije, produžena postoperativna drenaža, luksacija proteze, revizionarna operacija, kožne, urinarne, respiratorne i abdominalne infekcije. Šećerna bolest je još uvek kontroverzni faktor rizika [102].

Mnoga istraživanja su se fokusirala na identifikaciju faktora rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka. Po dostupnoj literaturi, dokazani faktori rizika su: posttraumatska artroza, raniji operativni zahvat na istom kuku, hronične bolesti jetre, kortikoidna terapija, narkomanija, dužina trajanja operacije, neadekvatna antibiotska profilaksa, luksacija proteze, hematoma, kožne i urinarne infekcije. U kontroverzne faktore rizika spadaju: pol i životno doba, dijabetes, gojaznost, reumatoid artritis, imunosupresivna terapija, prolongirana drenaža operativne rane, respiratorne i abdominalne infekcije, te infekcije usta i zuba [102].

I pored sveobuhvatnih informacija iz revijalnih članaka, mnoga pitanja vezana za faktore rizika za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike razlikuju se od onih koja se odnose na totalnu artroplastiku kuka [66, 67, 102, 103].

U odnosu na totalnu artroplastiku kuka, operativni zahvat parcijalne artroplastike u proseku kraće traje i manji je intenzitet traume okolnih tkiva. Karakteristike pacijenata i preoperativno stanje se takođe razlikuju. Upravo zato, ne može se pretpostaviti da su faktori rizika za nastanak IOM identični kod totalne i parcijalne artroplastike kuka.

S druge strane, mnoga istraživanja koja su se bavila problemom faktora rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka, većinom nisu razmatrala sve faktore rizika kod pojedinačnog pacijenta, s globalne tačke gledišta. U kliničkoj praksi, važno je da se svi ovi faktori rizika uzmu u obzir kod svakog pacijenta ponaosob, da bi se preduzele mere prevencije IOM, primerene svakom pojedinačnom slučaju [102].

Po najnovijim podacima iz literature, specifične demografske karakteristike pacijenata, kao što su muški pol i loš socioekonomski status, povezane su sa povišenim rizikom za nastanak IOM nakon artroplastike kuka. Hipotetičko objašnjenje lošeg socio-ekonomskog statusa kao faktora rizika odnosi se na njegovu povezanost sa stepenom uhranjenosti, pušenjem i postojećim komorbiditetima, a svi oni povećavaju rizik za nastanak IOM ili drugih komplikacija, kao što su letalitet i loš funkcionalni rezultat [101, 104].

Pridružena oboljenja i dalje ostaju kontroverzni faktori rizika, zbog nedovoljnog broja visoko kvalitetnih, prospektivnih studija, kao i zbog niske stope učestalosti IOM nakon artroplastike kuka. U svakom slučaju, kao nezavisni faktori rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka identifikovani su: kongestivna srčana oboljenja, hronične plućne bolesti, preoperativna anemija, dijabetes, bolesti bubrega, gojaznost, reumatološka oboljenja, bolesti perifernih krvnih sudova, pa čak i depresija i psihoze.

Pored gojaznosti, obostrane artroplastike u istom operativnom aktu, postoperativne atrijalne fibrilacije, infarkta miokarda, urinarne infekcije i duže hospitalizacije, pojedine studije istakle

su i značaj visokih vrednosti ASA skora, kao faktora rizika za nastanak periprotetičnih infekcija u prvoj godini nakon operacije [105].

ASA skor (American Society of Anesthesiologists score) predstavlja ukupan zbir procene opšteg stanja pacijenta pre operacije i deli se na:

ASA 1 - pacijent dobrog opšteg stanja

ASA 2 - pacijent sa umerenim sistemskim oboljenjima

ASA 3 - pacijent sa teškim sistemskim oboljenjima

ASA 4 - pacijent sa teškim sistemskim oboljenjima, koja su vitalno ugrožavajuća

ASA 5 - moribundni pacijent sa malim šansama za preživljavanje [106].

Prema nekim istraživanjima diabetes mellitus, nesprovođenje antibiotske profilakse, ranije operacije, ponavljane infekcije i ukupan broj pridruženih oboljenja (kardiovaskularna, respiratorna, gastrointestinalna, genitourinarna, endokrinološka, neurološka i hematološka) imaju kumulativni efekt na mogućnost nastanka IOM nakon artroplastike kuka, a svako pridruženo oboljenje povećava rizik od IOM za 35% [107].

Pacijenti sa kardiološkim bolestima imaju povišen rizik za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, zahvaljujući agresivnijoj antikoagulantnoj terapiji nakon operacije, a samim tim je i povećana šansa za nastanak postoperativnog hematoma [108]. Kod ove grupe pacijenata, koji su generalno stariji i lošijeg zdravstvenog stanja, samo zarastanje operativne rane je sporije i može rezultirati kasnijom IOM [105]. U svakom slučaju, ovi pacijenti zahtevaju preoperativnu evaluaciju od strane kardiologa, kao i optimalnu antikoagulantnu terapiju u cilju prevencije trombo-embolijskih komplikacija, ali bez povećanja rizika od nastanka postoperativnog hematoma i eventualne IOM na toj osnovi [101].

Preoperativna anemija povećava rizik za nastanak IOM nakon artroplastike kuka. Alogena transfuzija krvi, koja je u ovim slučajevima neophodna, po određenim studijama predstavlja faktor rizika za nastanak IOM [109]. Primena rekombinantnog humanog eritropoetina pre operacije može da smanji potrebu za transfuzijom, a samim tim i rizik od nastanka postoperativne IOM [110]. Međutim, zbog visoke cene, primena eritropoetina nije široko zastupljena u kliničkoj praksi, te je neophodno preispitati i uticati na druge moguće uzroke anemije, kao što je malnutricija, još jedan od registrovanih faktora rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka [111].

Gojazni pacijenti, kao i pacijenti sa indeksom telesne mase (BMI) većim za 20% od njihove idealne telesne težine, imaju povećan rizik za nastanak IOM nakon artroplastike kuka [112,113]. U ovim slučajevima svakako se preporučuje redukcija telesne težine pre elektivne

artroplastike kuka, u cilju smanjenja rizika od postoperativne IOM, a u obzir dolaze i hirurške metode smanjenja gojaznosti kao što je želudačni bypass [101].

Diabetes mellitus spada u faktore rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, na koje je takođe potrebno preoperativno uticati. Regulacija glikemije je neophodna kako pre elektivne artroplastike zbog artroze kuka, tako i pre operativnog lečenja preloma vrata butne kosti [101].

Pušenje duvana je povezano sa većom stopom učestalosti IOM nakon artroplastike kuka. Štetan uticaj ovog faktora rizika ogleda se u smanjenoj oksigenaciji tkiva, umanjenu odbrambene funkcije neutrofila i rezultirajućem usporavanju zarastanja operativne rane [114]. Zato su korisni i neophodni programi edukacije pušača u cilju prestanka pušenja i to najmanje 30 dana pre elektivne artroplastike, kako bi se pravovremeno uticalo na ovaj faktor rizika a samim tim bi se smanjila i mogućnost nastanka postoperativne IOM [101].

Iako postoje teoretski argumenti da malnutricija predstavlja faktor rizika za nastanak infekcije operativnog mesta, dokazi za to i dalje ostaju predmet istraživanja. Dijagnoza malnutricije postavlja se u slučaju da je nivo serumskog albumina manji od 3,4 g/dl, a ukupan broj limfocita ispod  $1500/\text{mm}^3$  [115]. Ranija istraživanja su pokazala da je preoperativni broj limfocita ispod  $1500/\text{mm}^3$  povezan sa pet puta većom učestalosti pojave komplikacija zarastanja operativne rane, a da je nivo albumina manji od 3,5g/dL udružen sa čak sedam puta većim rizikom za nastanak istih komplikacija [116]. U svakom slučaju, nivo serumskog albumina i ukupan broj limfocita se lako dobija rutinskom analizom krvi, te je i ovaj faktor rizika moguće preoperativno kontrolisati i uticati na poboljšanje nutritivnog statusa pacijenta u cilju smanjenja rizika od nastanka postoperativne IOM [101].

Pacijenti sa reumatoidnim artritismom (RA) imaju povećan rizik za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, najvećim delom zahvaljujući imunosupresivnoj terapiji i dugotrajnoj sistemske primeni steroidne terapije [113]. Samim tim i ostala sistemska oboljenja, koja zahtevaju primenu imunosupresivne terapije, potencijalno bi predstavljala faktore rizika, ali su podaci tematskih istraživanja o tome i dalje kontradiktorni i zahtevaju dalju analizu. Bez obzira na tu činjenicu, u kliničkoj praksi je neophodna detaljna preoperativna evaluacija ovih pacijenata i njihova adekvatna medikamentozna priprema za operaciju artroplastike kuka u remisiji osnovnog oboljenja [101].

Koagulopatije, uključujući povišene vrednosti INR-a (international normalized ratio), mogu uzrokovati povećano intraoperativno krvarenje i pojavu posledičnog hematoma, kao nezavisnog faktora rizika za nastanak infekcije operativnog mesta [117]. Imajući u vidu potrebu profilakse trombo-embolijskih komplikacija nakon artroplastike kuka, neophodna je

njena racionalna primena, koja neće dovesti do ekscesivnog, neželjenog krvarenja i povećanog rizika od nastanka postoperativne IOM [118].

U strategiji redukcije faktora rizika za nastanak infekcije operativnog mesta potrebno je pre planirane operacije isključiti postojanje udaljenih ili istovremenih infekcija, kao što su na primer urinarne infekcije. U slučaju da su takve infekcije prisutne, neophodna je njihova preoperativna eradikacija primenom adekvatne antibiotske terapije [105,119]. Realan problem predstavljaju pacijenti sa prelomom vrata butne kosti i prisutnom udaljenom infekcijom, čije operativno lečenje ne može biti odloženo na duži vremenski period, do potpune sanacije pomenute infekcije [101].

Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom imaju povišen rizik za nastanak IOM nakon artroplastike, te je samim tim neophodno normalizovati nivo kreatinina pre planirane operacije. Opšte abnormalnosti skeletnog sistema i udruženi komorbiditeti razlozi su povećane stope učestalosti postoperativnog morbiditeta i mortaliteta kod ove grupe pacijenata [120].

Za kvantitativnu procenu opšteg zdravstvenog stanja pacijenta u upotrebi su ASA skor i modifikovani Charlson-ov indeks komorbiditeta [121]. Charlson-ov indeks komorbiditeta razvijen je u cilju prognoze jednogodišnjeg mortaliteta pacijenata, a na bazi podataka o prisutnim komorbiditetima iz bolničkih kartona ili istorija bolesti. Sastoji se od 19 komorbiditeta čija težina je određena vrednostima 1, 2, 3 ili 6. Težina komorbiditeta bazirana je na veličini prilagođenog relativnog rizika, povezanog sa svakim pojedinačnim komorbiditetom u Cox-ovom proporcionalnom regresionom hazard-modelu.

Tri komorbiditeta (bolesti jetre, diabetes mellitus i neoplazme) mogu imati različitu težinu, zavisno od stepena bolesti. Drugi istraživači prilagodili su Charlson-ov indeks prema podacima iz kompjuterske baze podataka nakon otpusta iz bolnice, a prema Međunarodnoj klasifikaciji oboljenja, u cilju kratkoročne procene smrtnosti [122] Pacijenti sa ASA skorom većim od 2 ili 3, kao i pacijenti sa Charlson indeks skorom većim od 4, imaju dokazano veći rizik za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka [104, 105, 123]. Pomenute metode za kvantitativnu procenu opšteg zdravstvenog stanja pacijenta često imaju ograničenu vrednost procene individualno specifičnog rizika za nastanak IOM nakon artroplastike [112]. U novije vreme razvijen je elektronski sistem kalkulacije rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka, posebno koristan kod pacijenata sa prisutnim većim brojem komorbiditeta [124].

Nacionalni sistem nadzora nad bolničkim infekcijama u SAD uveo je tzv National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) indeks rizika, koji je specifičan za svaku

operaciju. NNIS nedavno je preimenovan u National Healthcare Safety Network (NHSN), a shodno tome je promenjen i naziv indeksa rizika. Vrednost NNIS indeksa rizika je od 0 do 3, a zasnovana je na sabiranju vrednosti tri nezavisne i podjednako bitne varijable na sledeći način:

1. Klasa kontaminacije operativnog mesta (klase 1 i 2/čisto i čisto-kontaminirano operativno mesto =0, klase 3 i 4 / kontaminirano i prljavo operativno mesto =1)
  2. Zdravstveno stanje pacijenta (ASA skor  $\leq 2$  =0, ASA skor  $> 2$  =1)
  3. Dužina trajanja operacije (dužina trajanja  $\leq 75\%$  od prosečnog trajanja određene operacije =0, dužina trajanja  $> 75\%$  od prosečnog trajanja određene operacije = 1)
- [119].

U odnosu na pojedinačne komponente, čije vrednosti sačinjavaju njegov ukupni skor, NNIS indeks rizika za identifikaciju pacijenata sa povišenim rizikom za nastanak infekcije operativnog mesta, pokazao je ukupno veću prognostičku vrednost za nastanak IOM [125].

Ostaje otvoreno pitanje da li su faktori rizika za nastanak infekcije operativnog mesta nakon totalne i parcijalne artroplastike kuka isti ili se razlikuju. Značaj identifikacije faktora rizika za nastanak IOM kod pacijenata operisanih metodama parcijalne i totalne artroplastike kuka bio bi od ključnog značaja u cilju preduzimanja specifičnih mera prevencije infekcije operativnog mesta [101, 102, 103, 126].

## **PROBLEM**

Infekcija operativnog mesta jedna je od najčešćih i najtežih komplikacija nakon ugradnje endoproteze kuka, bilo da se radi o parcijalnoj ili totalnoj artroplastici. Operativno lečenje koksartroze metodom totalne artroplastike kuka i operativno lečenje preloma vrata butne kosti metodom parcijalne ili totalne artroplastike, ima za cilj ponovno uspostavljanje normalne funkcije obolelog ili povređenog zgloba, a samim tim i poboljšanje kompletnog funkcionalnog statusa i kvaliteta života pacijenta. Pacijenti sa prelomom vrata butne kosti bez ove vrste lečenja ostaju vezani za postelju, a rizik za nastanak brojnih komplikacija kao što su: duboka venska tromboza, trombembolija, pojava dekubitalnih ulkusa, pneumonija i dr., uključujući i smrtni ishod, realno se povećava. Degenerativno oboljenje kuka- koksartroza takođe u velikoj meri limitira pacijenta za normalne životne aktivnosti, pacijenti postaju sve manji pokretni, a njihov kvalitet života sve lošiji, tako da u najtežim slučajevima i oni postaju gotovo nesposobni za hod. Sve ove činjenice govore u prilog velikog značaja operativnog lečenja metodom artroplastike kuka, kojom se danas leče stotine hiljada pacijenata širom sveta. S druge strane postoperativne komplikacije, među kojima infekcija operativnog mesta



zauzima značajno mesto, kompomituju željeni rezultat operativnog lečenja i iziskuju dodatne dijagnostičke i terapijske mere, uključujući produženu hospitalizaciju i neretko ponovno operativno lečenje, čime ponovo dolazi do ugrožavanja funkcionalnog statusa, pa čak i opšteg stanja pacijenta sa smrtnim ishodom u određenom procentu. U dosadašnjim istraživanjima dokazani su pojedinačni faktori rizika za nastanak infekcije operativnog mesta nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka. Međutim, većina pomenutih istraživanja nije precizno definisala sve poznate faktore rizika, čije bi poznavanje moglo da posluži kao parametar za određivanje pacijenata sa visokim rizikom za nastanak infekcije operativnog mesta nakon artroplastike kuka. Specifične mere prevencije bile bi usmerene prema ovim pacijentima, što bi u mnogome doprinelo njihovom kvalitetnijem i bržem oporavku nakon ugradnje endoproteze kuka.

## **2. HIPOTEZA**

Postoji razlika u zastupljenosti registrovanih faktora rizika (FR), koji su u vezi sa pacijentom, procedurama u toku hospitalizacije i operativnom metodom, za nastanak infekcija operativnog mesta (IOM) u pacijenata operisanih metodom parcijalne i totalne artroplastike kuka.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Za proveru hipoteze postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi incidenciju IOM u ispitanika operisanih metodom parcijalne artroplastike kuka i u ispitanika operisanih metodom totalne artroplastike kuka.
2. Utvrditi incidenciju rane i kasne IOM (po Fitzgerald-ovoj klasifikaciji) u ispitanika operisanih metodom parcijalne artroplastike kuka i u ispitanika operisanih metodom totalne artroplastike kuka.
3. Utvrditi zastupljenost ispitivanih FR, koji su u vezi sa ispitanikom, procedurama u toku hospitalizacije i operativnom metodom, za nastanak IOM u ispitanika operisanih metodom totalne artroplastike kuka.
4. Utvrditi zastupljenost ispitivanih FR, koji su u vezi sa ispitanikom, procedurama u toku hospitalizacije i operativnom metodom, za nastanak IOM u ispitanika operisanih metodom parcijalne artroplastike kuka.
5. Utvrditi tip IOM (površna, duboka, organ/prostor), uzročnike IOM i njihovu osetljivost na određene antibiotike.

U istraživanju je sprovedeno upoređivanje zastupljenosti ispitivanih faktora rizika, koji su u vezi sa ispitanikom, procedurama u toku hospitalizacije i operativnom metodom, između dve kohorte.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ispitanici

Prospektivnom kohortnom studijom obuhvaćeno je 1783 pacijenata kojima je primarno ugrađena endoproteza kuka u Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju VMA u petogodišnjem periodu. Ispitanici su svrstani u dve kohorte. U prvoj kohorti praćeni su ispitanici kojima je endoproteza kuka ugrađena metodom totalne artroplastike. U drugoj kohorti praćeni su ispitanici kojima je endoproteza kuka ugrađena metodom parcijalne artroplastike kuka. U toku lečenja, na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i intraoperativnog nalaza registrovani svi potrebni podaci za ovo istraživanje, koji su potom upisivani u upitnik za svakog ispitanika posebno. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta VMA.

Registrovana su sledeća obeležja u vezi sa:

#### **Ispitanikom:**

- Uzrast (godine)
- Pol
- Indeks telesne mase
- Prisustvo preoperativne infekcije
- Prelom vrata butne kosti
- Reumatoidni artritis
- Degenerativno izmenjen zglob kuka-koksartroza
- Diabetes mellitus
- ASA skor (Američko udruženje anesteziologa definisalo je tzv. ASA skor na osnovu kojeg se svi bolesnici dele u pet kategorija prema zdravstvenom stanju pre operacije)

#### **Fizički status bolesnika pre operacije (ASA\* skor)**

<u>Skor bolesnika</u>	<u>Preoperativni status</u>
ASA 1	Zdrava osoba
ASA 2	Bolesnik sa blagim oboljenjem
ASA 3	Bolesnik sa teškim oboljenjem koje ga onesposobljava
ASA 4	Bolesnik sa teškim oboljenjem koje ga onesposobljava i ugrožava njegov život
ASA 5	Bolesnik na samrti za koga se ne očekuje da preživi 24h sa operacijom ili bez nje

---

\*The American Society of Anesthesiologists

### **Procedurama u toku hospitalizacije:**

- Dužina bolničkog lečenja pre izvođenja operativne procedure (broj preoperativnih dana)
- Prisustvo centralnog vaskularnog katetera
- Ukupna dužina hospitalizacije (broj dana)

### **Operativnom procedurom:**

- Vrsta operativne procedure (parcijalna ili totalna proteza kuka)
- Dužina trajanja operativne metode (minuti)
- Primena antimikrobne profilakse (agens)
- National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) rizik

NNIS rizik izračunava se na osnovu klase kontaminacije operativnog mesta, zdravstvenog stanja pacijenta (ASA skor) i dužine trajanja operacije. Zbir navedenih faktora (skor) može biti od 0 do 3.

### **NNIS indeks (National Nosocomial Infection Surveillance)**

Faktori rizika	Skor
ASA skor 3, 4 ili 5	1
Dužina operacije veća od „T sati“*	1
Klasa kontaminacije operativnog mesta <sup>†</sup>	1

\*75% (p 75) dužine svake operativne procedure

Dužina intervencije  $\leq$  p 75=0

Dužina intervencije  $>$  p 75=1

<sup>†</sup>Klasa kontaminacije: klasa 1 i 2 (čisto i čisto-kontaminirano operativno mesto)=0;

Klasa 3 i 4 (kontaminirano i prljavo/inficirano operativno mesto)=1

### **Karakteristikama IOM**

- Dubina infekcije i vreme nastanka infekcije po Fitzgerald-ovoj klasifikaciji
- Izolovan uzročnik
- Osetljivost uzročnika na određene antibiotike

### **Definicije infekcije operativnog mesta**

Za definiciju IOM korišćeni su kriterijumi CDC [63], a upotrebljena je i Fitzgerald-ova klasifikacije IOM nakon ugradnje endoproteze na osnovu vremena i pretpostavljenog mehanizma nastanka.

## **4.2. Metode**

Metode u okviru ovog ispitivanja bile su: hirurške metode-operativno lečenje, postoperativno praćenje ispitanika, dokazivanje uzročnika IOM, primena antibiotske terapije, statističke metode obrade podataka.

### **Hirurške metode**

Operativno lečenje ispitanika sa prelomom vrata butne kosti i degenerativnim oboljenjem zgloba kuka sprovedeno je standardnim metodama ugradnje parcijalne i totalne endoproteze kuka, po priznatim svetskim standardima za ovu vrstu lečenja.

### **Postoperativno praćenje ispitanika**

Za vreme hospitalizacije, u postoperativnom toku praćen je klinički status ispitanika, lokalni nalaz na operativnoj rani, laboratorijski nalazi kao pokazatelji nespecifičnog zapaljenskog sindroma i kontrolni radiografski nalazi.

Registrovane IOM su bile površinske, duboke i organ/prostor, klasifikovane po preporukama CDC (63), a tretirane su antibiotskom terapijom i po potrebi revizionim operacijama.

### **Određivanje uzročnika IOM i primena antibiotske terapije**

U slučaju klinički verifikovane IOM, ordinirana je empirijska antibiotska terapija uz prethodno uzet bris za identifikaciju uzročnika i određivanje njegove osetljivosti na antibiotike. Nastavak terapije zavisio je od nalaza antibiograma i uključivao je ili nastavak već započete terapije istim antibiotikom ili njegovu zamenu drugim, koji se po nalazu antibiograma pokazao najefikasnijim. Ova vrsta ispitivanja vršena je u Institutu za mikrobiologiju VMA, uz primenu standardnih metoda koje se danas koriste u svetu za tu vrstu analiza.

### **Opšti laboratorijski i radiografski nalazi**

Laboratorijska ispitivanja vršena su u Institutu za medicinsku biohemiju VMA, a radiografska u Institutu za radiologiju VMA.

### **Statistička obrada podataka**

Incidencija IOM je određivana u odnosu na broj operisanih ispitanika, primenom metoda parcijalne ili totalne artroplastike kuka tokom perioda izrade studije.

Za analizu faktora rizika koristili smo logistički regresioni model primenom SPSS programa (verzija 17, Chicago, IL, USA). Većina varijabli predstavljena je kao učestalost sigurnih kategorija, dok je statistička značajnost različitosti testirana Hi kvadrat testom. U slučaju kontinuiranih podataka, varijable su predstavljene srednjom vrednosti  $\pm$  standardna devijacija (SD), a statistička značajnost različitosti testirana je T-testom. Izračunavanje relativnih rizika i

njihovih 95% intervala sigurnosti, sprovedeno je determinacijom intenziteta povezanosti između faktora rizika i nastanka IOM. Iz tog razloga, najdominantnije varijable kao nezavistan faktor rizika inkorporirane su u binarnu logističku regresionu analizu. Sve analize procenjene su na nivou  $p \leq 0,05$  kao statistička značajnost.

### **4.3. Značaj istraživanja**

Problem bolničkih infekcija uopšte, a posebno IOM predstavlja jedan od najakutnijih i najtežih problema u savremenoj ortopedskoj hirurgiji. Iako je medicina dostigla najveći napredak poslednjih decenija, njene često invazivne dijagnostičke i terapijske procedure predstavljaju faktore rizika za sticanje infekcija u bolničkim uslovima, pa i onih najtežih. Poznavanje faktora rizika za nastanak IOM je preduslov za kvalitetan preventivni rad u operativnom lečenju koksartroze i preloma vrata butne kosti metodama totalne i parcijalne artroplastike kuka. Rezultati ove studije bi precizno ukazali na faktore rizika za nastanak IOM pri ugradnji endoproteze kuka, kako kod primene metode ugradnje parcijalne, tako i metode totalne endoproteze kuka, što bi unapredilo dosadašnja saznanja u ovoj oblasti i omogućilo dalja istraživanja u cilju unapređenja postojećih mera prevencije.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike ispitanika

U ispitivanju su uključeni bolesnici iz Klinike za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju VMA, hospitalizovani radi operativnog lečenja preloma vrata butne kosti ili degenerativnog oboljenja zgloba kuka u periodu od 2006. do 2010. godine. Prospektivnim kontinuiranim praćenjem bilo je obuhvaćeno 1783 ispitanika, podeljenih u dve kohorte. Kohorta 1 sastojala se od 1390 odraslih ispitanika kod kojih je ugrađena totalna endoproteza kuka, a kohorta 2 sastojala se od 393 odrasla ispitanika kod kojih je ugrađena parcijalna endoproteza kuka. Detaljni podaci o karakteristikama ispitanika prezentovani su u Tabeli 1.

Tabela 1 pokazuje da je životna dob ispitanika u kohorti 2 bila statistički značajno veća u odnosu na kohortu 1 (80,1 vs. 63,9). Istovremeno u kohorti 1 bilo je statistički značajno više muškaraca (37,9% vs. 30,8%), a u kohorti 2 bio je statistički značajno veći broj žena (69,2% vs. 62,1%), što je prikazano na Grafikonu 2. Raspon godina starosti bio je značajno širi u kohorti 1 (18 - 90) u odnosu na kohortu 2 (54 - 97). Radi bolje preglednosti, distribucija ispitanika u odnosu na životnu dob je prikazana na grafikonima 2 i 3, koji ukazuju na bolju grupisanost ispitanika kohorte 2 u odnosu na kohortu 1 sa aspekta srednje vrednosti godina starosti.

Indeks telesne mase imao je statistički značajno veću srednju vrednost kod ispitanika kohorte 1 u odnosu na kohortu 2 ( $26,5 \pm 3,9$  vs.  $25,1 \pm 3,6$ ,  $p < 0,001$ ).

Diabetes mellitus je registrovan kod 10.6% ispitanika kohorte 1, odnosno 17.3% ispitanika kohorte 2 što je statistički značajno češće ( $p < 0,001$ ).

Reumatoidni artritis je statistički značajno češće registrovan kod ispitanika kohorte 1 u odnosu na kohortu 2 (4,9% vs. 2,3%,  $p < 0,05$ ).

Pušenje duvana je statistički značajno češće registrovano kod ispitanika kohorte 1 u odnosu na kohortu 2 (15,5% vs. 4,8%,  $p < 0,001$ ).

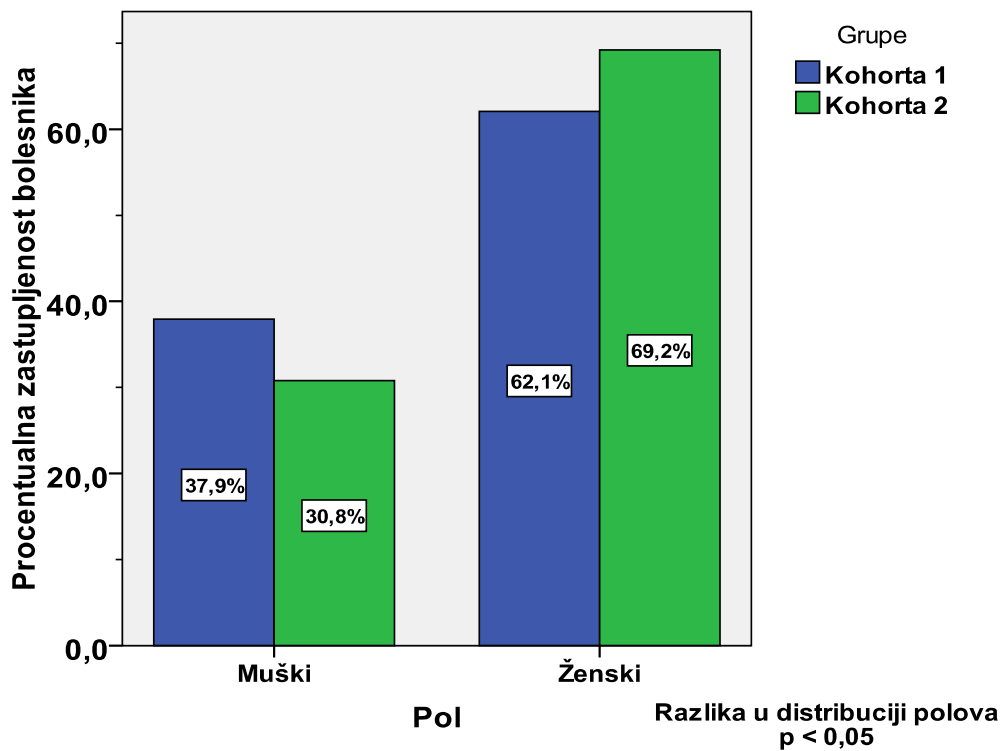
Vrednosti ASA skora 2 su statistički značajno češće registrovane kod ispitanika kohorte 1 u odnosu na kohortu 2 (71,3% vs. 31,8 %,  $p < 0,001$ ), a vrednosti ASA skora 3 statistički su



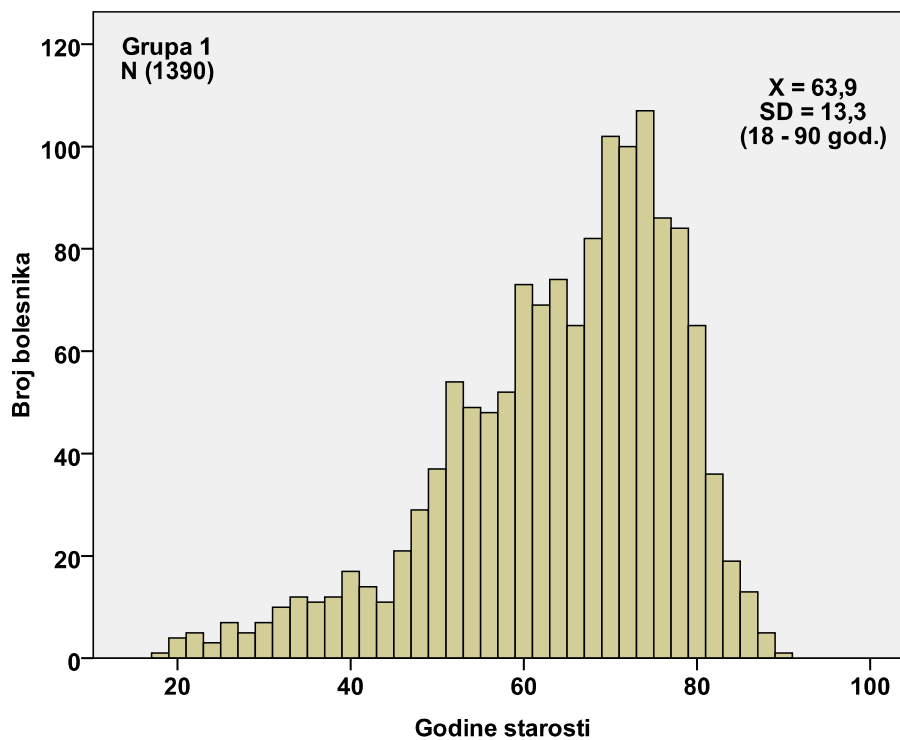
značajno češće registrovane kod ispitanika kohorte 2 u odnosu na kohortu 1 (60,3% vs. 18,0%,  $p < 0,001$ )

**Tabela 1. Karakteristike ispitanika sa totalnom (kohorta 1) i parcijalnom artroplastikom kuka (kohorta 2)**

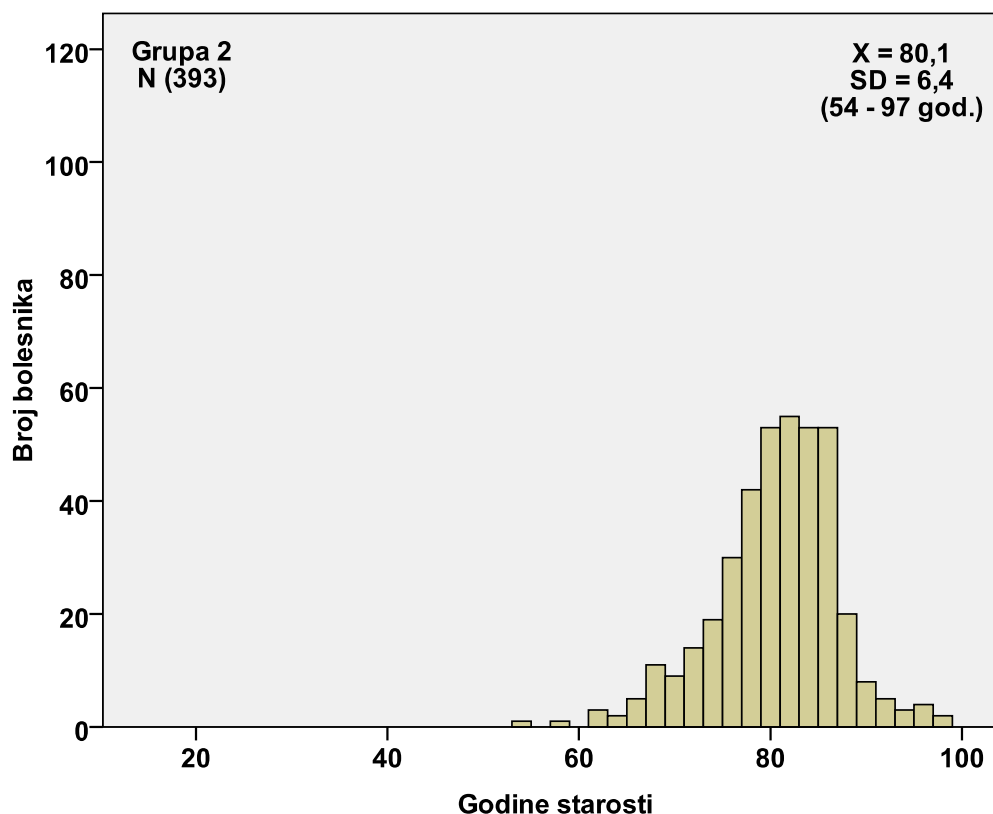
Karakteristike ispitanika	Kohorta 1 N(1390)	Kohorta 2 N(393)	<i>P</i>
Životna dob ( $X \pm SD$ )	63,9 $\pm$ 13,2	80,1 $\pm$ 6,4	< 0,001
Muški pol, n (%)	527 (37,9)	121 (30,8)	< 0,05
Ženski pol, n (%)	863 (62,1)	272 (69,2)	
Indeks telesne mase ( $X \pm SD$ )	26,5 $\pm$ 3,9	25,1 $\pm$ 3,6	< 0,001
Prisustvo preop. infekcije, n (%)			
Da	35 (2,5)	13 (3,3)	0,45
Ne	1355 (97,5)	380 (96,7)	
Prelom vrata butne kosti, n (%)			
Da	233 (16,8)	393 (100,0)	< 0,001
Ne	1157 (83,2)	0 (0,0)	
Koksartroza, n (%)			
Da	1157 (83,2)	0 (0,0)	< 0,001
Ne	233 (16,8)	393 (100,0)	
Diabetes mellitus, n (%)			
Da	147 (10,6)	68 (17,3)	< 0,001
Ne	1243 (89,4)	325 (82,7)	
Reumatoidni artritis, n (%)			
Da	68 (4,9)	9 (2,3)	< 0,05
Ne	1322 (95,1)	384 (97,7)	
Pušenje duvana, n (%)			
Da	215 (15,5)	19 (4,8)	< 0,001
Ne	1175 (84,5)	374 (95,2)	
ASA skor, n (%)			
1	135 (9,7)	0 (0,0)	< 0,001
2	991 (71,3)	125 (31,8)	
3	250 (18,0)	237 (60,3)	< 0,001
4	14 (1,0)	31 (7,9)	



Grafikon 2. Distribucija ispitanika po polu u kohorti 1 i kohorti 2



Grafikon 3. Godine starosti ispitanika u kohorti 1



Grafikon 4. Godine starosti ispitanika u kohorti 2

## 5.2. Karakteristike procedura u toku hospitalizacije i karakteristike operativnih procedura

U tabeli 2 prikazane su karakteristike procedura u toku hospitalizacije i karakteristike operativnih procedura kod ispitanika kohorte 1 i ispitanika kohorte 2. Između dve kohorte ispitanika postojala je statistički značajna razlika u: broju dana ukupne hospitalizacije ( $15,6 \pm 6,7$  vs.  $16,9 \pm 9,1$ ;  $p < 0,01$ ), dužini operacije u minutima ( $83,4 \pm 22,6$  vs.  $73,3 \pm 22,6$ ;  $p < 0,001$ ), NNIS riziku (za rizik 0 – 69,6% vs. 30,3%;  $p < 0,001$ , rizik 1 – 27,7% vs. 63,4%;  $p < 0,001$ , rizik 2 – 2,7% vs. 6,4%;  $p < 0,001$ ). Evidentna je veća zastupljenost ispitanika sa NNIS rizikom 0 u kohorti 1 (69,6%), za razliku od kohorte 2 gde dominiraju ispitanici sa NNIS rizikom 1 (63,4%).

Nije postojala statistički značajna razlika između ispitanika kohorte 1 i kohorte 2 u vrsti primenjenih antibiotika u preoperativnoj profilaksi. Cefalosporini su primenjeni kod 1241 ili 89,2% ispitanika u kohorti 1, odnosno kod 349 ili 88,8% ispitanika u kohorti 2. Aminoglikozidi su primenjivani kod 127 ili 9,1% ispitanika u kohorti 1, odnosno kod 41 ili 10,4% ispitanika u kohorti 2.

**Tabela 2. Karakteristike procedura u toku hospitalizacije i karakteristike operativnih procedura kod ispitanika kohorte 1 i kohorte 2**

<b>Procedure u toku hospitalizacije</b>	Kohorta 1 N (1390)	Kohorta 2 N (393)	<i>p</i>
Primena CVK, n (%)	6 (0,4)	1 (0,3)	0,96
Broj dana ukupne hospitalizacije, X ± SD	15,6 ± 6,7	16,9 ± 9,1	< 0,01
Broj dana preoperativne hospitalizacije, X ± SD	6,5 ± 4,5	6,9 ± 5,2	0,11
<b>Karakteristike operativne procedure</b>			
Duzina operacije u minutima, X ± SD	83,4 ± 22,6	73,3 ± 22,6	< 0,001
NNIS rizik, n (%)			
0	968 (69,6)	119 (30,3)	< 0,001
1	385 (27,7)	249 (63,4)	< 0,001
2	37 (2,7)	25 (6,4)	< 0,001
3			
Vrste primenjenih antibiotika u profilaksi IOM			
Cefalosporini, n (%)	1241 (89,2)	349 (88,8)	0,86
Aminoglikozidi, n (%)	127 (9,1)	41 (10,4)	0,49
Ostali, n (%)	22 (1,5)	3 (0,7)	0,32

CVK- centralni venski kateter; IOM – infekcija operativnog mesta; NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance

### 5.3. Prospektivna kohortna studija na ispitanicima sa totalnom artroplastikom kuka

U tabeli 3 su prikazane karakteristike operisanih ispitanika, procedura u toku hospitalizacije i operativnih procedura kod ispitanika operisanih metodom totalne artroplastike kuka, kohorta 1. U ovoj kohorti registrovano je 16 ispitanika sa IOM i 1374 ispitanika bez IOM. Prikazani su ispitanici kod kojih je zastupljena određena karakteristika. U univarijantnoj analizi zavisna varijabla je bila prisustvo IOM, a nezavisne varijable bile su: muški pol, Diabetes mellitus, životna dob, pušenje duvana, indeks telesne mase, ASA skor, preoperativna infekcija, prelom vrata butne kosti, artroza kuka, reumatoidni artritis, primena CVK, broj dana ukupne hospitalizacije, broj dana preoperativne hospitalizacije, dužina operacije, NNIS rizik i vrsta ugrađene endoproteze.

Muškog pola je bilo 25,0% ispitanika sa IOM, odnosno 38,1% ispitanika bez IOM ( $p=0,292$ ). Nije uočena statistički značajna razlika između ispitanika prema polu sa i bez IOM u kohorti 1.

Diabetes mellitus je registrovan kod 6,3% ispitanika sa IOM, odnosno kod 10,6% ispitanika bez IOM ( $p=0,577$ ). Nije uočena statistički značajna razlika između ispitanika-dijabetičara sa i bez IOM u kohorti 1.

Indeks telesne mase  $\leq 25$  registrovan je kod 25,0% ispitanika sa IOM, odnosno kod 40,8% ispitanika bez IOM, dok je indeks telesne mase  $> 25$  registrovan kod 75,0% ispitanika sa IOM, odnosno kod 59,2% ispitanika bez IOM, što nije pokazalo statistički značajnu razliku ( $p=0,212$ ).

Pušenje duvana je registrovano kod 43,8% ispitanika sa IOM i kod 15,1% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost navike pušenja duvana kod ispitanika sa IOM (RR: 4,360; 95% CI: 1,606-11,836;  $p=0,004$ ).

Vrednost ASA skora 2 registrovana je kod 43,8% ispitanika sa IOM, odnosno kod 71,6% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost vrednosti ASA skora 2 kod ispitanika bez IOM (RR: 10,813; 95% CI: 1,240-94,285;  $p=0,031$ ).

Prisustvo preoperativne infekcije registrovano je kod 12,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 2,4% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost preoperativne infekcije kod ispitanika sa IOM (RR: 5,805; 95% CI: 1,268-26,578;  $p=0,023$ ).

Prelom vrata butne kosti registrovan je kod 37,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 16,5% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost preloma vrata butne kosti kod ispitanika sa IOM (RR: 3,032; 95% CI: 1,091-8,425;  $p=0,033$ ).

Artroza kuka registrovana je kod 62,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 83,6% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost artroze kuka kod ispitanika bez IOM (RR: 3,064; 95% CI: 1,102-8,515;  $p=0,032$ ).

Reumatoidni artritis je registrovan kod 12,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 4,8% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost reumatoidnog artritisa kod ispitanika sa IOM (RR: 2,831; 95% CI: 0,630-12,715;  $p=0,174$ ).

Primena CVK je registrovana kod 18,8% ispitanika sa IOM, odnosno kod 0,4% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom je dobijena statistički značajno češća zastupljenost primene CVK kod ispitanika sa IOM (RR: 57,950; 95% CI: 12,684-264,76;  $p=0,001$ ). Kod 212 ispitanika nije postojao podatak o primeni CVK.

Veći broj dana ukupne hospitalizacije registrovan je kod ispitanika sa IOM u odnosu na ispitanike bez IOM ( $19,9 \pm 5,8$  vs.  $15,5 \pm 6,7$ ). Univarijantnom regresionom analizom dobijen je statistički značajno veći broj dana ukupne hospitalizacije kod ispitanika sa IOM (RR: 0,946; 95% CI: 0,906-0,988;  $p=0,012$ ).

Prosečna dužina trajanja operacije (u minutima) iznosila je  $79,4 \pm 30,4$  kod ispitanika sa IOM, odnosno  $83,4 \pm 22,5$  kod ispitanika bez IOM. Nije uočena statistički značajna razlika između

ispitanika sa i bez IOM u kohorti 1 u odnosu na dužinu trajanja operativnog zahvata ugradnje totalne endoproteze kuka ( $p=0,477$ ).

Vreme trajanja operacije (u minutima)  $< 60$  registrovano je kod 37,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 22,1% ispitanika bez IOM, vreme trajanja operacije 61-89 registrovano je kod 25,0% ispitanika sa IOM, odnosno kod 33,3% ispitanika bez IOM, vreme trajanja operacije 90-119 registrovano je kod 25,0% ispitanika sa IOM, odnosno kod 33,8% ispitanika bez IOM, vreme trajanja operacije  $\geq 120$  registrovano je kod 12,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 10,8% ispitanika bez IOM. Vreme trajanja operacije ni u jednom navedenom periodu nije pokazalo statistički značajnu razliku među ispitanicima sa i bez IOM u kohorti 1 ( $p=0,477-0,639$ ).

NNIS rizik 0 registrovan je kod 37,5% ispitanika sa IOM u odnosu na 70,2% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost NNIS rizika 0 kod ispitanika bez IOM (RR: 14,191; 95% CI: 3,405-59,151;  $p=0,001$ ). NNIS rizik 1 registrovan je kod 43,8% ispitanika sa IOM u odnosu na 27,3% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost NNIS rizika 1 kod ispitanika sa IOM (RR: 4,727; 95% CI: 1,169-19,117;  $p=0,029$ ).

Bescementna endoproteza kuka bila je ugrađena kod 62,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 52,8% ispitanika bez IOM ( $p=1,00$ ). Cementna endoproteza kuka bila je ugrađena kod 31,3% ispitanika sa IOM, odnosno kod 46,0% ispitanika bez IOM ( $p=0,178$ ). Hibridna endoproteza kuka bila je ugrađena kod 6,3% ispitanika sa IOM, odnosno kod 1,2% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost bescementnih i cementnih endoproteza kod ispitanika sa IOM, dok je zastupljenost hibridnih endoproteza bila na granici statističke značajnosti (RR: 7,435; 95% CI: 0,824-67,131;  $p=0,074$ ).

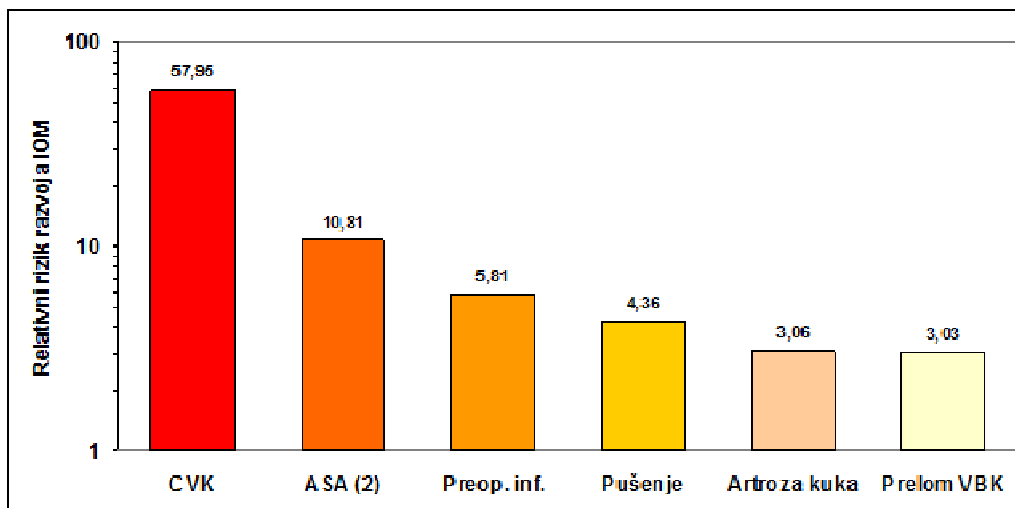
Na grafikonu 5 prikazan je uporedni prikaz značajnih faktora rizika za razvoj IOM u kohorti 1.

**Tabela 3. Karakteristike operisanih ispitanika, procedura u toku hospitalizacije i operativnih procedura kod ispitanika operisanih metodom totalne artoplastike kuka – kohorta 1 - univarijantna analiza**

	Sa IOM (%) 16	Bez IOM(%) 1374	p	RR	CI 95%
<b>Karakteristike operisanih ispitanika</b>					
Muški pol, n (%)	4 (25,0)	523 (38,1)	0,292	0,542	0,174-1,691
Diabetes mellitus, n (%)	1 (6,3)	146 (10,6)	0,577	1,783	0,234-13,599
Životna dob (godine)	-	-	0,729	0,993	0,955-1,032
≤ 65	9 (56,3)	647 (47,1)	0,468	0,692	0,256-1,869
> 65	7 (43,8)	727 (52,9)		1	
Pušenje duvana, n (%)	7 (43,8)	208 (15,1)	0,004	4,360	1,606-11,836
Indeks telesne mase	-	-	0,124	0,914	0,815-1,025
≤ 25, n (%)	4 (25,0)	560 (40,8)	0,212	1	0,662-6,432
> 25, n (%)	12 (75,0)	814 (59,2)		2,064	
<b>ASA skor, n (%)</b>					
1	2 (12,5)	133 (9,7)	0,195	5,115	0,434-60,301
2	7 (43,8)	984 (71,6)	0,031	10,813	1,240-94,285
3	6 (37,5)	244 (17,8)	0,307	3,128	0,350-27,931
4	1 (6,3)	13 (0,9)		1	
Preoperativna infekcija, n (%)	2 (12,5)	33 (2,4)	0,023	5,805	1,268-26,578
Prelom vrata butne kosti, n (%)	6 (37,5)	227 (16,5)	0,033	3,032	1,091-8,425
Artroza kuka, n (%)	10 (62,5)	1149 (83,6)	0,032	3,064	1,102-8,515
Reumatoidni artritis, n (%)	2 (12,5)	66 (4,8)	0,174	2,831	0,630-12,715
<b>Procedure u toku hospitalizacije</b>					
Primena CVK, n (%)	3 (18,8)	6 (0,4)	0,001	57,950	12,684-264,76
Dužina hospitalizacije (dani)	19,9 ± 5,8	15,5 ± 6,7	0,012	0,946	0,906-0,988
Duzina preoperativne hospitalizacije (dani)	7,6 ± 5,8	6,5 ± 4,5	0,318	0,955	0,872-1,045
<b>Karakteristike operativne procedure</b>					
Duzina operacije (minuti), X ± SD	79,4 ± 30,4	83,4 ± 22,5	0,477	1,008	0,985-1,032
< 60, n (%)	6 (37,5)	304 (22,1)	0,639	0,680	0,136-3,410
60-89, n (%)	4 (25,0)	457 (33,3)	0,624	1,534	0,278-8,457
90 – 119, n (%)	4 (25,0)	464 (33,8)	0,611	1,557	0,282-8,586
≥ 120, n (%)	2 (12,5)	149 (10,8)		1	
<b>NNIS rizik, n (%)</b>					
0	6 (37,5)	965 (70,2)	0,001	14,191	3,405-59,151
1	7 (43,8)	375 (27,3)	0,029	4,727	1,169-19,117
2	3 (18,8)	34 (2,5)		1	
3	0 (0,0)	0 (0,0)			
<b>Vrsta ugrađene proteze</b>					
Bescementna, n (%)	10 (62,5)	725 (52,8)		1	
Cementna, n (%)	5 (31,3)	632 (46,0)	0,178	4,265	0,516-35,216
Hibridna, n (%)	1 (6,3)	17 (1,2)	0,074	7,435	0,824-67,131

IOM-infekcija operativnog mesta; CVK-centralni vaskularni kateter; NNIS – National Nosocomial

Infections Surveillance



**Grafikon 5. Uporedni prikaz značajnih faktora rizika za razvoj IOM u kohorti 1**

U tabeli 4 prikazani su rezultati multivarijantne regresione analize faktora rizika za nastanak IOM kod ispitanika kohorte 1, kod kojih je ugrađena totalna endoproteza kuka. U multivarijantnu regresionu analizu su uključene varijable koje su u univarijantnoj analizi dokazane kao značajne ( $p \leq 0,05$ ), ali su istovremeno, u kliničkom smislu, ukazivale na isti trend (povećani rizik u odnosu na prisutnost odnosno intenzitet faktora rizika). Zavisna varijabla je bila prisustvo IOM, a nezavisne varijable bile su: pušenje duvana, ASA skor, preoperativna infekcija.

Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su nezavisni faktori rizika za nastanak IOM kod ispitanika u kohorti sa ugrađenom totalnom endoprotezom kuka pušenje duvana i prisustvo preoperativne infekcije.

Ispitanici sa navikom pušenja duvana su u **5,29** puta većem riziku za nastanak IOM nakon operacije ugradnje totalne endoproteze kuka.

Takođe, ispitanici sa registrovanom preoperativnom infekcijom imaju **5,34** puta veću šansu za razvoj IOM nakon operacije ugradnje totalne endoproteze kuka u odnosu na one ispitanike kod kojih nije registrovana preoperativna infekcija.



**Tabela 4. Nezavisni faktori za nastanak IOM kod ispitanika operisanih metodom totalne artroplastike kuka; multivarijantna analiza**

Prediktor	<i>p</i>	RR	95% gr. poverenja (donja-gornja)
Pušenje duvana	0,002	5,291	1,862-15,038
Preoperativna infekcija	0,037	5,345	1,106-25,824

#### 5.4. Prospektivna kohortna studija na ispitanicima sa parcijalnom artroplastikom kuka

U tabeli 5 su prikazane karakteristike operisanih ispitanika, procedura u toku hospitalizacije i operativnih procedura kod ispitanika operisanih metodom parcijalne artroplastike kuka, kohorta 2. U ovoj kohorti registrovano je 12 ispitanika sa IOM i 381 ispitanika bez IOM. Prikazani su ispitanici kod kojih je zastupljena određena karakteristika. U univarijantnoj analizi zavisna varijabla je bila prisustvo IOM, a nezavisne varijable bile su: muški pol, Diabetes mellitus, životna dob, pušenje duvana, indeks telesne mase, ASA skor, preoperativna infekcija, prelom vrata butne kosti, artroza kuka, reumatoidni artritis, primena CVK, broj dana ukupne hospitalizacije, broj dana preoperativne hospitalizacije, dužina operacije i NNIS rizik.

Muškog pola je bilo 50,0% ispitanika sa IOM, odnosno 30,2% ispitanika bez IOM ( $p=0,154$ ). Nije uočena statistički značajna razlika između ispitanika prema polu sa i bez IOM u kohorti 2.

Diabetes mellitus je registrovan kod 25,0% ispitanika sa IOM, odnosno kod 17,1% ispitanika bez IOM ( $p=0,478$ ). Nije uočena statistički značajna razlika između ispitanika-dijabetičara sa i bez IOM u kohorti 2.

Indeks telesne mase  $\leq 25$  registrovan je kod 58,3% ispitanika sa IOM, odnosno kod 56,2% ispitanika bez IOM, dok je indeks telesne mase  $> 25$  registrovan kod 41,7% ispitanika sa IOM, odnosno kod 43,8% ispitanika bez IOM, što nije pokazalo statistički značajnu razliku ( $p=0,882$ ).

Pušenje duvana je registrovano kod 8,3% ispitanika sa IOM i kod 4,7% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost navike pušenja duvana kod ispitanika sa IOM (RR: 1,833; 95% CI: 0,224-14,988;  $p=0,572$ ).

Prisustvo preoperativne infekcije registrovano je kod 25,0% ispitanika sa IOM, odnosno kod 2,6% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost preoperativne infekcije kod ispitanika sa IOM (RR: 12,367; 95% CI: 2,902-52,08;  $p=0,001$ ).

Prelom vrata butne kosti registrovan je kod 91,7% ispitanika sa IOM, odnosno kod 99,7% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost preloma vrata butne kosti kod ispitanika bez IOM (RR: 34,545; 95% CI: 2,027-588,844;  $p=0.014$ ).

Primena CVK registrovana je kod 12,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 0,3% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća primena CVK kod ispitanika sa IOM (RR: 44,429; 95% CI: 2,516-784,564;  $p=0,010$ ). Kod 73 ispitanika nije postojao podatak o primeni CVK.

Veći broj dana ukupne hospitalizacije registrovan je kod ispitanika sa IOM u odnosu na ispitanike bez IOM ( $27,25 \pm 14,51$  vs.  $16,54 \pm 8,72$ ). Univarijantnom regresionom analizom potvrđena je pozitivna povezanost dužine hospitalizacije i nastanka IOM. Na osnovu faktora RR (0,951) može se zaključiti da između ovih varijabli postoji proporcionalni odnos tj. da svaki dan produženja hospitalnog lečenja proporcionalno podiže stepen rizika za razvoj IOM (RR: 0,951; 95% CI: 0,921-0,982;  $p=0,002$ ).

Vreme trajanja operacije (u minutima)  $< 60$  registrovano je kod 16,7% ispitanika sa IOM, odnosno kod 19,7% ispitanika bez IOM, vreme trajanja operacije 60-89 registrovano je kod 58,3% ispitanika sa IOM, odnosno kod 54,1% ispitanika bez IOM, vreme trajanja operacije 90-119 registrovano je kod 16,7% ispitanika sa IOM, odnosno kod 17,6% ispitanika bez IOM, vreme trajanja operacije  $\geq 120$  registrovano je kod 8,3% ispitanika sa IOM, odnosno kod 8,7% ispitanika bez IOM. Vreme trajanja operacije ni u jednom navedenom periodu nije pokazalo statistički značajnu razliku među ispitanicima sa i bez IOM u kohorti 2 ( $p=0,918-0,990$ ).

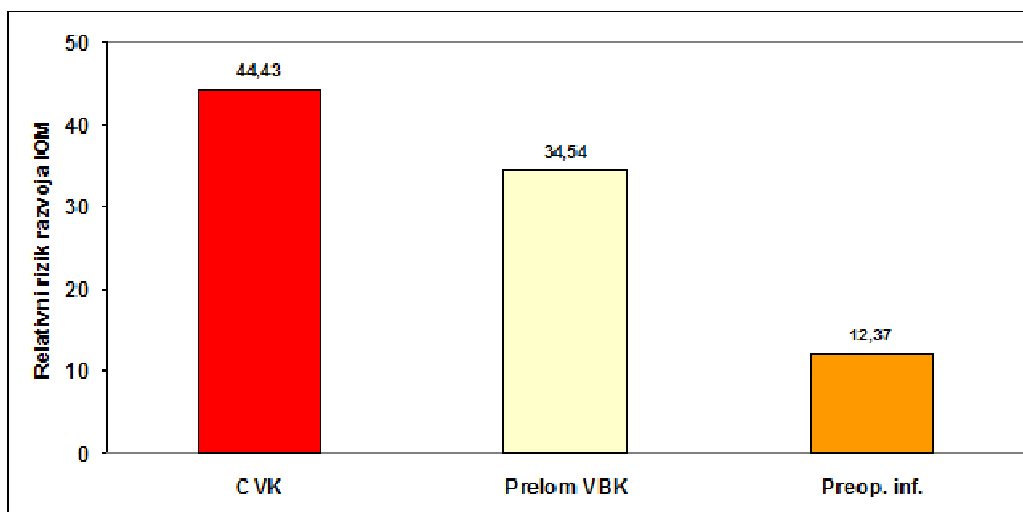
NNIS rizik 0 registrovan je kod 33,3% ispitanika sa IOM u odnosu na 30,4% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost NNIS rizika 0 kod pacijenata bez IOM (RR: 1). NNIS rizik 1 registrovan je kod 58,3% ispitanika sa IOM u odnosu na 63,0% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost NNIS rizika 1 kod pacijenata sa IOM (RR: 1,160; 95% CI: 0,124-10,826;  $p=0,896$ ). NNIS rizik 2 registrovan je kod 8,3% ispitanika sa IOM u odnosu na 6,6% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost NNIS rizika 2 kod pacijenata sa IOM (RR: 1,371; 95% CI: 0,162-11,603;  $p=0,772$ ).

Na grafikonu 6 prikazan je uporedni prikaz značajnih faktora rizika za razvoj IOM u kohorti 2.

**Tabela 5. Karakteristike operisanih ispitanika, procedura u toku hospitalizacije i operativnih procedura kod ispitanika operisanih metodom parcijalne artoplastike kuka- kohorta 2 - univarijantna analiza**

	Sa IOM (%) 12	Bez IOM(%) 381	p	RR	95% gr. poverenja (donja-gornja)
Muški pol, n (%)	6 (50,0)	115 (30,2)	0,154	2,313	0,731-7,324
Diabetes mellitus, n (%)	3 (25,0)	65 (17,1)	0,478	1,621	0,427-6,150
Životna dob (godine)	-	-	0,701	1,017	0,932-1,111
≤ 65	1 (8,3)	11 (2,9)	0,304	3,058	0,362-25,812
> 65	11 (91,7)	370 (97,1)			
Pušenje duvana, n (%)	1 (8,3)	18 (4,7)	0,572	1,833	0,224-14,988
Indeks telesne mase					
≤ 25, n (%)	7 (58,3)	214 (56,2)	0,882	1,093	0,341-3,504
> 25, n (%)	5 (41,7)	167 (43,8)			
ASA skor, n (%)					
1	0 (0,0)	0 (0,0)			
2	4 (33,3)	121 (31,8)	0,409	2,086	0,364-11,946
3	6 (50,0)	231 (60,6)	0,245	2,655	0,512-13,773
4	2 (16,7)	29 (7,6)		1	
Preoperativna infekcija, n (%)	3 (25,0)	10 (2,6)	0,001	12,367	2,902-52,708
Prelom vrata butne kosti, n (%)	11 (91,7)	380 (99,7)	0,014	34,545	2,027-588,844
Artoza kuka, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Reumatoidni artritis, n (%)	1 (8,3)	8 (2,1)	0,191	4,239	0,487-36,886
<b>Procedure u toku hospitalizacije</b>					
Primena CVK, n (%)	1 (12,5)	1 (0,3)	0,010	44,429	2,516-784,564
Dužina hospitalizacije (dani)	27,25 ± 14,51	16,54 ± 8,72	0,002	0,951	0,921-0,982
Duzina preoperativne hospitalizacije (dani)	7,92 ± 4,96	6,91 ± 5,21	0,512	0,969	0,881-1,065
<b>Karakteristike operativne procedure</b>					
Duzina operacije (minuti), X ± SD	68,75 ± 17,98	73,45 ± 22,73	0,479	1,010	0,982-1,040
< 60	2 (16,7)	75 (19,7)		1	
60-89	7 (58,3)	206 (54,1)	0,918	1,136	0,100-12,974
90 - 119	2 (16,7)	67 (17,6)	0,916	0,892	0,106-7,484
≥ 120	1 (8,3)	33 (8,7)	0,990	1,015	0,089-11,605
NNIS rizik, n (%)					
0	4 (33,3)	116 (30,4)		1	
1	7 (58,3)	240 (63,0)	0,896	1,160	0,124-10,826
2	1 (8,3)	25 (6,6)	0,772	1,371	0,162-11,603
3	0 (0,0)	0 (0,0)			

IOM-infekcija operativnog mesta, CVK-centralni vaskularni kateter, NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance



**Grafikon 6. Usporedni prikaz značajnih faktora rizika za razvoj IOM u kohorti 2**

U tabeli 6 prikazani su rezultati multivarijantne regresione analize faktora rizika za nastanak IOM kod ispitanika kohorte 2, kod kojih je ugrađena parcijalna endoproteza kuka. U multivarijantnu regresionu analizu su uključene varijable koje su u univarijantnoj analizi dokazane kao značajne ( $p \leq 0,05$ ). Zavisna varijabla je bila prisustvo IOM, a nezavisne varijable bile su: preoperativna infekcija, primena CVK i broj dana ukupne hospitalizacije. Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da je nezavisni faktor rizika za nastanak IOM kod ispitanika u kohorti sa ugrađenom parcijalnom endoprotezom kuka prisustvo preoperativne infekcije.

Ispitanici sa registrovanom preoperativnom infekcijom su u **13,8** puta većem riziku za nastanak IOM nakon operacije ugradnje parcijalne endoproteze kuka.

**Tabela 6. Nezavisni faktori za nastanak IOM kod ispitanika operisanih metodom parcijalne artroplastike kuka; multivarijantna analiza**

Prediktor	<i>p</i>	RR	95% gr. poverenja (donja-gornja)
Preoperativne infekcije	0,001	13,788	3,000 -63,374

### 5.5. Preoperativne infekcije

Jedna ili više preoperativnih infekcija registrovana je kod 48 ili 2,7% ispitanika i to kod 35 ili 2,5% ispitanika sa totalnom endoprotezom kuka i kod 13 ili 3,3% ispitanika sa parcijalnom endoprotezom kuka.

Urinarne infekcije su najčešće registrovane preoperativne infekcije i to kod 23 ili 1,3% ispitanika. Preoperativno su registrovane kod 16 ili 1,2% ispitanika sa totalnom endoprotezom kuka, odnosno kod 7 ili 1,8% ispitanika sa parcijalnom endoprotezom kuka. Po učestalosti su sledili virusni hepatitisi, HBV i HCV, kod 12 ili 0,7% ispitanika, zatim respiratorne infekcije kod 11 ili 0,6% ispitanika i ostale preoperativne infekcije kod 5 ili 0,3% ispitanika. Ukupan udeo urinarnih infekcija u preoperativnim infekcijama je iznosio 47,9%.

### 5.6. Učestalost, tipovi i vremenska distribucija infekcija operativnog mesta

Ukupan broj IOM na čitavom uzorku iznosio je 28 (1,57%). Od toga u kohorti 1 registrovano je 16 IOM (1,1%), dok je u kohorti 2 bilo 12 IOM (3,1%), što je prikazano u tabeli 7.

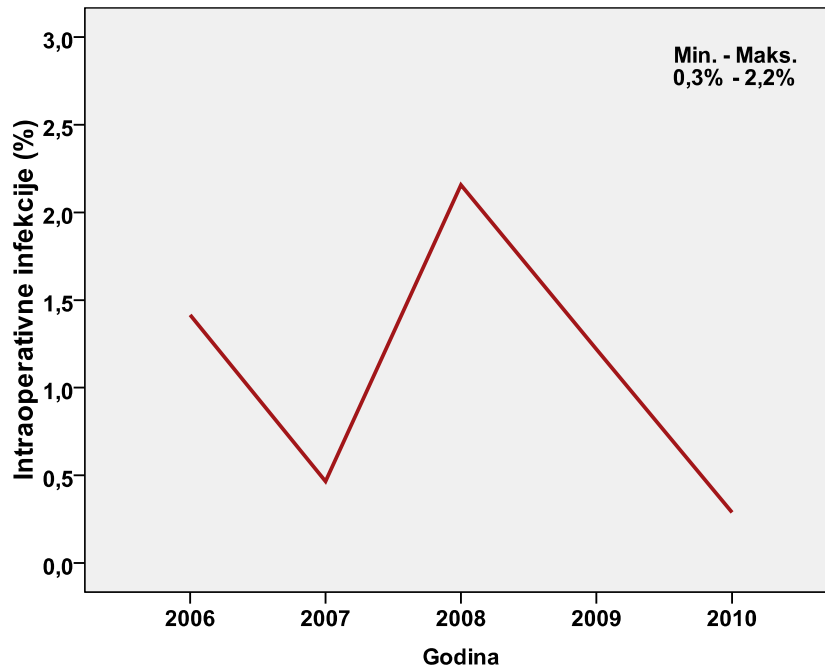
**Tabela 7. Incidencija IOM**

	Kohorta 1 N (1390)	Kohorta 2 N (393)	<i>p</i>
Incidencija infekcija operativnog mesta, n (%)	16 (1,1)	12 (3,1)	< 0,01

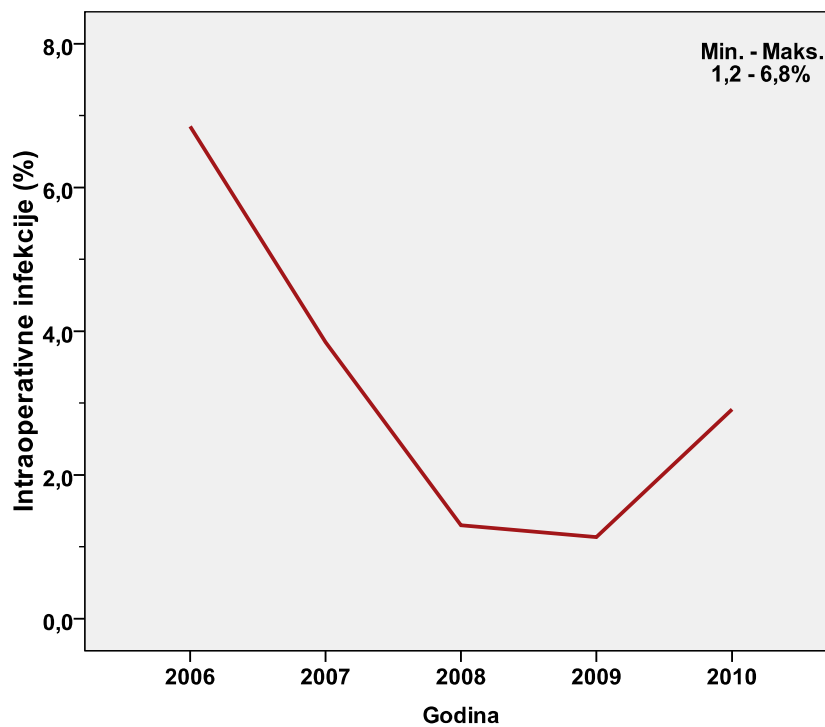
Površna infekcija operativnog mesta registrovana je kod 4 ispitanika (14,28%). Duboku IOM imalo je 16 ispitanika (57,14%), a organ/prostor IOM 8 ispitanika (28,57%).

Ukupno je registrovano 21 ranih IOM ili I stepen IOM po Fitzgeraldovoj klasifikaciji (75%) i 7 kasnih IOM ili II stepen IOM po Fitzgeraldovoj klasifikaciji (25%). Od toga, u kohorti 1 sa totalnom artroplastikom kuka bilo je 12 ranih IOM (75%) i 4 kasne IOM (25%), dok je u kohorti 2 sa parcijalnom artroplastikom kuka registrovano 9 ranih IOM (75%) i 3 kasne IOM (25%).

Na Grafikonu 7 prikazana je distribucija IOM u kohorti ispitanika sa totalnom artroplastikom kuka u odnosu na godinu javljanja, dok je u Grafikonu 8 prikazana distribucija IOM u kohorti ispitanika sa parcijalnom artroplastikom kuka u odnosu na godinu javljanja.



**Grafikon 7. Distribucija IOM u kohorti ispitanika sa totalnom artroplastikom kuka u odnosu na godinu javljanja.**



**Grafikon 8. Distribucija IOM u kohorti ispitanika sa parcijalnom artroplastikom kuka u odnosu na godinu javljanja.**

Vizuelnim uporednim pregledom grafikona 5 i 6 ali i uz pomoć brojčanih podataka (boksovi u gornjem desnom uglu grafikona) može se uočiti veća fluktuacija (varijabilnost) IOM kod ispitanika kojima je urađena parcijalna artroplastika kuka u navedenom periodu.

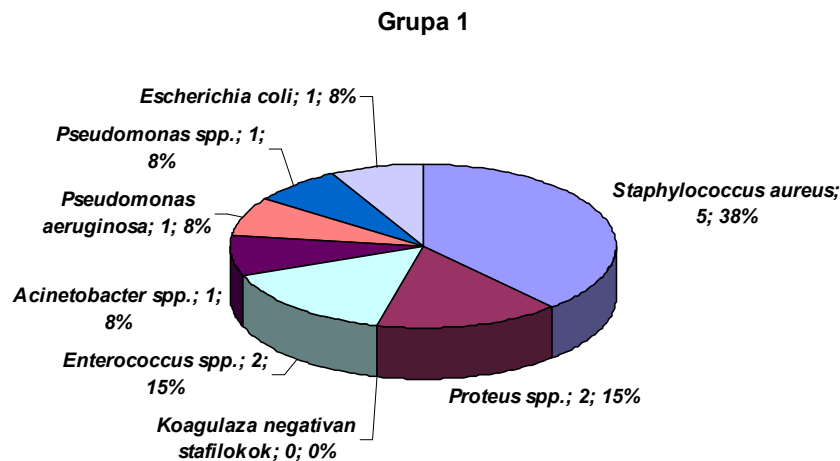
## 5.7. Uzročnici infekcija operativnog mesta

Najčešće izolovani uzročnici IOM su prikazani u Tabeli 8.

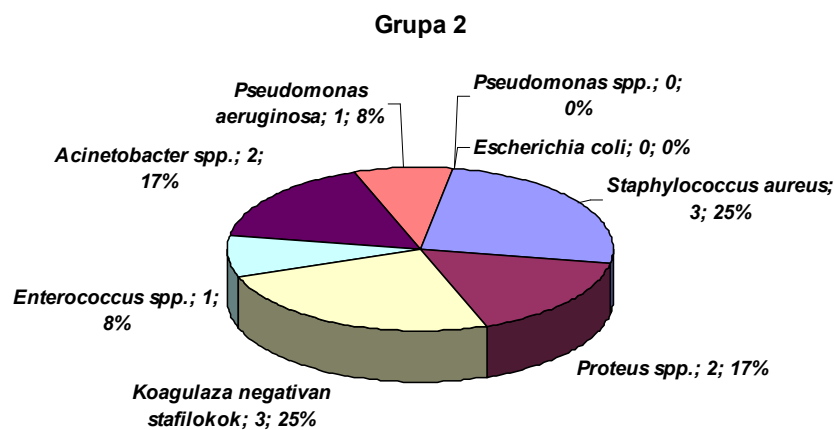
**Tabela 8. Uzročnici infekcija operativnog mesta kod ispitanika sa totalnom i parcijalnom artroplastikom kuka**

Uzročnik	Totalna artroplastika kuka		Parcijalna artroplastika kuka	
	N	%	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	38,5	3	25,0
<i>Proteus spp</i>	2	15,4	2	16,7
Koagulaza negativan stafilokok	0	0,0	3	25,0
<i>Enterococcus spp.</i>	2	15,4	1	8,3
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	7,7	2	16,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7,7	1	8,3
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	7,7	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	7,7	0	0
UKUPNO	13	100,0	12	100,0

Radi bolje preglednosti izolacije uzročnika IOM rezultati iz Tabele 8 prikazani su na Grafikonu 9 za kohortu 1 i Grafikonu 10 za kohortu 2.



**Grafikon 9. Uzročnici infekcije operativnog mesta u kohorti ispitanika sa ugrađenom totalnom endoprotezom kuka**



**Grafikon 10. Uzročnici infekcije operativnog mesta u kohorti ispitanika sa ugrađenom parcijalnom endoprotezom kuka**

Uzročnik infekcije izolovan je kod 22 ili 78,6% ispitanika sa IOM. Kod šest ispitanika sa IOM ili 21,4% uzročnik infekcije nije izolovan.

Jedna vrsta uzročnika je izolovana kod 18 ili 64,3% ispitanika, dve vrste uzročnika kod 3 ili 10,7% ispitanika, a tri vrste uzročnika kod jednog ili 3,6% ispitanika.



U obe kohorte ispitanika najčešće izolovani uzročnik bio je *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), kod ukupno 8 ispitanika sa IOM (8/28 ili 28,6% ispitanika). Od toga je kod 5 izolovan *S. aureus* rezistentan na meticilin (5/8 ili 62,5%).

U kohorti 1, *S. aureus* uzrokovao je IOM kod 5 ili 38,5% ispitanika. Od toga je kod 2 izolovan *S. aureus* rezistentan na meticilin (2/5 ili 40,0%).

U kohorti 2 *S. aureus* uzrokovao je IOM kod 3 ili 25,0% ispitanika. Od toga je kod 2 izolovan *S. aureus* rezistentan na meticilin (2/3 ili 66,7%).

Drugi po učestalosti izolovanih uzročnika IOM je bio *Proteus* spp. U kohorti 1 *Proteus* spp uzrokovao je IOM kod 2 ili 15,4% ispitanika. U kohorti 2 *Proteus* spp. uzrokovao je IOM kod 2 ili 16,7% ispitanika.

Treći po učestalosti izolovanih uzročnika IOM su bile bakterije roda *Koagulaza negativen stafilokok*, *Enterococcus* spp. i *Acinetobacter* spp. U kohorti 2 *Koagulaza negativen stafilokok* uzrokovao je IOM kod 3 ili 25,0% ispitanika, dok u kohorti 1 nije bilo IOM uzrokovane ovim mikroorganizmom.

U kohorti 1 *Enterococcus* spp uzrokovao je IOM kod 2 ili 15,4% ispitanika. U kohorti 2 *Enterococcus* spp uzrokovao je IOM kod 1 ili 8,3% ispitanika. U kohorti 1 *Acinetobacter* spp uzrokovao je IOM kod 1 ili 7,7% ispitanika. U kohorti 2 *Acinetobacter* spp uzrokovao je IOM kod 2 ili 16,7% ispitanika sa IOM.

Letalitet u operisanoj populaciji ispitanika iznosio je 4,1% u kohorti 2 , odnosno 1% u kohorti 1. Kod ispitanika sa IOM u kohorti 2 ova vrednost iznosila je 8,3%, odnosno 6,7% u kohorti 1.

## 6. DISKUSIJA

Ispitivanje je izvršeno na 1783 ispitanika podeljenih u 2 kohorte, od kojih je kod ispitanika u kohorti 1 (n=1390) izvršena totalna artroplastika kuka, a kod ispitanika u kohorti 2 (n=393) parcijalna artroplastika kuka. Pri tome, praćeni su učestalost i uzročnici IOM kao i uticaj registrovanih faktora rizika na te infekcije, te primena antibiotika. Ustanovljena je povezanost određenih faktora rizika sa stopom učestalosti IOM, ali i da su se faktori rizika razlikovali između dve kohorte ispitanika.

Radi bolje preglednosti, diskusija je podeljena na sledeće delove:

- 1) Karakteristike ispitanika u odnosu na metodu operativnog lećenja;
- 2) Učestalost i uzročnici IOM i primena antibiotika
- 3) Uticaj faktora rizika na učestalost IOM kod bolesnika lećenih metodama totalne i parcijalne artroplastike kuka:
  - 3.1. Preoperativne infekcije kao faktor rizika
  - 3.2. Faktori rizika u vezi sa ispitanicima
  - 3.3. Faktori rizika u vezi sa procedurama u toku hospitalizacije
  - 3.4. Faktori rizika u vezi sa karakteristikama operativne procedure

### 6.1. Karakteristike ispitanika u odnosu na metodu operativnog lećenja

Naše ispitivanje izvršeno je prospektivnim kontinuiranim praćenjem 1783 ispitanika, koji su podeljeni u dve kohorte. Kohorta 1 sastojala se od 1390 odraslih ispitanika, kod kojih je ugrađena endoproteza kuka metodom totalne artroplastike, dok je u kohorti 2 bilo 393 odraslih ispitanika, operativno lećenih metodom parcijalne artroplastike kuka. Karakteristike ispitanika prikazane u Tabeli 1.

#### 6.1.1. Prosečna životna starost ispitanika

u kohorti 1 iznosila je  $63,9 \pm 13,2$  godina, a u kohorti 2  $80,1 \pm 6,4$  godina (Tabela 1), što odgovara podacima iz literature. Prema izveštaju o nadzoru nad IOM u NHS bolnicama u Engleskoj, na uzorku od 37 447 bolesnika, prosečna životna starost bolesnika sa totalnom artroplastikom kuka bila je 70 godina (62-77). Kod 16 518 bolesnika, kod kojih je urađena parcijalna artroplastika kuka, prosečna životna starost iznosila je 84 godine (78-89) [127]. U

studiji Ridgeway-a i saradnika koja je obuhvatila podatke iz 102 bolnice sa ukupno 24 808 operacija artroplastike kuka, bolesnici sa parcijalnom endoprotezom kuka i prosečnom starosti od 83 godine takođe su bili stariji u odnosu na bolesnike sa totalnom artroplastikom kuka i prosečnom starosti od 70 godina [66].

Dale i saradnici u svojoj studiji, u kojoj su komparativno analizirali podatke iz tri norveška zdravstvena registra (Norwegian Arthroplasty Register, Norwegian Hip Fractures Register, Norwegian Surveillance System for Healthcare-Associated Infections), takođe su pokazali da su bolesnici operativno lečeni metodom parcijalne artroplastike kuka generalno starije životne dobi u odnosu na bolesnike sa totalnom artroplastikom kuka [128].

### ***6.1.2. Zastupljenost prema polu***

U našoj studiji, u kohorti 1 značajno je veća **zastupljenost žena u odnosu na muškarce** (62,1% : 37,9%) (Tabela 1). Ako se uzme u obzir da je u ovoj kohorti 83,2% ispitanika operativno lečeno zbog koksartroze i 16,8% zbog preloma vrata butne kosti (Tabela 1), veća učestalost artroze kuka kod žena podudara se sa podacima u drugim studijama. U norveškoj studiji sprovedenoj na 3266 slučajno odabranih osoba, učestalost koksartroze je veća kod žena nego kod muškaraca (14,7% : 10,5% ) [129]. U italijanskoj randomnoj studiji na 25 589 bolesnika, učestalost koksartroze kod žena bila je 2,2 puta veća u odnosu na muškarce [130]. Multicentrična, prospektivna, longitudinalna petogodišnja studija Maillefert-a i saradnika takođe je pokazala 1,46 puta veću učestalost koksartroze kod žena [131].

Među našim ispitanicima u kohorti 2, značajnija zastupljenost žena statistički je još izraženija u odnosu na muškarce (69,2% : 30,8%) (Tabela 1). Veća učestalost žena u kohorti ispitanika operativno lečenih metodom parcijalne artroplastike kuka zbog preloma vrata butne kosti, u skladu je sa činjenicom da se osteoporozna sa posledičnim prelomima javlja u oko 2/3 žena, starijih od 70 godina [14, 15]. U studiji Johnell-a i Kanis-a, čiji cilj je bio kvantifikacija globalnog problema preloma na bazi osteoporoze u 17 svetskih subregiona, prikazan je porast učestalosti preloma vrata femura nakon 80-te godine života (između 25,9% i 35,6% od svih osteoporotičnih preloma). Prema istim autorima, 70% preloma kuka dešava se u ženskoj populaciji [17]. U multicentričnoj studiji Herrera-e i saradnika, sprovedenoj u 77 bolnica u Španiji, retrospektivno je analizirano 13 915 preloma kuka, od kojih je 74% bilo kod žena i 26% kod muškaraca, dok je prospektivnom analizom obuhvaćeno 1399 preloma iste vrste sa identičnim odnosom zastupljenosti kod žena i muškaraca. Veća stopa učestalosti preloma

kuka kod žena objašnjava se većom učestalosti osteoporoze u ovoj populaciji, a ovi rezultati se podudaraju sa rezultatima ranijih studija [132].

### **6.1.3. Indeks telesne mase (Body mass index-BMI)**

Većina naših ispitanika u kohorti 1 operativno je lečena metodom totalne artroplastike kuka zbog koksartroze (83,2%). Indeks telesne mase (BMI) u toj grupi prosečno je iznosio 26,5 kg/m<sup>2</sup> (26,5±3,9). Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (WHO) BMI od 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> podrazumeva normalnu uhranjenost, BMI od 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> gojaznost, a BMI od 30 kg/m<sup>2</sup> i više debljinu [133]. Shodno tome, ispitanici u našoj kohorti 1 većinom su bili gojazni (Tabela 1). Povezanost gojaznosti i koksartroze dobro je poznata i dokazana. Harms i saradnici navode da je oko 59% bolesnika, kojima je zbog koksartroze indicovana totalna artroplastika kuka, gojazno [134].

Prema studiji Tukker-a i saradnika, umerena gojaznost (BMI= 25-30 kg/m<sup>2</sup>) povećava relativni rizik za osteoartrozu 1,7 puta, a izražena gojaznost (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) 2,8 puta [135]. Changulani i saradnici navode da se indikacija za operativno lečenje koksartroze kod gojaznih postavlja prosečno 10 godina ranije u odnosu na populaciju sa normalnom uhranjenosti [136]. BMI u našoj kohorti 2 prosečno je iznosio 25,1 kg/m<sup>2</sup> (25,1±3,6), što pokazuje da su ispitanici iz ove kohorte sa prelomom vrata butne kosti bili na prelaznom nivou od normalne uhranjenosti ka gojaznosti. Odnos između BMI i rizika za nastanak preloma i dalje je kontroverzan. Mnoga ranija istraživanja utemeljila su tradicionalni stav da gojaznost ima protektivnu ulogu za nastanak osteoporotičnih preloma [137, 138]. S druge strane, novija istraživanja upućuju da gojaznost ima suprotan uticaj i da povećava rizik od nastanka preloma, posebno kada se zajedno analiziraju vrednosti BMI i mineralne koštane gustine (BMD) [139]. U studiji Chan-a i saradnika, na preko 3500 ispitanika, upravo je pokazano da se uticaj vrednosti BMI na rizik nastanka preloma vrata femura značajno menja, kada se u obzir uzmu i vrednosti BMD, posebno kod žena [140]. Imajući u vidu da u našoj studiji nisu registrovane vrednosti BMD, a same vrednosti BMI kod naših ispitanika sa prelomom vrata femura su na granici normalne uhranjenosti i gojaznosti, ne možemo sa sigurnošću potvrditi nijednu od pomenutih tvrdnji o uticaju BMI na rizik nastanka preloma vrata butne kosti.

### **6.1.4. Diabetes mellitus (DM)**

je klinički sindrom karakterisan hiperglikemijom, uzrokovanom apsolutnim ili relativnim deficitom insulina i predstavlja veliki svetski zdravstveni problem. Samo u Velikoj Britaniji

zabeležena je apsolutna prevalencija od 6,8% dijabetičara, a procena je da 46% ovih pacijenata spada u grupu populacije sa životnom starosti između 40 i 59 godina. Shodno tome, pretpostavka je da će u budućnosti biti sve više pacijenata sa DM, koji će biti elektivno operativno lečeni zbog koksartoze, metodom totalne artroplastike kuka. U sistematskom prikazu i metaanalizi Tsang-a i Gaston-a procenjena je prevalencija od 5% dijabetičara među pacijentima koji su operativno lečeni metodom totalne artroplastike kuka. U ovom radu, analizirani su podaci više kohortnih studija iz SAD, Španije, Australije, Italije, Velike Britanije i Danske, sa rasponom učestalosti DM od 0,4%-13,7% među pacijentima sa totalnom artroplastikom kuka. Racionalno bi bilo zaključiti da učestalost DM u ovoj populaciji pacijenata prati nacionalne trendove [141].

Prema podacima Istraživanja zdravlja stanovništva Srbije koje je sproveo Institut za javno zdravlje Republike Srbije, u našoj zemlji je 2013. godine zabeleženo 7,6 % dijabetičara u ukupnoj populaciji [142]. Samo deset godine ranije, prevalencija DM u Srbiji iznosila je 5,6% [143]. Evidentna je tendencija porasta učestalosti ove bolesti u Srbiji, što bi potvrđivali i rezultati naše studije, gde je u kohorti 1 evidentirano 10,6% dijabetičara, a u kohorti 2 čak 17,3% (Tabela 1). Istraživanje King-a i saradnika takođe je potvrdilo pretpostavku da porast prevalencije DM u ukupnoj populaciji utiče i na povećanje broja pacijenata sa DM i artrozom, koji su kandidati za operativno lečenje metodom totalne artroplastike kuka. Međutim, i dalje je kontroverzan uticaj DM na artrozu, a mogući mehanizmi uključuju promene zglobnih tkiva, uglavnom kolagena, usled hiperglikemije, kao i uticaj gojaznosti na povećanje mehaničkog opterećenja zglobova sa rezultirajućim degenerativnim promenama zglobne hrskavice [144]. Sedmogodišnja studija Martinez-Huedo i saradnika pokazala je učestalost od 9% dijabetičara među 122 326 pacijenata sa totalnom artroplastikom kuka i ukazala na tendenciju porasta broja pacijenata sa DM koji su operativno lečeni ovom metodom, tokom trajanja studije. Autori ovo objašnjavaju ukupnim porastom prevalencije DM u Španiji, sa posledičnim rastom broja dijabetičara kod kojih je indikovana ugradnja totalne endoproteze kuka [145]. Naši rezultati od 10,6% dijabetičara u kohorti 1 slični su rezultatima pomenutog istraživanja, a realno je očekivati i u našoj zemlji značajniji porast broja pacijenata sa DM i koksartrozom, kod kojih je indikovano operativno lečenje metodom totalne artroplastike kuka.

Rezultati 20-godišnje, longitudinalne kohortne studije Schett-a i saradnika ukazuju na DM tip 2 kao prediktora razvoja teške artroze, nezavisno od uticaja životnog doba i BMI, čime se potencira koncept metaboličke komponente u patogenezi osteoartroze [146].

Imajući u vidu zastupljenost dijabetičara u našoj kohorti 1 i već pomenuti očekivani trend porasta broja ovih pacijenata u populaciji kandidata za ugradnju totalne endoproteze kuka zbog artroze, svakako bi trebalo posvetiti pažnju daljim istraživanjima u cilju dokazivanja uticaja DM na nastanak koksartroze. Pravovremenom dijagnostikom i terapijom DM u ukupnoj populaciji, pored ostalog, smanjio bi se i uticaj ove bolesti na razvoj koksartroze, a samim tim i broj pacijenata kod kojih je indikovano elektivno operativno lečenje metodom totalne artroplastike kuka.

DM se deli na dva osnovna tipa- tip 1 uzrokovan deficitom insulina i tip 2 koji je rezultat rezistencije na insulin i neadekvatnog kompenzatornog insulinskog odgovora na glukozu. Pored uloge insulina u metabolizmu glukoze, takođe se smatra da on ima anabolički efekat na kosti, sa posledičnim povećanjem BMD. Ranija istraživanja pokazala su da kod tipa 1 DM, usled insulinskog deficita, dolazi do smanjenja BMD. S druge strane, kod tipa 2 DM, u literaturi se mogu naći kontroverzni rezultati po tom pitanju. Tako su registrovani i povećanje i smanjenje BMD-a kod ovog tipa DM, a postoji i treća grupa studija gde nije dokazana veza između tipa 2 DM i vrednosti BMD-a. Povezanost tipa 2 DM i rizika od nastanka osteoporotičnih preloma takođe je kontroverzna [147]. U studiji De Liefde-a i saradnika, na seriji od od 6655 ispitanika oba pola, životne starosti od 55 godina i više, potvrđene su veće vrednosti BMD-a kod ispitanika sa tip 2 DM, ali i povećan rizik od nastanka preloma. Detaljnijom analizom, autori su pokazali da se povećanje ovog rizika pokazalo samo u grupi ispitanika sa već ranije dijagnostikovanim i lečenim DM. Jedno od objašnjenja leži u dužem trajanju DM, sa već prisutnim komplikacijama u smislu slabije ravnoteže i vida, kardiovaskularnih poremećaja i periferne neuropatije, što sve zajedno povećava rizik od pada i nastanka preloma. Drugo objašnjenje se odnosi na metaboličku promenu kolagena zbog hiperglikemije, koja dovodi do smanjenja čvrstine kosti, a samim tim i do povećanog rizika za prelom [147].

Istraživanje Shwartz-a i saradnika, sprovedeno na 9 654 žena, životne starosti od 65 godina i više, takođe je povrdilo uticaj tip 2 DM na povećanje rizika od nastanka preloma, s tim da su analizirane i povećane vrednosti BMI i BMD, udružene sa DM. Posebno je naglašen povećan rizik od nastanka preloma kuka i proksimalnog dela humerusa, uprkos većim vrednostima BMD u odnosu na ispitanike koji nisu bolovali od DM [148]. Kod pacijenata sa tip 1 DM u

mnogim istraživanjima dokazane su niže vrednosti BMD-a, a samim tim je potvrđen važan faktor rizika za nastanak preloma kuka. Ovo potvrđuje i istraživanje Miao-a i saradnika na 24 605 ispitanika oba pola. Autori su primetili povećanje rizika za nastanak preloma kuka, zavisno od prisustva mikrovaskularnih promena na bazi DM (oftalmoloških ili nefroloških), neuroloških i kardiovaskularnih komplikacija, te smanjenja BMD-a na vratu butne kosti [149].

Metaanaliza Vestergard-a pokazala je povećan rizik za nastanak preloma kuka, kako kod pacijenata sa tipom 1 DM, tako i kod pacijenata sa tipom 2 ove bolesti. Vrednosti BMD-a bile su smanjenje kod tipa 1, a povećane kod tipa 2 bolesti. Autor je naveo i povećanu urinarnu ekskreciju kalcijuma usled hiperglikemije, funkcionalni hipoparatiroidizam, promene u metabolizmu vitamina D, uz već pomenuti uticaj insulina i insulinskih faktora rasta, kao mehanizme smanjenja BMD-a i čvrstine kosti, što sve ukupno doprinosi povećanju rizika od nastanka preloma kuka. Dodatni uticaj na ovaj rizik ima i povećani rizik od pada kod dijabetičara, usled neuropatskih i angiopatskih komplikacija osnovnog oboljenja [150].

U našoj kohorti 2 evidentirana je prevalencija dijabetičara od 17,3% među ispitanicima sa prelomom kuka, što upućuje na zaključke pomenutih studija o DM kao o mogućem faktoru rizika za nastanak preloma. Nedostatak je u tome što ispitanici sa DM nisu podeljeni u podgrupe (tip 1 DM i tip 2 DM), što bi u tom slučaju detaljnije potkrepilo hipotezu da dijabetičari imaju povećan rizik za nastanak preloma kuka, bilo usled smanjenja BMD-a kod tipa 1 ili usled smanjenja čvrstine kosti kod tipa 2. Povećanje rizika od pada usled neuropatskih i angiopatskih komplikacija DM zajedničko je za oba tipa bolesti, te se sumarno može zaključiti da dijabetičari generalno imaju povišen rizik za nastanak osteoporotičnih preloma

#### **6.1.5. Reumatoidni arthritisa (RA)**

je hronična, zapaljenska, sistemska bolest koja obično rezultira sa progresivnom destrukcijom zglobova i deformitetima. Totalna artroplastika kuka se pokazala kao uspešna metoda operativnog lečenja, koja pacijente sa RA oslobađa bola i unapređuje njihov funkcionalni status [151]. U studiji Furnes-a i saradnika na 53 698 primarnih totalnih artroplastika kuka, zabeležena je zastupljenost od 3,7% pacijenata sa RA [152]. Prema istraživanju Rud-Sørensen-a i saradnika, drugi najčeći razlog za totalnu artroplastiku kuka, posle koksartroze je RA. U njihovoj studiji procenat zastupljenosti RA iznosio je 2,49% u seriji od 66 519 totalnih artroplastika kuka [153].

Zastupljenost RA od 4,9% u kohorti 1 sa totalnom artroplastikom kuka u našem istraživanju slična je pomenutim rezultatima, uz napomenu da je 83,2% bolesnika operisano zbog koksartroze, a 16,8% zbog preloma vrata butne kosti (Tabela 1).

Pored destrukcije zgloba u sklopu samog oboljenja, kod pacijenata sa RA dokazano je i smanjenje BMD-a, naročito u regiji kuka. Terapija steroidima rezultira daljim smanjenjem mineralne koštane gustine, a samim tim se povećava rizik od nastanka preloma kuka [154]. U studiji Stromquist-a i saradnika na 1 100 preloma vrata femura, zabeležena je učestalost od 27 bolesnika ili 2,45%. Autori su naglasili da je artroplastika kuka metoda izbora u operativnom lečenju ove vrste pacijenata [155]. Učestalost ispitanika sa RA u našoj kohorti 2 iznosila je 2,3% (Tabela 1), što je gotovo identično rezultatima istraživanja Stromquist-a i saradnika [155]. Novija istraživanja, kao što je studija Van Staa i saradnika sa serijom od 30 262 bolesnika sa RA, pokazala su da ovi pacijenti imaju povišen rizik za nastanak osteoporotičnih preloma i to najčešće u regiji kuka. Autori su uočili bitno povećanje rizika za nastanak preloma kuka kod ispitanika koji duže od 10 godina boluju od RA, koji takođe imaju nizak BMI i koriste oralne glukokortikoide [156]. Rezultati naše studije ne bi mogli decidno da potvrde pomenuta saznanja, s obzirom na učestalost od 2,3% ispitanika sa RA u našoj kohorti 2 sa prelomom vrata butne kosti. Takođe nismo uzimali u obzir ni dodatne faktore rizika za nastanak osteoporotičnih preloma kod ove vrste bolesnika (dužina trajanja RA, BMI i terapija glukokortikoidima).

#### **6.1.6. Uticaj pušenja duvana**

Interesantna je komparacija rezultata o *uticaju pušenja duvana* na razvoj koksartroze. Prema istraživanjima Vingard i saradnika, rizik za nastanak koksartroze je 1,5 puta veći kod žena koje puše duvan u odnosu na žene-nepušače [157]. S druge strane, rezultati studije Jarvholm-a i saradnika ukazuju da muškarci – nepušači imaju povećan relativni rizik za nastanak koksartroze od oko 40%, a kod bivših pušača taj rizik je povećan za oko 20% u odnosu na pušače duvana. Mehanizam uticaja pušenja duvana na smanjenje rizika od nastanka koksartroze za sada nije poznat, a autori ga delom objašnjavaju smanjenjem fizičkih i sportskih aktivnosti kod pušača [158]. Zastupljenost pušača duvana od 15,5% u našoj kohorti 1 sa totalnom artroplastikom kuka (Tabela 1), govori bi u prilog rezultata studije Jarvholm-a i saradnika [158], što bi govorilo u prilog tezi o negativnoj asocijaciji između pušenja duvana i rizika od nastanka koksartroze.

Uticaj pušenja duvana na smanjenje BMD-a, a samim tim i na povećanje rizika od nastanka preloma kuka, dokazan je u mnogim istraživanjima. Metaanaliza Kanis-a i saradnika na seriji



od 59 232 muškaraca i žena (74% ispitanika bile su žene), pokazala je da pušenje duvana značajno povećava rizik za nastanak preloma, a naročito preloma kuka [159]. Identičan stav imaju i Zhang i saradnici u svom istraživanju koje je fokusirano na uticaj oksidanata i slobodnih radikala iz duvanskog dima na indukciju ekscesivnog oksidativnog stresa- stanja povezanog sa smanjenjem BMD-a [160]. Zastupljenost pušača duvana od svega 4,8% u našoj kohorti 2 sa prelomom vrata butne kosti (Tabela 1), nije u saglasnosti sa navedenim stavovima, ali se svakako mora uzeti u obzir i manji broj ispitanika u našoj seriji (393) u komparaciji sa blizu 60 000 ispitanika u studiji Kanis-a i saradnika [159].

#### **6.1.7. American Society of Anesthesiologists score**

ASA skor - sistem klasifikacije fizičkog statusa pacijenata razvijen je 1941 godine, a modifikovan 1963 godine u cilju konciznog pregleda pacijentovog preoperativnog opšteg stanja, a radi procene perioperativnog rizika kod velikih hirurških procedura, uključujući i artroplastike kuka. Ranija istraživanja pokazala su da je preoperativni zdravstveni status važan prediktor ishoda operativnog lečenja metodama artroplastike. Lošiji funkcionalni rezultati i povećanje učestalosti postoperativnih komplikacija, uključujući i mortalitet, javljaju se upravo kod pacijenata sa lošijim opštim zdravstvenim stanjem [161].

Istraživanje Hooper-a i saradnika na seriji od 22 600 pacijenata sa totalnom artroplastikom kuka pokazalo je sledeću zastupljenost pacijenata prema vrednostima ASA skora: ASA skor 1- 17,37%, ASA skor 2- 58,64%, ASA skor 3- 23,17% i ASA skor 4- 0,85%. Prema tome, gotovo 2/3 pacijenata bili su dobrog opšteg stanja ili sa prisutnim umerenim komorbiditetima [161]. U studiji Ridgeway-a i saradnika na seriji od 13 619 totalnih artroplastika kuka, 80% pacijenata imalo je ASA skor 1 i 2, a 20% ASA skor 3 i više. [66]. U našoj studiji u kohorti 1 sa totalnom artroplastikom kuka, preko 80% ispitanika imalo je ASA skor 1 i 2 (Tabela 1), odnosno u najvećem procentu radilo se o ispitanicima dobrog opšteg stanja ili sa umerenim komorbiditetima. Kod 83,2% ovih ispitanika sprovedeno je elektivno operativno lečenje koksartroze metodom totalne artroplastike kuka.

Upravo je značaj procene perioperativnog rizika i samog uspeha elektivnog operativnog lečenja metodom totalne artroplastike kuka na osnovu vrednosti ASA skora predmet mnogih istraživanja. Studija Schaeffer-a i saradnika pokazala je da je ASA skor  $\geq 3$  povezan sa povećanim rizikom za smrtni ishod i nastanak postoperativnih komplikacija nakon totalne artroplastike kuka. Gotovo polovina pacijenata sa ovim vrednostima ASA skora, iz njihovog istraživanja, ponovo je hospitalizovana zbog postoperativnih komplikacija (infekcija, duboka

venska tromboza, plućna tromboembolija, luksacija endoproteze). Takođe, uočeno je produženo trajanje bolničkog lečenja, kao i povećani ukupni troškovi lečenja u ovoj grupi pacijenata. I pored evidentnih prednosti koje pruža ASA skor u proceni rizika i uspeha operativnog lečenja, autori smatraju da je nedostatak u subjektivnoj proceni ASA skora, kao i u tome da ova klasifikacija ne uzima u obzir životno doba pacijenta. No, i pored ovog opravdanog kritičkog stava, ASA skor predstavlja pouzdanu i jednostavnu metodu identifikacije pacijenata sa povišenim rizikom za nastanak postoperativnih komplikacija [162]. S obzirom da operativno lečenje koksartroze metodom totalne artroplastike kuka spada u elektivnu hirurgiju, važno je istaći neophodnost preoperativne procene zdravstvenog stanja pacijenata, na osnovu čega se može predvideti i potencijalni perioperativni rizik, kao i uspeh same operacije. Kod pacijenata sa ASA skorom  $\geq 3$ , sa prisutnim teškim sistemskim oboljenjima, racionalno je odložiti elektivnu operaciju do poboljšanja zdravstvenog stanja, ukoliko je to moguće postići adekvatnim terapijskim procedurama, ili u suprotnom odustati od operativnog lečenja. Kada govorimo o operativnom lečenju preloma vrata butne kosti, odnosno o ne-elektivnim operacijama koje su iznuđene traumom, vrednosti ASA skora razlikuju se u odnosu na pacijente operisane zbog degenerativnih promena zglobova. U studiji Ridgeway-a i saradnika, od 5769 pacijenata operativno lečenih metodom parcijalne artroplastike kuka zbog preloma vrata butne kosti, više od polovine imalo je ASA skor  $\geq 3$  [66]. Istraživanje Donegan-a i saradnika takođe je pokazalo da među pacijentima sa prelomom kuka većinu čine oni sa ASA skorom  $\geq 3$ , čak 73%. Prelomi kuka su pokazatelji pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenata. Preoperativni komorbiditeti i postoperativne komplikacije mogu uticati na loš funkcionalni oporavak, a ovaj uticaj može produbiti medicinske, socijalne i ekonomske posledice uz povećanje stope mortaliteta. I pored unapređenih hirurških i anestezioloških metoda lečenja, ukupna stopa oporavka do nivoa pre povrede i dalje je manja od 70% [163].

Multidisciplinarni pristup u lečenju starijih pacijenata sa prelomom kuka pokazao se uspešnim u smanjenju postoperativnih komplikacija i unapređenju funkcionalnog oporavka. Rana identifikacija pacijenata sa visokim perioperativnim rizikom i sledstvene, adekvatne terapijske mere neophodni su u cilju smanjenja učestalosti komplikacija operativnog lečenja starijih pacijenata sa prelomom kuka. Upotreba ASA skora može olakšati ranu identifikaciju visoko rizičnih pacijenata, čime se omogućava pravovremena i adekvatna terapija u cilju poboljšanja opšteg stanja pacijenata i priprema za operativni zahvat sa što je moguće značajnijom redukcijom perioperativnog rizika. Svakako da odlaganje operativnog zahvata kod pacijenata

sa prelomom kuka i visokim vrednostima ASA skora, naročito 3 i 4, može dovesti do daljih neželjenih komplikacija, uključujući i povećanje stope mortaliteta. Upravo iz tog razloga, opravdana je rana identifikacija ovakvih pacijenata upotrebom ASA skora i konstantni multidisciplinarni pristup u njihovom lečenju pre- i postoperativno [163].

Naše istraživanje takođe je pokazalo veću zastupljenost ispitanika sa ASA skorom  $\geq 3$  (68,2%) u kohorti 2 sa parcijalnom artroplastikom kuka (Tabela 1), što je slično pomenutim rezultatima i potvrđuje da stariji pacijenti sa prelomom kuka najvećim delom spadaju u grupu pacijenata sa ozbiljnim komorbiditetima, koje trauma dodatno otežava, a što sve dovodi do pogoršanja opšteg zdravstvenog stanja, pa čak i vitalne ugroženosti. Uz ortopedsko operativno lečenje, kontinuirano aktivno učešće interniste, anesteziologa i fizijatra neophodno je u multidisciplinarnom pristupu lečenja ovih pacijenata, jer se samo na taj način može smanjiti perioperativni rizik, omogućiti pravovremeno operativno lečenje i poboljšati funkcionalni postoperativni rezultati.

## **6.2. Učestalost i uzročnici infekcija operativnog mesta i primena antibiotika**

### ***6.2.1. Učestalost infekcija operativnog mesta***

U našoj studiji, učestalost IOM značajno se statistički razlikovala između kohorte 1 i kohorte 2.

U kohorti 1 stopa incidencije IOM iznosila je 1,1%, a u kohorti 2 bila je 3,1% (Tabela 7). Istraživanje Ridgeway-a i saradnika, koje je imalo za cilj da utvrdi učestalost IOM nakon totalne i parcijalne artroplastike kuka u 102 bolnice u Engleskoj u periodu od 4 godine, pokazalo je ukupnu incidenciju IOM od 2,23% nakon totalne i 4,97% nakon parcijalne artroplastike kuka. S obzirom da je studija sprovedena na bazi podataka iz preko 100 različitih bolnica, raspon stope učestalosti IOM nakon totalne artroplastike kretao se od 1,6% - 3,4%, odnosno od 2,1% - 7,1% nakon parcijalne artroplastike. Uobičajeno se smatra da se operativna procedura parcijalne artroplastike kuka značajno razlikuje od totalne artroplastike kuka. Više nego duplu učestalost infekcije nakon parcijalne artroplastike u odnosu na totalnu autori, međutim, objašnjavaju više karakteristikama samih pacijenata, a ne toliko razlikama u tipu operativne procedure. Po njima, za povišen rizik nastanka IOM nakon parcijalne artroplastike kuka, odgovorna su tri faktora: starost ili životno doba pacijenta, postojeći komorbideti (povećanje ASA skora) i sama povreda- prelom kuka [66].

Trauma, kao nezavisni faktor rizika, više nego duplo povećava mogućnost nastanka infekcije, što se objašnjava lokalnim i sistemskim reakcijama organizma na povredu. Za četvrti, nezavisni faktor rizika, autori smatraju dužinu trajanja operacije (120 minuta i više), pri čemu kombinacija produženog trajanja operacije i intenzitet oštećenja tkiva tokom operacije povećavaju rizik za nastanak infekcije. Ovaj četvrti faktor rizika više bi igrao ulogu u nastanku infekcije nakon totalne artroplastike kuka. Postojeći komorbiditeti i uticaj traume čine pacijente sa parcijalnom artroplastikom kuka mnogo podložnijim nastanku IOM. Ova činjenica podrazumeva potrebu za najvišim mogućim standardima prevencije IOM kod svih pacijenata operativno lečenih metodama artroplastike kuka. Razlike u učestalosti IOM između različitih bolnica objašnjavaju se samom organizacijom rada u njima, odnosno odvajanjem elektivne hirurgije od traumatologije [66].

U našoj ustanovi pacijenti se operativno leče kako elektivno, metodom totalne artroplastike kuka zbog koksartroze, tako i ne-elektivno, zbog preloma vrata femura metodom parcijalne ili totalne artroplastike. I pored te činjenice, učestalost IOM u obe grupe naših ispitanika slična je donjim graničnim vrednostima ovog parametra u studiji Ridgeway-a i saradnika [66]. Statistički veća učestalost IOM u kohorti 2 (3,1% : 1,1%), govori bi u prilog tvrdnje navedene studije da trauma, kao faktor rizika, više nego duplo povećava rizik nastanka IOM. U studiji Westberg-a i saradnika, apostrofirana je učestalost IOM nakon totalne artroplastike kuka od 1%, kao srednja vrednost mnogobrojnih istraživanja, što je gotovo identično stopi učestalosti IOM u našoj kohorti 1 (1,1%) [164].

Četvorogodišnja prospektivna studija Dale-a i saradnika, koja je obuhvatila podatke iz tri norveška zdravstvena registra, pokazala je ukupnu učestalost IOM nakon totalne artroplastike kuka od 3%, koja je u granicama učestalosti ove vrste infekcije u drugim evropskim zemljama (0,9% - 4,6%). U ovom istraživanju pokazana je i stopa učestalosti IOM nakon parcijalne artroplastike kuka od 7,3%, koja je veća u odnosu na rezultate engleskih istraživanja (3,6% - 5% infekcija nakon parcijalne artroplastike). Takođe se navodi 2,5 puta veći rizik nastanka IOM nakon parcijalne u odnosu na totalnu artroplastiku kuka. Objašnjenje za veću učestalost IOM nakon parcijalne artroplastike kuka, autori nalaze ponovo u karakteristikama same populacije pacijenata (generalno stariji, sa više komorbiditeta u poređenju sa pacijentima sa totalnom artroplastikom kuka), kao i u ulozi traume [128]. Učestalost IOM od 3,1% nakon parcijalne artroplastike kuka u odnosu na učestalost iste infekcije od 1,1% nakon totalne artroplastike kuka u našem istraživanju potvrđuje stavove Dale-a i saradnika [128].

### 6.2.2. Uzročnici infekcije operativnog mesta

U našem istraživanju, uzročnici IOM u obe kohorte ispitanika, svrstani su u 8 bakterijskih vrsta. Među njima, najčešće je bio zastupljen *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (38,5% u kohorti 1, odnosno 25,0% u kohorti 2), a najređe *Pseudomonas spp* i *Escherichia coli* sa identičnom zastupljenosti u obe kohorte ispitanika (7,7% vs 0%) (Tabela 8). Uzročni agens identifikovan je kod 22 ili 78,6% ispitanika sa IOM kod totalne i parcijalne artroplastike kuka, dok kod 6 ili 21,4% ispitanika uzročnik infekcije nije identifikovan. Shodno tome, *S. aureus* je bio uzročnik IOM kod 8 ili 36,4% ispitanika kod kojih je identifikovan uzročni agens. Od toga, u 5 slučajeva registrovana je rezistencija uzročnika na meticilin, tj. radilo se o meticilin-rezistentnom *Staphylococcus aureus*-u (MRSA) sa 62,5% učestalosti u grupi sa stafilokoknom IOM, odnosno sa 22,7% učestalosti od ukupnog broja IOM sa identifikovanim uzročnikom.

*S. aureus* jedan je od najčešće izolovanih uzročnika IOM nakon ortopedskih operacija. Dokazana je značajna povezanost nazalnog prisustva *S. aureus* i naknadne IOM, uzrokovane istom bakterijom, što opravdava preoperativnu, ciljanu dekolonizaciju u tim slučajevima. U faktore rizika za nastanak IOM stafilokokom spadaju i: ranije epizode infekcije uzrokovane sa MRSA, profesija zdravstvenog radnika, život u domu za stara lica, boravak u zatvoru, kao i kontakt sa pacijentima koji imaju infekciju uzrokovanu MRSA-om. Primena vankomicina umesto cefazolina (ili u kombinaciji sa njim) preporučuje se u preoperativnoj profilaksi pacijenata koji su nosioci MRSA, kao i u bolnicama gde postoje podaci o visokom procentu rezistencije stafilokoka na meticilin [165].

U studiji Edwards-a i saradnika na 3563 pacijenata, operativno lečenih zbog preloma kuka, i 80 dokazanih infekcija operativnog mesta, učestalost infekcija uzrokovanih MRSA-om iznosila je 49%, dok je methicillin-senzitivni *S. aureus* izolovan u 24% slučajeva. Autori su ukazali na povećanje letaliteta, dužine bolničkog lečenja i ukupnih troškova lečenja u slučajevima infekcije uzrokovane MRSA-om u odnosu na ostale uzročnike [166]. Slični rezultati mogu se naći i u radu Pollard-a i saradnika, gde je MRSA kao uzročnik IOM, izolovan u više od polovine slučajeva (51%), a autori nisu pronašli statistički značajne razlike u odnosu na životno doba, pol i ASA skor, pri komparaciji pacijenata kod kojih je izolovan MRSA u odnosu na pacijente kod kojih su izolovane druge vrste uzročnika [167].

U 15-godišnjoj, prospektivnoj studiji Phillips-a i saradnika, najčešće izolovani uzročnik IOM, bio je koagulaza-negativan stafilokok u 36 % slučajeva, dok je *S. aureus* bio izolovan u 25% IOM. Ovi rezultati idu u prilog zapažanju da su česti uzročnici IOM nakon artroplastike

upravo mikroorganizmi sa inače niskom virulencijom u odsustvu implantacionog materijala. Ovo posebno važi za *Staphylococcus epidermidis*, koji u zadnje vreme pokazuje visoku učestalost kao uzročnik IOM nakon ortopedskih operacija. U 4% slučajeva izolovan je MRSA, a ovako nizak procenat učestalosti ove vrste infekcije autori objašnjavaju samom organizacijom rada ustanove, koja je specijalizovana isključivo za elektivnu ortopedsku hirurgiju [168]. U studiji Westberg-a i saradnika *Staphylococcus aureus* je bio najčešći izolovani uzročnik IOM ali bez dokazanog prisustva MRSA [164].

Najčešće izolovani uzročnici IOM nakon artroplastike kuka su Gram pozitivne bakterije, što potvrđuju i naši rezultati. U radovima Edwards-a i saradnika [166], te Pollard-a i saradnika [167], ispitivani su slučajevi IOM nakon operativnog lečenja preloma kuka, pri čemu je zabeležena visoka učestalost MRSA kao uzročnika infekcije. Pored parcijalnih artroplastika kuka (oko 60% u studiji Pollard-a i sar. i oko 50% u studiji Edwards-a i sar.) u ispitivanje su bili uključeni i pacijenti operativno lečeni različitim metodama osteosinteze. S druge strane, u studiji Phillips-a i saradnika [168], sa registrovanom niskom stopom učestalosti MRSA, kao uzročnika IOM, te u istraživanju Westberg i saradnika [164] bez dokazanog prisustva MRSA kod IOM, ispitivani su bolesnici koji su u najvećem procentu operativno lečeni zbog degenerativnih promena metodom totalne artroplastike kuka. Raznolikost ispitivanih grupa u smislu etiologije i vrste operativnog lečenja, mogla bi da objasni veliku razliku u zastupljenosti MRSA kao uzročnika IOM u pomenutim istraživanjima.

U našem istraživanju, MRSA je izolovan kao uzročnik IOM u 22,7% slučajeva. Predmet studije bili su kako ispitanici sa prelomom vrata butne kosti, tako i ispitanici sa koksartrozom, a kao metode operativnog lečenja u fokusu su bile i parcijalna i totalna artroplastika kuka. Imajući u vidu i to da je broj naših ispitanika manji u odnosu na pomenute studije, naši rezultati bili bi bliži rezultatima istraživanja Pollard-a i saradnika [167], te Edwards-a i saradnika [166], uz napomenu da Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju VMA nije specijalizovana ortopedska ustanova, namenjena isključivo za elektivnu ortopedsku hirurgiju, već funkcioniše u sklopu tercijarne zdravstvene ustanove, kao jedan od njenih delova u čijem domenu se nalazi i operativno lečenje traume lokomotornog aparata.

U izveštaju Agencije za zaštitu zdravlja iz 2011/2012, baziranom na petogodišnjim podacima iz 235 NHS bolnica i zdravstvenih centara u Engleskoj, *S. aureus* je bio najdominantniji izolovani uzročnik IOM nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka (33%). Istraživanjem je obuhvaćeno 496 373 operativnih procedura i 6995 pacijenata sa IOM u 17 hirurških grana,

uključujući i ortopediju. U ukupnom rezultatu, *S. aureus* je bio drugi najučestaliji uzročnik infekcije (24%), sa 18% zastupljenosti MRSA. Ukupna zastupljenost MRSA u odnosu na ostale izolovane mikroorganizme iznosila je 4%. Autori naglašavaju tendenciju opadanja učestalosti MRSA, kao uzročnika IOM, što se objašnjava uticajem raznovrsnih mera, usmerenih na kontrolu ove vrste infekcije u bolnicama, prvenstveno MRSA skriningom bolesnika pre prijema u bolnicu, kao i implementacijom aktivnog nadzora nad bolesnicima sa IOM. Ovakva strategija je ključna za smanjenje i održavanje niske stope učestalosti IOM nakon operativnih zahvata [127].

Strategija aktivnog nadzora nad IOM kontinuirano se sprovodi i u našoj ustanovi, što je svakako od značaja pri interpretaciji rezultata ovog istraživanja.

Prospektivna, kohortna studija Šuljagić i saradnika, sprovedena na 5109 različitih hirurških procedura, pokazala je ukupnu stopu učestalosti infekcije operativnog mesta od 6,3%. Učestalost infekcije nakon artroplastike kuka iznosila je 2,5%. Najčešće izolovani uzročnik infekcije bio je *S. aureus* sa 27,8% učestalosti, od čega je u 64% bio zastupljen MRSA. Ovo je prva studija sprovedena u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi u ovom delu Balkanskog poluostrva, koja je koristeći se standardnim metodama nadzora nad pacijentima sa IOM i komparacijom podataka, prikazala stopu učestalosti infekcije, karakteristike pacijenata, faktore rizika koji se odnose na zdravstvene mere i uzročnike infekcije, u velikoj seriji pacijenata. Usvojeni i primenjeni standardni metodi aktivnog nadzora nad pacijentima sa IOM zahtevaju kontinuiranu standardizaciju, ciljani monitoring, procenu rizika i obučeno profesionalno osoblje. Samo na takav način, uz razmenu podataka i primenu preventivnih mera, može se uticati na smanjenje stope učestalosti IOM [169]. Smanjenje stope učestalosti IOM u našoj ustanovi, nakon ortopedskih operacija, od 4.6% do 1,6% u četvorogodišnjem periodu, takođe ukazuje na važnu ulogu aktivnog nadzora nad operisanim pacijentima u strategiji redukcije učestalosti IOM [170].

U studiji Berbari-a i saradnika, istraživani su slučajevi IOM nakon artroplastike kuka, gde nisu mikrobiološki dokazani uzročnici infekcije. Autori su IOM sa negativnim mikrobiološkim nalazom definisali na osnovu prisutva gnojnog sadržaja oko endoproteze, histopatološkog nalaza akutne inflamacije na uzorcima tkiva oko endoproteze ili na postojanju kožne fistule koja komunicira sa endoprotezom, uz negativan mikrobiološki nalaz brisa za postojanje aerobnih i anaerobnih uzročnika. Od ispitivanih 897 slučajeva IOM, negativan mikrobiološki nalaz dobijen je u 60 slučajeva ili 7%, što može biti rezultat uticaja različith

faktora. Pored smanjenja senzitivnosti samog uzorkovanja brisa zbog ranije, empirijske primene antibiotika, prisustva neuobičajenih vrsta mikroorganizama koje ne rastu na standardnim aerobnim i anaerobnim podlogama, smrti bakterija tokom transporta uzorka, u ovom istraživanju dokazana je i uloga biofilma koji otežava rast bakterija na podlogama, koje se rutinski koriste u mikrobiološkim analizama [171].

Na ovaj način mogao bi da se objasni i negativan mikrobiološki nalaz u 6 slučajeva IOM u našem istraživanju (21,4%), sa posebnim naglaskom na često nekritičnu primenu antibiotika i prisustvo biofilma oko inficirane endoproteze kuka. U svakom slučaju, ovakve infekcije, bez dokazanog uzročnika, zaslužuju dalja istraživanja u cilju pronalaženja rešenja za njihovo efektivno izlečenje. Pojedini autori preporučuju ponavljanje uzorka za mikrobiološku analizu u više navrata, prolongirano vreme inkubacije ili posebne tehnike uzimanja uzorka oko inficirane endoproteze za mikrobiološku analizu (npr. ultrasonikacija), a sve u cilju preciznije mikrobiološke dijagnostike uzročnika u biofilmu [171].

### ***6.2.3. Primena antibiotika u terapiji i profilaksi IOM***

Efikasno lečenje IOM nakon artroplastike kuka podrazumeva kombinaciju odgovarajuće hirurške strategije sa adekvatnom antibiotskom terapijom. Najefikasniji je multidisciplinarni pristup u lečenju koji uključuje učešće ortopedskog hirurga, hirurga-plastičara, mikrobiologa, infektologa i fizijatra. Izbor odgovarajuće hirurške strategije za svaki pojedinačni slučaj izuzetno je važan, a zavisi od postojećih komorbiditeta, očekivane dužine preživljavanja pacijenta, ličnih očekivanja i ciljeva. Mogućnosti hirurškog lečenja su sledeće: bez hirurgije (sa ili bez antibiotske supresije) na primer kod pacijenata sa brojnim komorbiditetima, odstranjenje endoproteze uz hiruršku obradu inficiranih tkiva, hirurška obrada sa zamenom modularnih delova komponenti endoproteze uz zadržavanje implantata i prolongiranu antibiotsku terapiju, zamena endoproteze u jednom ili u dva akta, fuzija zgloba ili artrodeza, a u najtežim slučajevima i amputacija ili dezartikulacija ekstremiteta. Antibiotska terapija može se primeniti sistemski i/ili lokalno u inficiranu regiju, najčešće putem koštanog cementa sa antibiotikom. Sistemska antibiotska terapija često se primenjuje empirijski do definitivnog mikrobiološkog nalaza brisa i trebalo bi da bude efikasna protiv stafilokoka i širokog spektra nozokomijalnih multirezistentnih Gram negativnih mikroorganizama (npr. glikopeptidi i karbapenemi) [172].



Kada se govori o upotrebi specifičnih antibiotika u lečenju IOM nakon artroplastike, potrebno je napomenuti da su mnoga istraživanja izučavala lečenje stafilokoknih infekcija. Eksperimentalni podaci podržavaju upotrebu rifampicina, s obzirom da ovaj antibiotik postiže visoku koncentraciju u biofilmu. Njegova efikasnost dokazana je u kombinaciji sa ciprofloksacinom ili preparatima fusidinske kiseline, a takođe je korišten zajedno sa trimetoprimom i doksiciklinom. IOM uzrokovane sa MRSA i rezistencijom na hinolone, uspešno su lečene rifampicinom i linezolidom ili rifampicinom i daptomicinom. Eksperimentalni rezultati upućuju da teikoplanin nije efikasan kao vankomicin u lečenju infekcija uzrokovanih MRSA-om, ali se njegova efikasnost povećava u kombinaciji sa rifampicinom. Daptomicin je noviji ciklični lipopeptid, efikasan protiv MRSA i glikopeptid-rezistentnih enterokoka. Sinergičan je sa rifampicinom protiv vankomicin-rezistentnih enterokoka i MRSA. U lečenju infekcija uzrokovanih Gram negativnim mikroorganizmima, u praksi se dosta koristi intravenska primena ceftriaksona, ertapenema ili meropenema u trajanju od 4-6 nedelja, primereno identifikovanom uzročniku IOM i njegovoj osetljivosti na antibiotike [172].

Prema preporukama Udruženja infektologa Amerike postoje protokoli primene određenih antibiotika u lečenju IOM nakon artroplastike, shodno nalazu brisa rane. Kod infekcija uzrokovanih oksacilin-senzitivnim stafilokokom preporučuje se intravenska primena cefazolina ili ceftriaksona, kod MRSA- vankomicin, *Pseudomonas aeruginosa* –cefepim ili meropenem [173].

Prospektivna četvorogodišnja studija Westberg i saradnika pokazala je efikasnost kombinacije operativnog lečenja i antibiotske terapije u lečenju rane IOM nakon primarne artroplastike kuka. Primenjena je strategija hirurškog debridmana nekrotičnih mekih tkiva sa obilnim ispiranjem rane fiziološkim rastvorom i zamenom modularnih delova endoproteze (glava i acetabularni insert) uz retenciju same endoproteze. Empirijska primena antibiotika započinjala je perioperativno, kombinacijom vankomicina i beta-laktama i trajala je do definitivnog mikrobiološkog rezultata brisa rane. Nakon definitivnog mikrobiološkog nalaza, antibiotska terapija je u većini slučajeva nastavljena beta-laktamima (kloksacilin, dikloksacilin i penicilin) - izolovano ili u kombinaciji sa clindamycinom. U oko 20% slučajeva u terapiji je primenjen linezolid, a u 8% slučajeva kombinacija rifampicina [164].

Poredeći naša iskustva sa prethodno iznetim, može se zaključiti da su postojeće preporuke korisne u kliničkoj praksi, ali da ne mogu biti uniformno primenjivane u svim slučajevima. Razlog za to leži upravo u specifičnostima mikrobiološkog nalaza za svaki pojedinačni slučaj

infekcije, odnosno u senzitivnosti i rezistenciji uzročnika prema određenim antibioticima. Pravilno odabrana hirurška strategija lečenja infekcije nakon artroplastike kuka i dalje ostaje osnova terapije, čiju efikasnost će povećati ciljana antibiotska terapija. Jedino u tom slučaju izvesno je izlecenje IOM nakon artroplastike kuka. Prema protokolu lečenja IOM u našoj ustanovi antibiotici su ordinirani prema mikrobiološkom nalazu brisa rane, uz redovnu konsultaciju infektologa u cilju odabira najefikasnije terapije, što je takođe u skladu sa stavovima Moran-a i saradnika [172] o multidisciplinarnom pristupu u lečenju IOM nakon artroplastike kuka.

Trampuz i Zimmerli u svom radu ukazuju da je optimalna antibakterijska terapija već ustanovljena u lečenju stafilokoknih IOM nakon ortopedskih implantacija i uključuje rifampicin u kombinaciji sa beta-laktamima, glikopeptidima, hinolonima. Rastuća rezistencija mikroorganizama zahteva upotrebu alternativnih lekova kao što su dalfopristin, linezolid i daptomicin. Autori smatraju da lečenje IOM nakon artroplastike podrazumeva odgovarajuće hirurške intervencije u kombinaciji sa produženom antibiotskom terapijom. Izbor antibiotika zavisi od dužine trajanja i patogeneze infekcije, stabilnosti implantata, osetljivosti uzročnika IOM na antibiotike i stanja okolnih mekih tkiva. Revijalnim pregledom različitih studija, autori su došli do smernica i za antibiotsku profilaksu kod ortopedskih operacija, te za artroplastiku kuka preporučuju intravensku primenu cefalosporina u jednoj dozi i to 30-60 minuta pre operativne incizije, u bolnicama gde je učestalost infekcije <5%. U centrima gde je učestalost IOM nepoznata ili >5%, savetuje se 24-časovna profilaksa cefalosporinima, i to prva doza 30-60 minuta pre operacije, sa dodatne 2 ili 3 doze na 8 odnosno 6 časova [174].

Uloga parenteralne antibiotske profilakse proučavana je i prihvaćena među većinom hirurških specijalnosti i mogla bi da bude jedan od najvažnijih faktora u prevenciji IOM nakon artroplastike donjih ekstremiteta. Iako mnoge različite grupe antibiotika mogu biti primenjene u profilaksi, ne postoje sigurni dokazi o značajnoj razlici u efikasnosti cefalosporina, teikoplanina ili penicilinskih derivata, kao ni o boljem efektu jedne generacije cefalosporina u odnosu na ostale. Aminoglikozidi, npr.gentamicin, mogu se ordinirati lokalno (u koštanom cementu) ili parenteralno. U revijalnom prikazu 15 000 primarnih artroplastika kuka iz Norveškog registra artroplastika, uočen je najniži rizik za nastanak IOM kod pacijenata kod kojih je primenjivana sistemska i lokalna antibiotska profilaksa zajedno [175]. Kod svih naših ispitanika, u obe kohorte, primenjivana je antibiotska profilaksa i to u najvećem procentu parenteralnom primenom cefalosporina (89,2% u kohorti 1, odnosno 88,8% u kohorti 2), a u slučaju podatka o alergiji pacijenta na ove antibiotike sistemskom primenom aminoglikozida

(9,1% u kohorti 1, odnosno 10,4% u kohorti 2) (Tabela 2). Primenjena antibiotska profilaksa u skladu je sa smernicama Trampuz-a i Zimmerli-a [174], te stavovima Johnson-a i saradnika [175]. Stopa učestalosti infekcije od 1,1%, odnosno 3,1% u ispitivanim grupama, a koja je u savremenim referentnim granicama, govori u prilog opravdanosti ovakve antibiotske profilakse kod operacija totalnih i parcijalnih artroplastika kuka.

### **6.3. Uticaj faktora rizika na učestalost infekcija operativnog mesta kod ispitanika lečenih metodama totalne i parcijalne artroplastike kuka**

#### **6.3.1. Preoperativne infekcije kao faktor rizika**

Lai i saradnici, u studiji u kojoj je ispitivan pojedinačni i kumulativni efekat različitih komorbiditeta na nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka, zaključili su da prisustvo preoperativne infekcije povećava rizik od nastanka IOM (OR, 2.73), iako statistička značajnost nije potpuno dostignuta u multivarijantnoj analizi ( $p = .066$ ). Takođe su konstatovali da svaki pojedinačni komorbiditet kumulativno povećava bazični rizik za nastanak infekcije nakon artroplastike kuka za 35%, tako da ako je bazični rizik 1%, pacijent sa dva komorbiditeta imao bi rizik za nastanak infekcije od oko 1,7% [107].

Moucha i saradnici u svom radu navode da je postoperativna urinarna infekcija identifikovana kao faktor rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka u nekoliko istraživanja. IOM nakon totalne artroplastike kuka može biti rezultat hematogene diseminacije iz urinarnog trakta, ali ostaje nejasno da li postoji veza između preoperativne urinarne infekcije i IOM nakon artroplastike kuka. Autori preporučuju da se posebno kod pacijenata sa prisutnim drugim faktorima rizika za nastanak IOM, obavezno uradi analiza urina i urinokultura. Elektivno operativno lečenje može se sprovesti u sledećim slučajevima: a) bakteriurija bez simptoma urinarne infekcije ili obstrukcije, a pacijentima sa pozitivnim nalazom urinokulture  $>10^3/\text{ml}$  potrebno je ordinirati postoperativno adekvatnu peroralnu antibiotsku terapiju; b) bakteriurija sa iritativnim simptomima uz urinokulturu  $< 10^3/\text{ml}$ ; c) negativna urinokultura. Odlaganje elektivne operacije, posebno kod pacijenata sa visokim rizikom za nastanak IOM, preporučuje se u sledećim slučajevima: a) dijagnostikovana obstrukcija mokraćnih puteva; b) pacijenti sa dizurijom i ostalim simptomima urinarne infekcije uz pozitivnu urinokulturu  $>10^3/\text{ml}$  [165].

Studija Cordero-Ampuero i saradnika pokazuje da je urinarna infekcija jedini udaljeni septični fokus, koji se može smatrati faktorom rizika za nastanak IOM nakon parcijalne i totalne

artroplastike kuka, pri čemu je odnos učestalosti urinarne infekcije kod inficiranih i neinficiranih parcijalnih artroplastika kuka bio 39% : 17%, a kod totalnih artroplastika kuka 36% : 2% [102].

U drugom radu istog autora prospektivno su identifikovani pacijenti sa asimptomatskom bakteriurijom između 228 pacijenata sa totalnom i 243 pacijenata sa parcijalnom artroplastikom kuka. U grupi sa parcijalnom artroplastikom 16% pacijenata je imalo pozitivnu urinokulturu, a u grupi sa totalnom artroplastikom 3,5%. Daljim istraživanjem, u grupi sa totalnom artroplastikom nije došlo do IOM kod pacijenata sa asimptomatskom bakteriurijom, te autori podržavaju stav da se u ovim slučajevima ne ordinira antibiotska terapija, zbog sve više prisutne antimikrobne rezistencije. U slučajevima simptomatske bakteriurije preporučuje se ciljana antibiotska terapija i odlaganje elektivne totalne artroplastike kuka do sanacije infekcije. Među pacijentima sa parcijalnom artroplastikom kuka i preoperativnom pozitivnom urinokulturom, u oko 5% slučajeva došlo je do IOM, s tim da su se mikrobiološki nalazi brisa inficirane rane i urinokulture razlikovali, odnosno uzročnik infekcije nije bio isti. Pomenuti stav da je urinarna infekcija faktor rizika za IOM nakon parcijalne artroplastike kuka, autori objašnjavaju dužim trajanjem ili ponavljanjem urinarne kateterizacije kod pacijenata sa prelomom kuka [176].

Značaj preoperativne infekcije kao faktora rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka svojim radom potvrđuju i Everhart i saradnici. Veza između ranijih epizoda stafilokokne infekcije ili kolonizacije sa stopom učestalosti budućih infekcija je iznenađujuća. U mnogim slučajevima, prethodna infekcija dokazana je čak 10 godina pre hirurgije, koja je rezultirala IOM, a ranija istraživanja pokazala su značajno povišen rizik za nastanak IOM među MRSA-kliconošama u odnosu na methicillin-senzitivni *Staphylococcus aureus*-kliconoše [177].

U našem istraživanju, učestalost preoperativnih infekcija u kohorti 1 sa totalnom artroplastikom kuka iznosila je 2,5%, a u kohorti 2 sa parcijalnom artroplastikom kuka 3,3%, uz statistički značajno veću učestalost preoperativne infekcije i IOM u kohorti 2 u odnosu na kohortu 1. Univarijantna regresiona analiza je pokazala statistički značajnu učestalost IOM kod ispitanika sa registrovanom preoperativnom infekcijom u Kohorti 1 ( $p=0,0023$ ) i u Kohorti 2 ( $p=0,001$ ). Multivarijantna analiza u obe kohorte je ukazala da preoperativna infekcija utiče kao nezavistan faktor rizika sa **5,34** puta većom šansom za nastanak IOM nakon totalne artroplastike i sa **13,8** puta većim rizikom za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka (Tabela 4 i 6). Ovaj podatak bi išao u prilog rezultatima studija Lai-a i

saradnika [107], Cordero-Ampuero i saradnika [102,176] te Everharta i saradnika [177] o značajnom uticaju preoperativnih infekcija na povećanje rizika od nastanka IOM.

U našoj studiji, urinarne infekcije su najčešće registrovane preoperativne infekcije u obe kohorte (kod 1,2% ispitanika u kohorti 1 i kod 1,8% ispitanika u kohorti 2), što bi odgovaralo rezultatima istraživanja Cordero-Ampuero i saradnika [102].

Veća učestalost preoperativnih infekcija i IOM u našoj kohorti 2 sa parcijalnom artroplastikom kuka može se objasniti i činjenicom da se radi o generalno starijim pacijentima sa lošijim zdravstvenim stanjem u odnosu na pacijente kohorte 1, što bi potvrđivalo stav Lai-a i saradnika [107] o kumulativnom uticaju pojedinačnih komorbiditeta na povećanje rizika od nastanka IOM nakon artroplastike kuka. Nedostatak našeg istraživanja je izostanak komparacije mikrobioloških nalaza brisa inficirane rane i nalaza urinokulture, u cilju potvrde ili negacije istog mikroorganizma kao uzročnika preoperativne infekcije i IOM. To bi dodatno moglo da potkrepi teoriju o urinarnoj infekciji kao udaljenom fokusu infekcije, sa mogućnosti hematogene diseminacije i izazivanja IOM.

### **6.3.2. Faktori rizika u vezi sa ispitanicima**

#### ***Pol kao faktor rizika***

Istraživanje Pedersen-a i saradnika na 80 756 primarnih totalnih artroplastika kuka, sa stopom učestalosti IOM od 0,7%, pokazalo je da je muški pol povezan sa povećanim rizikom za nastanak IOM nakon ovih operacija. U grupi pacijenata sa IOM zastupljenost muškaraca iznosila je 0,90%, a žena 0,63% u odnosu na ukupan broj operacija. Totalna artroplastika kuka kod muškaraca često podrazumeva veći stepen hirurške traume i nekroze tkiva u odnosu na žene [178]. Studija Ong-a i saradnika sprovedena na 39 929 elektivnih i ne-elektivnih primarnih totalnih artroplastika kuka, sa stopom učestalosti IOM od 2,22%, takođe je pokazala da žene imaju značajno manji rizik za nastanak ove vrste infekcije u odnosu na muškarce (OR 0,83:0,77) ( $p = .009$ ;  $p = .0,23$ ) [104].

S druge strane, Namba i saradnici u svom istraživanju sprovedenom na 30 491 primarnih totalnih artroplastika kuka, sa stopom učestalosti IOM od 0,51%, pokazali su da muškarci imaju niži rizik za nastanak ove vrste infekcije u odnosu na žene (HR=0,70 (95% Ci 0,49 to 0,99):  $p=0,42$ ) [179]. U studiji Ridgeway-a i saradnika takođe je uočeno da su žene imale povišen rizik za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka u odnosu na muškarce (2,5% žena sa IOM u odnosu na 1,9% muškaraca od ukupnog broja operacija) [66]. Pored istraživanja koja pokazuju kontradiktorne rezultate o uticaju muškog i ženskog pola na rizik

od nastanka IOM nakon totalne artroplastike kuka, postoje i studije koje nisu dokazale značajnu razliku između polova u odnosu na taj rizik. Primer je istraživanje Cordero-Ampuero i De Dios [102].

U našoj kohorti 1 učestalost IOM nakon totalne artroplastike kuka kod muškaraca i žena statistički se nije značajno razlikovala u odnosu na kohortu kao celinu (muškarci 0,8%, žene 1,4%), tako da naše istraživanje pokazuje da nema značajne razlike između polova po pitanju rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka.

Rezultati istraživanja o uticaju pola na nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka takođe se razlikuju. Cordero-Ampuero i De Dios konstatovali su veću učestalost IOM nakon parcijalne artroplastike kuka kod ženskog pola ( $p=0.042$ ) [102]. Njihovi rezultati podudaraju se sa studijom Ridgeway-a i saradnika [66], gde je takođe zabeležena veća stopa učestalosti IOM nakon parcijalne artroplastike kuka kod žena, a rizik za nastanak infekcije kod starijih žena značajno je bio veći u odnosu na mlađe bolesnice. Taj rizik kod žena životnog doba od 80 godina i više, bio je 2,61 puta veći u odnosu na žene mlađeg životnog doba (65 godina i manje) [66].

Wehren i saradnici su u svojoj studiji ukazali na povišen rizik od nastanka IOM nakon parcijalne artroplastike kuka kod muškaraca, pa čak i na veću stopu smrtnosti kod ovog pola. Prelom kuka mogao bi da pogorša imunološke funkcije, što bi povećalo i rizik od smrtnog ishoda usled infekcije. Autori su u ovim slučajevima dokazali specifične imunološke disfunkcije sa pratećom limfopenijom i insuficijentnom proliferacijom T-ćelija. Mehanizmi odgovorni za ovaj fenomen nisu do kraja jasni, a autori smatraju da je njihov efekat delom nezavisan od nivoa testosterona [180]. Garcia-Alvarez i saradnici ukazali su na korelaciju muškog pola i nastanka pneumonije nakon preloma kuka, ali nisu našli povišen rizik za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka zavisno od pola pacijenata. [181]. Do sličnih rezultata došli su i Edwards i saradnici, koji nisu pronašli značajan uticaj pola pacijenata na mogućnost nastanka IOM nakon parcijalne artroplastike kuka [166].

Naše istraživanje pokazalo je da se učestalost IOM nakon parcijalne artroplastike kuka kod muškaraca i žena nije statistički značajno razlikovalo u odnosu na kohortu kao celinu. Učestalost infekcije operativnog mesta kod muškaraca i kod žena u našoj Kohorti 2 bila je jednako zastupljena (50% : 50%) (Tabela 5), što bi se slagalo sa rezultatima istraživanja Garcia-Alvarez i saradnika [181], odnosno Edwards-a i saradnika [166].

Međusobnom komparacijom obe naše kohorte, ispitanici u kohorti sa parcijalnom artroplastikom kuka statistički su bili značajno stariji u odnosu na ispitanike iz kohorte sa

totalnom artroplastikom kuka ( $p < 0.001$ ) (Tabela 1), što se može objasniti samom indikacijom za operativno lečenje, odnosno prelomom vrata butne kosti koji se generalno dešava u odmaklom životnom dobu. Broj ispitanika muškog pola sa IOM u kohorti sa parcijalnom artroplastikom kuka bio je značajno veći u odnosu na ispitanike istog pola u grupi sa totalnom artroplastikom kuka (50% vs 25%,  $p=0.003$ ) (Tabele 3 i 5). Ridgeway i saradnici u svom istraživanju takođe su proučavali faktore rizika za nastanak IOM nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka i jasno su ukazali na povećanu stopu učestalosti ove infekcije kod operacija zbog traume u odnosu na elektivnu hirurgiju. Po njima, trauma više nego duplo povećava rizik za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka [66]. Lokalne i sistemske reakcije organizma na traumu, uz predisponirani povišen rizik za nastanak infekcije, mogu objasniti i veći broj muškaraca sa infekcijom operativnog mesta u kohorti 2 u odnosu na muškarce sa tom infekcijom u kohorti 1 u našoj studiji. Ostaje otvoreno pitanje zašto kod žena nema takve razlike između naše dve kohorte ispitanika. Dalja istraživanja različitosti endokrinog i metaboličkog odgovora organizma na traumu, zavisno od pola, možda bi mogla dati odgovor na to pitanje. Dodatno objašnjenje moglo bi se naći i u stavu Pedersen-a i saradnika [178] da operacija artroplastike kuka kod muškaraca pretpostavlja i veći stepen hirurške traume i nekroze mekih tkiva u odnosu na žene, što bi potencijalno povećalo rizik za nastanak IOM kod muškaraca nakon ove operacije.

Imajući u vidu i ranije izneti stav Ridgeway-a i saradnika [66] o traumi kao dodatnom faktoru rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, mogla bi se objasniti veća učestalost IOM kod muškaraca sa parcijalnom artroplastikom kuka u odnosu na muškarce sa totalnom artroplastikom kuka, kao i činjenica da u naše dve kohorte ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti IOM među ženskim polom. U našoj studiji, univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost preloma vrata butne kosti kod ispitanika sa IOM u kohorti sa totalnom artroplastikom kuka ( $p=0,033$ ), ali uključivanjem ovog faktora u multivarijantni regrsioni model ova značajnost se izgubila, što ne govori u prilog nezavisnosti ovog faktora rizika za nastanak IOM kod naših ispitanika u kohorti 1. Nasuprot tome Dale i saradnici su u svojoj studiji ukazali na prelom vrata butne kosti kao predisponirajući faktor koji povećava rizik od operativne revizije artroplastika kuka, zbog IOM [182].

### ***Diabetes mellitus (DM) kao faktor rizika***

Metaanaliza kohortnih istraživanja Tsang-a i Gaston-a pokazala je da je DM povezan sa 2,04 puta većim rizikom za nastanak IOM nakon artroplastike kuka. Eksperimentalna istraživanja pokazala su da je ova bolest povezana sa kompromitovanim imunološkim funkcijama organizma, oštećenjem remodeliranja kosti i izmenjenim osobinama vezivnih tkiva, što bi govorilo u prilog povećanog rizika za nastanak IOM, ali i drugih postoperativnih komplikacija kao što je, na primer, trombembolija. Autori smatraju da su neophodna dalja istraživanja o tipu i težini DM kao faktora rizika za nastanak pomenutih postoperativnih komplikacija [141]. Slični rezultati mogu se naći i u studiji Jämsen i saradnika, u kojoj je konstatovan više nego dvostruki rizik za nastanak IOM nakon artroplastike kuka kod dijabetičara, nezavisno od gojaznosti (OR, 2,3). Autori navode da su istraživanja o uticaju DM i gojaznosti na nastanak IOM do sada davala kontradiktorne rezultate, a kombinovani uticaj ova dva stanja na pojavu IOM nije dokazan. U njihovoj studiji, najviša stopa učestalosti IOM zabeležena je kod bolesno gojaznih pacijenata (BMI 35-39 kg/m<sup>2</sup>) sa DM- 9,8% [183].

Faktori koji bi mogli uticati na rizik nastanka IOM nakon artroplastike kuka kod dijabetičara uključuju vrstu terapije DM, kontrolu glikemije, prisutne komplikacije DM i nivo postoperativne hiperglikemije. Za razliku od drugih istraživanja koja su ukazala na povišen rizik od nastanka IOM kod insulin- zavisnog DM, autori u svojoj multivarijantnoj analizi nisu dokazali uticaj vrste lečenja DM na ovaj rizik. DM i njegova kontrola predstavljaju faktore rizika na koje je moguće uticati, tako da bi adekvatna preoperativna priprema ovih pacijenata, te peri- i postoperativna regulacija glikemije redukovale i učestalost IOM nakon artroplastike kuka [183].

Na ulogu DM kao nezavisnog faktora rizika za razvoj IOM nakon artroplastike kuka ukazali su u svom istraživanju Lai i saradnici. Njihovi rezultati pokazali su gotovo četiri puta veću mogućnost za nastanak IOM kod dijabetičara (OR, 3,91) [107]. Edwards i saradnici u svom radu nisu dokazali statistički značajan uticaj DM kao faktora rizika za nastanak IOM, nakon artroplastike kuka. Oni smatraju da bi DM mogao u izvesnoj meri da poveća rizik od nastanka IOM, ali to statistički nisu dokazali, što objašnjavaju nedovoljno velikom serijom ispitanika [166]. Pozitivna korelacija između DM i učestalosti IOM nakon artroplastike kuka, konstatovana je i u radu Choong-a i saradnika, ali bez statističke značajnosti. Autori ukazuju na povezanost DM i IOM prema podacima iz literature, apostrofirajući odnos slabijeg zarastanja tkiva usled insuficijentne mikrocirkulacije, kao posledice DM [184]. Garcia-Alvarez i saradnici u svojoj studiji nisu dokazali vezu između površnih i dubokih IOM nakon



artroplastike kuka i DM. Oni citiraju rad Kaye i saradnika iz 2006 godine u kojem je dokazano da perioperativni nivo glukoze veći od 200 mg/dl nije povezan sa većim rizikom od nastanka IOM [181].

U našem istraživanju nije uočena statistički značajna razlika između ispitanika-dijabetičara sa i bez IOM u kohorti 1 i kohorti 2 ( $p=0,577$  vs  $p=0,478$ ) (Tabele 3 i 5), što bi potvrdilo rezultate studija Edwards-a i saradnika [166], te Garcia-Alvarez i saradnika [181] da DM ne predstavlja statistički visoko značajan faktor rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka. Ipak, prema većini istraživanja, DM predstavlja faktor rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, a dobra regulacija glikemije adekvatnom terapijom ključna je za smanjenje tog rizika. Kod pacijenata sa DM, planiranih za operativno lečenje koksartroze metodom totalne artroplastike kuka, naša ustaljena klinička praksa uključuje adekvatnu pre- i postoperativnu regulaciju glikemije uz redovnu kontrolu i konsultaciju endokrinologa. To se mora uzeti u obzir i pri interpretaciji rezultata naše studije. Relativno mala zastupljenost dijabetičara sa IOM u našoj kohorti 1 (6,3%) (Tabela 3) rezultat je i primene pomenutih dijagnostičkih i terapijskih procedura u cilju što bolje preoperativne pripreme, te peri- i postoperativnog praćenja ove populacije pacijenata.

Kod pacijenata sa DM i prelomom vrata butne kosti, lečenih metodom parcijalne artroplastike kuka, regulacija glikemije dodatno je otežana traumom, koja menja metaboličke i endokrine reakcije organizma. S druge strane, priroda povrede iziskuje operativno lečenje u što kraćem roku, a samim tim i što bržu preoperativnu pripremu pacijenata, uključujući i regulaciju glikemije. Kratak vremenski period često nije dovoljan za idealnu regulaciju i kontrolu glikemije preoperativno, a u kliničkoj praksi neretko se dešava da se i postoperativni nivo glukoze kod ovih pacijenata teško reguliše. I u ovim slučajevima neophodno je kontinuirano i aktivno učešće endokrinologa kako u pre- tako i u postoperativnoj regulaciji glikemije, u cilju smanjenja rizika postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM. Zastupljenost od 25% dijabetičara sa IOM u našoj kohorti 2 (Tabela 5), nakon parcijalne artroplastike kuka govori u prilog sprovođenja i daljeg unapređenja naše, već pomenute, kliničke prakse sa aktivnim i kontinuiranim učešćem endokrinologa u cilju adekvatne pre- i postoperativne regulacije glikemije kod ovih bolesnika. Ovo potvrđuje i stav Jämsen-a i saradnika [183] o važnoj ulozi pre- i postoperativne regulacije glikemije u strategiji redukcije stope učestalosti IOM nakon ortopedskih artroplastičnih procedura [183].

### *ASA skor kao faktor rizika*

Ranija istraživanja pokazala su da je preoperativni zdravstveni status pacijenta važan faktor koji utiče na ishod operativnog lečenja metodom artroplastike kuka. Lošiji rezultati i povećana učestalost komplikacija mogu se očekivati kod pacijenata sa lošijim opštim zdravstvenim stanjem, klasifikovanim kao ASA skor 3 i više. Kod takvih pacijenata veća je učestalost postoperativnih komplikacija kao što su: infekcija, luksacija endoproteze i plućna tromboembolija. ASA skor je preporučen kao pouzdan sistem evaluacije postojećih komorbiditeta u cilju procene težine bolesti i operativnog rizika [162].

Studija Schaeffer-a i saradnika ukazuje da je kod pacijenata sa ASA skorom 3 ili više zabeležena 2,9 puta veća učestalost ponovne hospitalizacije nakon totalne artroplastike kuka, a zbog postoperativnih komplikacija. ASA skor  $\geq 3$  jasan je prediktor morbiditeta i smrtnog ishoda nakon totalne artroplastike kuka i povezan je sa povećanim rizikom za ponovnu hospitalizaciju pacijenata. I pored kritika na račun subjektivnosti procene zdravstvenog stanja uz pomoć ASA skora, kao i činjenice da se pri proceni u obzir ne uzima i životno doba pacijenta, ova klasifikacija i dalje ostaje najšire primenjivana u kliničkoj praksi [162].

Namba i saradnici u svom istraživanju na seriji od 30 491 primarnih totalnih artroplastika kuka, takođe su pokazali da pacijenti sa ASA skorom  $\geq 3$  imaju 2,2 puta veći rizik od nastanka IOM u odnosu na pacijente sa ASA skorom  $\leq 2$ . U njihovoj seriji, pacijenti sa dubokom IOM u 54,2% slučajeva imali su ASA skor  $\geq 3$  [179]. Ridgeway i saradnici su analizom podataka iz 102 bolnice u Engleskoj ukazali da je ASA skor  $\geq 3$  značajan faktor rizika za nastanak IOM nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka. U grupi pacijenata sa IOM nakon totalne artroplastike kuka, učestalost ASA skora  $< 3$  bila je 2%, a ASA skora  $\geq 3$  3,6%, dok je u grupi pacijenata sa IOM nakon parcijalne artroplastike kuka taj odnos bio: ASA skor  $< 3$  4,3%, ASA skor  $\geq 3$  5,9% [66].

Istraživanje Dale-a i saradnika na bazi komparacije podataka iz tri norveška zdravstvena registra, pokazuje da je ASA skor  $> 1$  povezan sa povećanim rizikom od nastanka IOM nakon totalne artroplastike kuka. Ovo ukazuje na zaključak da čak i minorni komorbiditeti mogu povećati rizik od nastanka ove vrste infekcije. Za pacijente sa inficiranom endoprotezom i višim vrednostima ASA skora, strategija lečenja može biti i neoperativna uz doživotnu antibiotsku terapiju, čime autori objašnjavaju manju stopu učestalosti revizionih operacija kod ove grupe pacijenata u svojoj studiji [128]. Urquhart i saradnici takođe ukazuju da je ASA skor  $\geq 3$  nezavistan faktor rizika za nastanak IOM, što potvrđuje ranije iznete stavove da je težina komorbiditeta generalno faktor rizika za pojavu te vrste infekcije. Autori smatraju da

pacijenti sa ASA skorom  $\geq 3$  i prelomom kuka imaju dodatno povišen rizik za nastanak IOM zbog prisutnog hematoma, koji je odlična podloga za rast bakterija. Kod pacijenata planiranih za totalnu artroplastiku kuka zbog koksartroze, potrebno je, koliko god je to moguće, uticati na smanjenje vrednosti ASA skora odgovarajućom terapijom prisutnih komorbiditeta pre operacije [123]. U našem istraživanju, univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost vrednosti ASA skora 2 kod ispitanika **bez** IOM u kohorti 1 ( $p=0,031$ ) (Tabela 3), dok u kohorti 2 nije dobijena statistički značajna razlika između svih vrednosti ASA skora u odnosu na ispitanike sa i bez IOM (Tabela 5). Ovakvom interpretacijom, ne bismo mogli da potvrdimo rezultate prethodno pomenutih istraživanja o ulozi ASA skora, naročito njegovih vrednosti  $\geq 3$ , kao značajnog faktora rizika za nastanka IOM nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka. Objašnjenje za ovakvu razliku u rezultatima naše i ostalih studija trebalo bi upravo potražiti u navodima Schaeffer-a i saradnika [162] o subjektivnosti procene zdravstvenog stanja uz pomoć ASA skora, kao i činjenici da se pri toj proceni u obzir ne uzima i životno doba pacijenta, što otežava preciznu i standardizovanu evaluaciju opšteg stanja pacijenta, a postavlja se i pitanje validnosti komparacije rezultata istraživanja različitih autora, vezanih za ovu problematiku. Svakako da se ovim ne dovodi u pitanje kliničke primene ASA skora, koji je preporučen od većine autora kao pouzdan sistem evaluacije postojećih komorbiditeta u cilju procene težine bolesti i operativnog rizika, već bi se ukazalo na potrebu daljih istraživanja u cilju poboljšanja i dodatne objektivizacije postojeće klasifikacije.

### ***Indeks telesne mase (BMI) kao faktor rizika***

Nekoliko istraživanja pokazalo je da gojaznost ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) povećava rizik od nastanka postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM. Postoji nekoliko objašnjenja za ovaj odnos. Dužina trajanja operacije kod gojaznih pacijenata često je produžena, a hirurška disekcija može biti ekstenzivnija i dovesti do hematoma ili seroma sa produženom drenažom operativne rane. Subkutano masno tkivo slabije je vaskularizovano, što takođe pogoduje nastanku IOM. Ishrana mnogih gojaznih pacijenata, mada sa visokim kalorijskim vrednostima, često je insuficijentna u esencijalnim nutrientima, vitaminima i mineralima. Antibiotiska profilaksa često nije adekvatno dozirana prema težini pacijenta, tako da gojazni pacijenti nemaju dovoljan nivo antibiotika u serumu [165].

Pre elektivnih ortopedskih operacija gojaznim pacijentima trebalo bi preporučiti redukciju telesne težine, ispitati nivo glikemije i ukoliko je potrebno regulisati hiperglikemiju, te

unaprediti kvalitet njihove ishrane. Nije preporučljivo da se ovim pacijentima savetuje redukcija telesne težine u kratkom vremenskom roku pre planirane operacije, pošto to može dovesti do kataboličkog statusa sa posledničnim komplikacijama zarastanja operativne rane, uključujući i IOM. Najzad, poželjna je i preoperativna konzultacija anesteziologa u cilju obezbeđivanja adekvatne doze antibiotske profilakse, shodno težini pacijenta [165].

Prevalencija gojaznosti je u porastu u razvijenim zemljama, uključujući i ortopedske pacijente. Samo u SAD od 1990 do 2005 godine, procenat gojaznih među ortopedskim pacijentima porastao je od 30% na 52%. Ranije studije pokazale su kontradiktorne rezultate o uticaju gojaznosti na učestalost IOM nakon artroplastike kuka. Rezultati istraživanja sa multivarijantnom analizom ukazuju da se povišen rizik za nastanak IOM odnosi na bolesno gojazne pacijente [183].

Istraživanje Jämsen i saradnika na seriji od 3 266 totalnih artroplastika kuka, pokazalo je učestalost pacijenata sa BMI 25-29 kg/m<sup>2</sup> od 43,4%, a pacijenata sa BMI 30-34 kg/m<sup>2</sup> od 23,2%. Najveći broj pacijenata koji su operativno lečeni ovom metodom, spadalo je u kategoriju gojaznih. Pacijenti kod kojih je došlo do nastanka IOM, imali su veću srednju vrednost BMI u odnosu na pacijente bez IOM (31,5 kg/m<sup>2</sup> : 28,7 kg/m<sup>2</sup>), ali su jedino bolesno gojazni pacijenti sa BMI  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> bili povezani sa povećanom stopom učestalosti IOM u multivarijantnoj analizi (4,66% u odnosu na 0,37% kod pacijenata sa normalnim vrednostima BMI). Autori smatraju da gojaznost ne igra glavnu ulogu kao prediktor IOM nakon artroplastike kuka, sve dok vrednosti BMI ne premašuju 40 kg/m<sup>2</sup>. Objašnjenje za nastanak IOM nakon artroplastike kuka kod bolesno gojaznih pacijenata identično je već pomenutim stavovima Moucha i saradnika [183].

Cordero-Ampuero i De Dios u svojoj studiji ukazali su na gojaznost (BMI  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>) kao faktor rizika za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka, za razliku od IOM nakon totalne artroplastike kuka, gde gojaznost nije bila u korelaciji sa infekcijom. Autori, ipak, naglašavaju da je gojaznost i dalje kontroverzni faktor rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka. Gojaznost ne mora pokazati statističku značajnost u ispitivanim serijama zbog same proporcije gojaznih pacijenata, što značajno zavisi i od prevalencije gojaznosti u opštoj populaciji koja varira između zemalja i regiona [102].

Dowsey i saradnici na seriji od 1207 primarnih totalnih artroplastika kuka i stopom učestalosti IOM od 1,8%, dokazali su da je gojaznost nezavistan faktor rizika za nastanak ove infekcije. Prema vrednostima BMI, pacijenti su podeljeni na one sa normalnom težinom (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>), sa prekomernom težinom (BMI 25-29 kg/m<sup>2</sup>), gojazne (BMI 30-39 kg/m<sup>2</sup>) i bolesno

gojazne ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Srednja vrednost BMI u grupi sa IOM, iznosila je  $32 \text{ kg/m}^2$ . Kod 2,6% gojaznih pacijenata došlo je do pojave IOM, dok je taj procenat u grupi bolesno gojaznih pacijenata iznosio čak 9,1%, u poređenju sa 1% IOM kod pacijenata sa normalnom i 0,9% kod pacijenata sa prekomernom telesnom težinom [185].

Everhart i saradnici ukazali su na gojaznost kao faktor rizika sa najvećom prevalencijom među pacijentima sa IOM nakon artroplastike kuka. Kategorija super-gojaznosti ( $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ ), kao faktor rizika za nastanak IOM, značajno se statistički razlikovala između grupa ispitanika sa i bez ove infekcije ( $p < 0.001$ ,  $OR=16$ ). Multivarijantnom analizom autori su dokazali nekoliko nezavisnih faktora rizika, među kojima je i ekstremna gojaznost, a naglašavaju važnost prilagođene procene uticaja faktora rizika na nastanak IOM kod pacijenata sa više komorbiditeta. Na primer, teško je razlikovati nezavisne efekte čestih komorbiditeta, kao što su DM i gojaznost, na rizik od nastanka IOM [177].

Lai i saradnici, u svojoj analizi uticaja komorbiditeta na nastanak IOM nakon artroplastičnih procedura, nisu dokazali statistički značajnu povezanost gojaznosti sa povećanim rizikom za nastanak infekcije. Srednja vrednost BMI u grupi ispitanika sa IOM iznosila je  $33,4 \text{ kg/m}^2$ , a u kontrolnoj grupi bez IOM  $30,8 \text{ kg/m}^2$ . Rezultati ovog istraživanja ukazuju da broj preoperativnih komorbiditeta ima kumulativan efekat na rizik nastanka IOM. Nemogućnost stepenovanja težine komorbiditeta u svojoj studiji autori objašnjavaju realnom situacijom u kliničkoj praksi, kada nije uvek moguće proceniti težinu komorbiditeta, već samo konstatovati njegovo prisustvo. Kao primer navode loše regulisan DM u grupi sa IOM nasuprot dobro regulisane iste bolesti u grupi bez infekcije [107].

U našem istraživanju u kohorti 1 i kohorti 2, univarijantnom regresionom analizom nisu uočene statistički značajne razlike između ispitanika sa i bez IOM u odnosu na vrednosti BMI ( $p=0,212$  u kohorti 1,  $p=0,882$  u kohorti 2) (Tabele 3 i 5). Imajući u vidu da je srednja vrednost BMI u našoj kohorti 1 iznosila  $26,5 \pm 3,9$ , odnosno  $25,1 \pm 3,6$  u kohorti 2 i poredeći ove rezultate sa rezultatima pomenutih istraživanja, može se zapaziti da je vrednost BMI kod naših ispitanika u obe kohorte bila ispod vrednosti  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , koju većina autora navodi kao prediktor povećanog rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka. Samim tim, rezultati našeg istraživanja ne bi išli u prilog opravdanju teze o uticaju gojaznosti kao faktora rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, već bi pre bili slični rezultatima studije Lai-a i saradnika [107], koja nije pokazala korelaciju između gojaznosti i povećanja rizika od nastanka IOM. Ovakva interpretacija se ipak mora uzeti sa rezervom. Izvesno je da povećane vrednosti BMI imaju uticaja na nastanak IOM nakon artroplastike kuka, prema većini

istraživanja, ali se svakako u obzir moraju uzeti i precizna kategorizacija gojaznosti, kao i prisustvo drugih komorbiditeta. Samo na taj način mogao bi se adekvatno proceniti rizik od nastanka IOM nakon artroplastike kuka kod pacijenata sa većim vrednostima BMI.

### ***Reumatoidni artritis (RA) kao faktor rizika***

Pacijenti sa RA imaju povišen rizik za nastanak IOM nakon ortopedskih operacija. Ovi pacijenti imaju dva do tri puta veći rizik od nastanka ove komplikacije nakon totalne artroplastike kuka u odnosu na pacijente sa koksartrozom. Lekovi koji se često koriste u terapiji RA, kao što su: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), kortikosteroidi, metotreksat i biološki lekovi, takođe imaju uticaj na proces zarastanja operativne rane i njihovo korišćenje nosi rizik od nastanka IOM. NSAIL mogu uticati na povećano intra- i postoperativno krvarenje, koje može dovesti do IOM, naročito kod već imuno-kompromitovanih pacijenata. U saradnji sa reumatologom potrebno je prekinuti ovu vrstu terapije (ibuprofen, naproksen i sl.) 2-3 dana pre planirane operacije, a upotrebu aspirina obustaviti 7-10 dana ranije da bi se omogućila regeneracija trombocita. Kortikosteroidi su takođe povezani sa većom učestalošću IOM i nezarastanja operativne rane [165].

Generalno, svi pacijenti koji su na hroničnoj terapiji ovom vrstom lekova, potrebno je da dobiju regularnu dozu perioperativno. Većina istraživanja nije pokazala da upotreba metotreksata povećava rizik od nastanka IOM. Uopšteno govoreći, terapija ovim lekom ne bi trebala da se prekida perioperativno. Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom, loše kontrolisanim diabetesom, bolestima pluća ili jetre, trebalo bi preoperativno da prekinu sa upotrebom metotreksata. Ovo je naročito značajno kod pacijenata planiranih za operativno lečenje metodom totalne artroplastike kuka. Od antireumatskih lekova, jedino se za hidroklorokin sa izvesnom sigurnošću može preporučiti nastavak terapije perioperativno, dok je za druge imunosupresivne lekove kao što su npr. sulfasalazin i azatioprin, neophodna preoperativna konsultacija reumatologa. Biološki lekovi: antagonisti tumor-necrosis-factor (TNF) i antagonisti interleukina-1 (IL-1), imaju značajan uticaj na nastanak IOM, te sa njihovom primenom treba prestati preoperativno u trajanju od makar jednog ciklusa, a postoperativno sve do potpunog zarastanja operativne rane [165].

Osmogodišnja studija Bongartz-a i saradnika na seriji od 470 pacijenata sa RA, operativno lečenih artroplastičnim procedurama, pokazala je stopu učestalošću IOM od 4,2% kod ove grupe pacijenata, nakon totalne artroplastike kuka. Komparacijom sa pacijentima sa koksartrozom, pacijenti sa RA imali su veću učestalost komorbiditeta i lošiju fizičku

funkcionalnost sa statistički značajno višim rizikom za nastanak IOM (HR 4.08). Autori su u svojoj studiji u obzir uzeli samo pacijente koji su ispunili klasifikacione kriterijume Američkog koledža reumatologa za dijagnozu RA. U tome nalaze objašnjenje kontroverznih rezultata drugih istraživanja, koji nisu dokazali vezu između RA i povišenog rizika za nastanak IOM nakon artroplastičnih procedura. Identifikacija pacijenata sa RA, kao visoko rizične grupe za nastanak IOM, te preduzimanje svih raspoloživih profilaktičkih mera pre- i postoperativno, izuzetno je važno u strategiji redukcije ove vrste komplikacije [113].

Nasuprot ovim rezultatima, istraživanje Pedersen-a i saradnika na seriji od 80 756 primarnih totalnih artroplastika kuka, pokazalo je učestalost IOM kod 1,02% pacijenata sa RA. Autori na taj način nisu potvrdili povezanost RA sa povećanim rizikom od nastanka IOM, a poredeći svoju studiju sa radom Bongartz-a i saradnika na seriji od 470 pacijenata, upravo u velikoj razlici između broja ispitanika nalaze objašnjenje za različite zaključke. Takođe navode da su u njihovoj studiji analizirani samo slučajevi sa IOM koji su operativno revidirani, za razliku od istraživanja Bongartz-a i saradnika u kojem su proučavani i neoperativno lečeni pacijenti sa IOM, što dodatno otežava komparaciju rezultata [178]. Studija Pulido-a i saradnika na seriji od 9 245 artroplastičnih procedura kuka i kolena i stopom učestalosti IOM od 0,7%, takođe je ukazala na RA kao faktor rizika za nastanak ove vrste infekcije ( $p=0.008$ ). Autori navode kao nedostatke svog istraživanja retrospektivnu kohortnu analizu i relativno nisku stopu učestalosti IOM, čime objašnjavaju mogućnost da određeni faktori rizika nisu pokazali statističku značajnost uticaja na ovu vrstu postoperativne komplikacije [105].

Namba i saradnici u svom istraživanju faktora rizika za nastanak IOM na seriji od 30 491 primarnih totalnih artroplastika kuka i stopom učestalosti IOM od 0,51%, nisu pronašli statistički značajan uticaj RA na nastanak IOM. Od 658 pacijenata sa RA u njihovoj seriji, IOM je nastala kod 2 pacijenta (1,3% od ukupnog broja IOM) [179].

U našoj studiji, u kohorti 1 i kohorti 2, univarijantnom regresionom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost RA kod ispitanika sa IOM ( $p=0,174$  u kohorti 1,  $p=0,191$ ) (Tabele 3 i 5). Shodno tome, naši rezultati slagali bi se sa rezultatima istraživanja Pedersen-a i saradnika [178], te Namba-e i saradnika [179].

U našoj kliničkoj praksi, pacijenti sa RA planirani za operativno lečenje metodom totalne artroplastike kuka, pod redovnom su kontrolom i terapijom reumatologa, kako pre- tako i postoperativno. Reumatolog zauzima važnu ulogu u preoperativnoj pripremi i postoperativnoj kontroli ove grupe pacijenata, operativno lečenih i zbog preloma vrata butne kosti. Ovakav protokol u skladu je sa stavovima Moucha-e i saradnika [165], te Bongartz-a i saradnika [113].

o neophodnosti preduzimanja adekvatnih pre- i postoperativnih profilaktičkih mera u ovoj populaciji pacijenata, jer se ne može prenebregnuti činjenica da je RA kompleksno oboljenje, koje samo po sebi, a i zbog specifične terapije može dovesti do kompromitacije imunih funkcija organizma i povećati rizik za nastanak IOM nakon artroplastike kuka.

### ***Pušenje duvana kao faktor rizika***

Pušenje duvana dobro je poznat faktor rizika za nastanak različitih postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM. Duvanski proizvodi, uključujući cigarete, uzrokuju mikrovaskularnu vazokonstrikciju usled dejstva nikotina i aktivacije simpatičkog nervnog sistema. Ugljen monoksid iz duvanskog dima uzrokuje hipoksiju tkiva vezujući hemoglobin i formirajući karboksihemoglobin. Karboksihemoglobin ima visok afinitet prema kiseoniku i na taj način smanjuje oksigenaciju tkiva. Programi smanjenja i odvikavanja od pušenja duvana često su proučavani u nekoliko hirurških disciplina, uključujući i ortopediju. Rezultati ovih istraživanja pokazali su da ova vrsta programa smanjuje rizik od nastanka postoperativnih komplikacija, naročito komplikacija zarastanja operativne rane, čak ako se sa njihovim sprovođenjem započne 4-6 nedelja pre planirane operacije [165].

Baek u svom radu takođe navodi pušenje duvana kao faktor rizika za nastanak IOM nakon artroplastičnih procedura, na koji se može uticati. Štetni efekti pušenja duvana uključuju smanjenje oksigenacije tkiva, oštećenje odbrambene uloge neutrofila i rezultirajuće usporeno zarastanje operativne rane. Autor ističe značaj programa koji pušačima pomažu da prekinu sa ovom štetnom navikom, bar 30 dana pre planirane operacije, što optimizuje ovaj faktor rizika i smanjuje rizik od nastanka IOM [101].

Nåsell i saradnici u svojoj randomnoj, kontrolisanoj studiji navode da pušači imaju više nego dvostruko veći rizik od nastanka IOM, nakon operativnog lečenja preloma kostiju. Ranije randomne studije pokazale su da prekid pušenja pre elektivnih operacija značajno smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM. Njihovo istraživanje je prva randomna kontrolisana studija, koja pokazuje da prekid pušenja nakon ne-elektivnog operativnog lečenja zbog preloma i u trajanju od 6 nedelja nakon operacije, smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija. Stopa učestalosti postoperativnih komplikacija u grupi i dalje aktivnih pušača bila je značajno veća (38%) u odnosu na grupu ispitanika koji su prekinuli sa pušenjem, nakon operacije (20%). Površna IOM bila je najčešća registrovana postoperativna komplikacija i to sa stopom učestalosti od 20% u grupi pušača, dok je u grupi u kojoj je sproveden program odvikavanja od pušenja iznosila 8% [186].



Istraživanje Singh-a i saradnika, sprovedeno na seriji od 33 336 pacijenata operativno lečenih artroplastikom kuka i kolena, pokazalo je značajno veću stopu učestalosti IOM kod pušača u odnosu na nepušače i bivše pušače (2,4% : 1,6% : 1,7%;  $p < 0.001$ ). Prema njihovom istraživanju, pušači imaju 41% veći rizik za nastanak IOM u odnosu na nepušače. Autori takođe naglašavaju važnost sprovođenja programa odvikavanja od pušenja duvana pre elektivnih ortopedskih operacija, a u sklopu strategije redukcije učestalosti postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM [187].

S druge strane, postoje i istraživanja koja nisu dokazala povezanost pušenja duvana i povećanja rizika od nastanka IOM nakon artroplastike kuka. Jedna od tih studija je i rad Choong-a i saradnika na seriji od 819 primarnih artroplastika kuka i 14 akutnih IOM. I pored dobro poznatih štetnih efekata pušenja duvana na zarastanje operativne rane, autori navode da su i sami bili iznenađeni činjenicom da nisu dokazali statistički značajnu korelaciju između pušenja i stope učestalosti IOM. Ovo objašnjavaju malim brojem IOM u ispitivanoj seriji, gde su pušači predstavljali mali deo cele grupe [184]. Rezultati istraživanja Wu-a i saradnika nisu ukazali na statistički značajno češću zastupljenost navike pušenja duvana kod ispitanika sa IOM nakon artroplastike kuka i kolena ( $p=0.703$ ) [188].

Studija Edwards-a i saradnika na seriji od 3563 bolesnika, operativno lečenih zbog preloma kuka, takođe nije pokazala da pušenje značajno povećava rizik za nastanak IOM ( $p=0.19$ ) [166]. Everhart i saradnici, opet, ukazuju na pušenje kao nezavisan faktor rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka (OR 2,96; CI 1.65-5.11) [177].

U našem istraživanju, univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća zastupljenost navike pušenja duvana kod ispitanika sa IOM u kohorti 1 ( $p=0,004$ ) (Tabela 3), dok istom analizom nije dobijena statistički značajno češća zastupljenost navike pušenja duvana kod ispitanika sa IOM u kohorti 2 ( $p=0,572$ ) (Tabela 5). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da je pušenje duvana nezavistan faktor rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka, sa **5,29** puta većom šansom za pojavu ove postoperativne komplikacije (Tabela 4), što bi potvrđivalo stavove Näsell-a i saradnika [186], Singh-a i saradnika [187], te Everhart-a i saradnika [167]. S druge strane, prema našim rezultatima, pušenje duvana ne povećava značajno rizik od nastanka IOM nakon parcijalne artroplastike kuka ( $p=0,572$ ) (Tabela 5), što je slično rezultatima istraživanja Edwards-a i saradnika [166]. Evidentna je manja zastupljenost ispitanika sa registrovanom navikom pušenja duvana u našoj kohorti 2 u odnosu na kohortu 1 (4,8% : 15,5%) (Tabela 1). Veličina serije ispitanika i procentualna zastupljenost pušača duvana mora se uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

Najbolji primer predstavlja serija Singh-a i saradnika sa preko 33 000 ispitanika, u kojoj je bilo čak 8 000 pušača [187].

Većina istraživanja ukazuje na pušenje kao značajan faktor rizika za nastanak postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM. Štetni efekti pušenja duvana ne mogu se ignorisati u strategiji redukcije stope učestalosti IOM nakon artroplastike kuka, u kojoj programi odvikavanja od pušenja imaju važnu ulogu. Nažalost, moramo da konstatujemo da u našoj Klinici do sada nije započeto sa ovakvom vrstom programa u sklopu preoperativne pripreme pacijenata, ali da za to postoje mogućnosti. U tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, u okviru koje funkcioniše i naša Klinika, prisutni su stručni timovi psihologa koji bi mogli aktivno da se uključe u pokretanje programa odvikavanja od pušenja kod ortopedskih bolesnika u cilju redukcije postoperativnih komplikacija, uključujući i IOM.

### ***6.3.3. Faktori rizika u vezi sa procedurama u toku hospitalizacije***

#### ***Dužina ukupne i preoperativne hospitalizacije***

U istraživanju Edwardsa i saradnika uočena je statistički značajna razlika srednje vrednosti ukupnog broja dana hospitalizacije između pacijenata sa i bez IOM, nakon operativnog lečenja preloma kuka (76 : 22). Autori navode i druga istraživanja u kojima su registrovane srednje vrednosti dužine hospitalizacije od 23-28 dana kod pacijenata bez IOM u odnosu na 80 dana kod pacijenata sa IOM. Prema Edwards-u i saradnicima, IOM uzrokovana sa MRSA-om, dodatno produžava bolničko lečenje, te je u njihovoj seriji srednja vrednost dužine hospitalizacije pacijenata sa IOM uzrokovanih sa MRSA-om iznosila 109 dana, u poređenju sa 90 dana bolničkog lečenja pacijenata sa IOM izazvanih drugim mikroorganizmima [166]. Studija Ridgeway-a i saradnika takođe je ukazala da se srednja vrednost dužine hospitalizacije gotovo dvostruko povećava kod pacijenata operativno lečenih metodama parcijalne i totalne artroplastike kuka sa posledičnom IOM. Srednja vrednost dužine hospitalizacije kod pacijenata nakon primarne totalne artroplastike kuka i bez IOM iznosila je 9 dana, odnosno 17 dana kod pojave IOM. Nakon operativnog lečenja metodom parcijalne artroplastike kuka bez prisustva IOM ta vrednost je iznosila 14 dana u odnosu na 31,5 dana kod pacijenata sa IOM nakon iste operacije. Autori zaključuju da nije bilo moguće ustanoviti jasnu povezanost između dužine hospitalizacije, težine prisutnih komorbiditeta kod operisanih pacijenata i nastanka IOM. Rezultati njihove studije ukazuju da često postoji mali vremenski interval između otkrivanja IOM i otpusta pacijenata iz bolnice, tako da pacijenti koji duže ostaju u bolnici imaju veću šansu da se IOM otkrije, ukoliko do nje dođe. Autori takođe sugerišu da je

produžena hospitalizacija kod starijih pacijenata, zbog postojećih komorbiditeta, delom odgovorna za povećanje rizika od nastanka IOM [66].

U studiji Garcia-Alvarez i saradnika registrovana je srednja vrednost dužine preoperativne hospitalizacije od 6,6 dana, pri čemu je uočena statistički značajno veća učestalost urinarnih infekcija kod pacijenata sa dužom preoperativnom hospitalizacijom ( $p=0,001$ ), dok nije zabeležena statistički značajno veća učestalost IOM usled prolongirane preoperativne hospitalizacije [181]. Multivarijantnom, regresionom analizom u radu Pulido-a i saradnika duže trajanje hospitalizacije registrovano je kao nezavisni faktor rizika za nastanak IOM ( $p=0,0003$ ). Moglo bi se pretpostaviti da duža hospitalizacija značajno izlaže pacijente nozokomijalnim i virulentnim mikroorganizmima, što može rezultirati pojavom IOM. Autori smatraju da duže trajanje hospitalizacije delom doprinosi većoj učestalosti IOM, izazvanih rezistentnim uzročnicima [105].

U našem istraživanju veći broj dana ukupne hospitalizacije u kohorti 1 registrovan je kod ispitanika sa IOM u odnosu na ispitanike bez IOM ( $19,9 \pm 5,8$  vs.  $15,5 \pm 6,7$ ). Univarijantnom regresionom analizom dobijen je statistički značajno veći broj dana ukupne hospitalizacije kod pacijenata sa IOM ( $p=0,012$ ) (Tabela 3). U kohorti 2 takođe je registrovan veći broj dana ukupne hospitalizacije kod ispitanika sa IOM u odnosu na ispitanike bez IOM ( $27,25 \pm 14,51$  vs.  $16,54 \pm 8,72$ ) Univarijantnom regresionom analizom potvrđena je pozitivna povezanost dužine hospitalizacije i nastanka IOM. Na osnovu RR (0,951) može se zaključiti da između ovih varijabli postoji proporcionalni odnos tj. da svaki dan produženja hospitalnog lečenja proporcionalno podiže stepen rizika za razvoj IOM ( $p=0,002$ ) (Tabela 5). Rezultati naše studije slagali bi se u tom pogledu sa rezultatima istraživanja Edwardsa i saradnika [166], Ridgeway-a i saradnika [66], te Pulido-a i saradnika [105]. S druge strane, u obe kohorte nije registrovana statistički značajno veća učestalost IOM u odnosu na dužinu preoperativne hospitalizacije ( $p=0,318$  za kohortu 1 i  $p=0,512$  za kohortu 2) (Tabele 3 i 5), te bi tako odgovarali rezultatima istraživanja Garcia-Alvarez i saradnika [181].

### ***Primena centralnog venskog katetera (CVK)***

Istraživanje Starčevića i saradnika na seriji od 3867 različitih ortopedskih operativnih procedura sa 109 registrovanih IOM, univarijantnom regresionom analizom, pokazalo je značajniju učestalost primene CVK kod pacijenata sa IOM (5,5% kod pacijenata sa IOM, odnosno 1,1% kod pacijenata bez IOM). Studija je obuhvatila širok spektar ortopedskih operacija, od artroplastika kuka i kolena do osteosinteze dugih kostiju i amputacija ekstremiteta, a multivarijantnom analizom je registrovano šest nezavisnih faktora rizika za

IOM, među kojima se nije našla primena CVK [170]. U ovoj studiji, u kohorti 1 primena CVK je registrovana kod 18,8% ispitanika sa IOM, odnosno kod 0,4% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom je dobijena statistički značajno češća zastupljenost primene CVK kod pacijenata sa IOM ( $p=0,001$ ) (Tabela 3) u kohorti ispitanika sa totalnom artroplastikom kuka. Kod 212 ispitanika ove kohorte nije postojao podatak o primeni CVK. U kohorti 2, primena CVK registrovana je kod 12,5% ispitanika sa IOM, odnosno kod 0,3% ispitanika bez IOM. Univarijantnom regresionom analizom dobijena je statistički značajno češća primena CVK kod pacijenata sa IOM ( $p=0,010$ ) (Tabela 5) u kohorti ispitanika sa parcijalnom artroplastikom kuka. Kod 73 ispitanika nije postojao podatak o primeni CVK u ovoj kohorti. Naši rezultati bi odgovarali rezultatima pomenute studije, uz napomenu da postoji deficit podataka, što svakako utiče na preciznu interpretaciju.

#### ***6.3.4. Faktori rizika u vezi sa karakteristikama operativne procedure***

##### ***Uticaj vremena trajanja operacije na učestalost IOM***

U mnogim istraživanjima dužina trajanja operacije navedena je kao prediktor IOM nakon artroplastike kuka. Što je dužina trajanja operacije veća, veća je i stopa učestalosti IOM. Gurkan i Wenz navode da ukoliko je vreme trajanja operacije  $> 60$  minuta, učestalost IOM nakon artroplastike kuka aproksimativno iznosi 0,3%, dvostruko duže trajanje operacije utrostručuje stopu učestalosti IOM, dok bi operacija sa trajanjem od 3 sata rezultirala aproksimativnom stopom učestalosti IOM od 5% [189].

Cordero-Ampuero i De Dios u svom istraživanju dokazali su da je produženo vreme trajanja operacije faktor rizika za nastanak IOM, kako nakon parcijalne, tako i nakon totalne artroplastike kuka. Srednja vrednost dužine trajanja operacije u grupi ispitanika bez IOM nakon parcijalne artroplastike kuka iznosila je  $69 \pm 18$  minuta, a  $90 \pm 36$  minuta u grupi ispitanika sa IOM nakon iste operativne procedure ( $p < 0.001$ ). Kod totalne artroplastike kuka, srednja vrednost dužine trajanja operacije u grupi ispitanika bez IOM iznosila je  $98 \pm 22$  minuta, a u grupi ispitanika sa IOM  $133 \pm 31$  minuta ( $p < 0.001$ ) [102]. Garcia-Alvarez i saradnici takođe su dokazali povezanost između dužine trajanja operacije i rizika od nastanka duboke IOM kod pacijenata operativno lečenih metodom parcijalne artroplastike kuka. Srednja vrednost trajanja operacije u grupi sa dubokom IOM iznosila je  $88,18 \pm 22,72$  minuta u odnosu na grupu bez duboke IOM gde je ona bila  $76,86 \pm 17,99$  minuta ( $p < 0.005$ ). Kod površne IOM nakon parcijalne artroplastike kuka, autori nisu dokazali korelaciju između vremena trajanja operacije i rizika od nastanka infekcije [181].

Kontroverzne rezultate po pitanju uticaja vremena trajanja operacije kao faktora rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, izneli su Dale i saradnici u svom istraživanju. Autori su registrovali da je vreme trajanja operacije <60 minuta povezano sa većim rizikom od nastanka IOM nakon totalne artroplastike kuka, kao i sa većim rizikom od revizije operacije zbog IOM nakon parcijalne artroplastike kuka. Ovakav stav objašnjavaju time da „brza“ hirurgija može rezultirati većom traumom mekih tkiva i slabijom hemostazom, što povećava rizik od nekroze, hematoma i nastanka IOM [128]. Nasuprot ovim rezultatima, u studiji Namba-e i saradnika, multivarijantnom analizom, a nakon prilagođavanja polu, životnom dobu, BMI, ASA skoru i DM, nije dokazano da dužina trajanja operacije značajno utiče na rizik od nastanka duboke IOM, nakon totalne artroplastike kuka ( $p: 0.275$ ). Iako navode da su podaci o dužini trajanja operacije nedostajali u 18% njihovog uzorka, autori zaključuju da nijedan od drugih faktora rizika za nastanak duboke IOM nije bio izmenjen uticajem te varijable. Prema raspoloživim podacima, srednja vrednost trajanja operacije iznosila je 97,0 minuta u grupi ispitanika bez IOM u odnosu na srednju vrednost trajanja operacije od 104,1 minuta u grupi sa IOM [179]. Do sličnih zaključaka u svojoj studiji došli su i Choong i saradnici, koji takođe nisu dokazali da dužina trajanja operacije značajno utiče na rizik od nastanka IOM nakon totalne artroplastike kuka. U njihovoj seriji ispitanika, srednja vrednost dužine trajanja operacije u grupi sa IOM iznosila je 95 minuta (u rasponu od 50-190 minuta), a u grupi bez IOM 100 minuta (sa rasponom od 50-295 minuta) [184].

Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između ispitanika sa i bez IOM u odnosu na dužinu trajanja operativnog zahvata, u obe kohorte ispitanika ( $p=0,477$  u kohorti 1,  $p=0,709$  u kohorti 2) (Tabele 3 i 5). Tako bi rezultati naše studije bi odgovarali rezultatima istraživanja Namba-e i saradnika [179], te Choong-a i saradnika [184]. Ako uporedimo srednju vrednost dužine trajanja operacije između naše dve kohorte ( $83,4\pm 22,6$  u kohorti 1 vs  $73,3\pm 22,6$  u kohorti 2) (Tabela 2) evidentno je statistički značajno duže vreme trajanja operacije u kohorti 1 sa totalnom u odnosu na kohortu 2 sa parcijalnom artroplastikom kuka, uz istovremenu značajno veću stopu učestalosti IOM u kohorti sa parcijalnom artroplastikom-3,1% u odnosu na 1,1% IOM u kohorti sa totalnom artroplastikom. Rezultati posmatrani na ovaj način, bi odgovarali rezultatima studije Dale-a i saradnika [128], koji upućuju da kraće vreme trajanja operativnog zahvata povećava rizik od nastanka IOM. Takav zaključak mogao bi se objasniti već iznetim stavom Dale-a i saradnika [128] o većoj hirurškoj traumi mekih tkiva i obilnijem intraoperativnom krvarenju kao prediktorima nastanka IOM, ali se u obzir moraju uzeti u drugi faktori rizika, kao što su generalno lošije zdravstveno stanje pacijenata

operativno lečenih parcijalnom artroplastikom kuka, te sam uticaj traume kao dodatnog faktora rizika za nastanak IOM. Zaključno, idealna dužina trajanja operacije artroplastike kuka uključivala bi što kraću ekspoziciju operativne rane, ali uz maksimalnu primenu atraumatske tehnike i minuciozne hemostaze.

### ***Uticaj vrste fiksacije endoproteze na učestalost IOM kod ispitanika sa totalnom artroplastikom kuka***

Šestogodišnja studija Choong-a i saradnika na seriji od 819 primarnih, totalnih artroplastika kuka sa posledičnih 14 akutnih IOM (1,7%), nije ukazala na značajnu korelaciju između učestalosti nastanka ove vrste infekcije i tipa fiksacije endoproteze. IOM su nastale nakon ugradnje 2 bescementne, 6 cementnih i 6 hibridnih endoproteza kuka ( $p=0.8$ ) [184]. Istraživanje Jämsen i saradnika na 3266 primarnih, totalnih artroplastika kuka, fokusirano na uticaj gojaznosti, DM i preoperativne hiperglikemije na nastanak IOM, takođe nije pokazalo značajan uticaj vrste fiksacije totalne endoproteze kuka na učestalost ove postoperativne komplikacije. Zastupljenost sve tri vrste totalnih endoproteza kuka (bescementne, cementne i hibridne) u ispitivanoj seriji bila je podjednaka- oko 33% [183]. Studija Dale-a i saradnika na seriji od 432 168 primarnih, totalnih artroplastika kuka i 2 778 revizionih operacija zbog IOM, pokazala je povećan rizik za ovu vrstu revizionih operacija nakon bescementnih, te hibridnih i cementnih endoproteza kuka kod kojih je upotrebljavan koštani cement bez antibiotika. Najveći porast relativnog rizika za revizionu operaciju zbog IOM registrovan je kod bescementnih endoproteza, ali je ukupni rizik od ovog tipa revizionih operacija bio sličan kod svih pomenutih tipova endoproteza [182].

Dowsey i Choong u svom radu, pokazali su da se stopa učestalosti IOM nije razlikovala kod cementnih, hibridnih i bescementnih artroplastika kuka. Stopa učestalosti IOM nakon cementnih i hibridnih artroplastika iznosila je 2%, a nakon bescementnih artroplastika 1%. Takođe, stopa učestalosti IOM nakon cementnih endoproteza kod kojih je upotrebljavan koštani cement sa antibiotikom iznosila je 1,6%, u poređenju sa stopom učestalosti IOM od 2,5% u slučajevima gde je u upotrebi bio koštani cement bez antibiotika. Ovakav odnos stope učestalosti IOM kod ispitivane dve podgrupe cementnih endoproteza takođe nije upućivao na statistički značajan rizik za nastanak IOM, zavisno od vrste koštanog cementa [185].

Po nekim istraživanjima, bescementne endoproteze kuka imaju veći rizik za revizionu operaciju zbog duboke IOM, što autori objašnjavaju time da se npr. u Norveškoj, gotovo sve cementne endoproteze kuka fiksiraju koštanim cementom koji sadrži antibiotik (The

Norwegian Arthroplasty Register, 2010). Kod bescementnih endoproteza kuka, antibiotska profilaksa sprovodi se samo sistemskom terapijom, bez lokalnog uticaja antibiotika iz koštanog cementa, koji deluje protektivno na sam implantat i periprotetsko tkivo [128]. S druge strane, istraživanje Pedersen i saradnika pokazalo je stopu učestalosti revizionih operacija zbog IOM kod 1,05% cementnih, 0,90% hibridnih i 0,52% bescementnih endoproteza kuka, što je u skladu sa rezultatima novozelandskog registra. U ovoj studiji, rizik od nastanka IOM bio je povećan kod cementnih i hibridnih endoproteza kuka, gde nije upotrebljavan koštani cement sa antibiotikom. Autori su mišljenja da je kod ove dve vrste endoproteza kuka potrebno koristiti koštani cement sa antibiotikom za fiksaciju implantata, upravo u cilju redukcije rizika od nastanka IOM. Poredeći svoje rezultate sa rezultatima norveških autora (Dale i saradnici) [128] i uzimajući u obzir sistemsku antibiotsku profilaksu koja se primenjuje kod svih pacijenata operativno lečenih metodom totalne artroplastike kuka, autori ne mogu da daju jasno objašnjenje razlike u rezultatima- norveški autori navode povećani rizik od nastanka IOM kod bescementnih endoproteza u odnosu na cementne endoproteze kuka, fiksirane koštanim cementom koji sadrži antibiotik. Kao jedno od mogućih objašnjenja navedena je činjenica da je u Danskoj dugogodišnja primena bescementnih endoproteza mnogo češća nego u Norveškoj, a dugoročni rizik od revizije bescementnih artroplastika kuka zbog bilo kog razloga, pa i zbog IOM, veći je 1,6 do 2,1 puta u Norveškoj i Švedskoj u odnosu na Dansku. Autori ne mogu do kraja da objasne ni povećan rizik od nastanka IOM kod hibridnih artroplastika kuka, s obzirom da 85% ovih endoproteza uključuje upotrebu koštanog cementa sa antibiotikom za fiksaciju njene femoralne komponente, uz već pomenutu sistemsku antibiotsku profilaksu u svim slučajevima. Navode i stavove drugih autora o mogućnosti da je koštani cement potencijalni izvor mikroorganizama. U svakom slučaju, autori zaključuju da dugoročni rizik od nastanka IOM nakon totalnih artroplastika kuka može biti i rezultat karakteristika samog pacijenta, vrste endoproteza koje su u upotrebi i faktora koji se odnose na koštani cement, a što bi zahtevalo dalja istraživanja u tom smeru [178]. Rezultati slični prethodno pomenutoj studiji, mogu se naći i u istraživanju Wright-a i saradnika, u kojem je registrovan povećan rizik za nastanak IOM nakon cementnih i hibridnih artroplastika kuka. Istovremeno, nisu dokazali uticaj životnog doba pacijenta i dužine trajanja operacije na povećanje tog rizika. Autori navode da primena cementnih i bescementnih endoproteza značajno varira, zavisno od zemlje ili regiona. Na primer, između 2006. i 2007. godine, u Kanadi je registrovana ukupna zastupljenost cementnih artroplastika kuka od oko 3%, dok je u Švedskoj 2009 godine taj procenat bio ~70%. Geografske razlike koje se odnose

na izbor vrste totalnih endoproteza kuka koje su u upotrebi, kao i na populaciju pacijenata, u kombinaciji sa neprekidnim razvojem novih operativnih tehnika i ortopedskih implantacionih materijala dodatno otežavaju komparaciju ove vrste rezultata [190].

Rezultati našeg istraživanja, nakon univarijantne regresione analize, nisu ukazali na statistički značajno češću zastupljenost bescementnih i cementnih endoproteza kuka kod ispitanika sa IOM u kohorti 1 ( $p=1,00$  za bescementne,  $p=0,178$  za cementne) (Tabela 3). Ni hibridne endoproteze kuka nisu bile statistički značajno češće zastupljene kod ispitanika sa IOM u kohorti 1, mada je njihova zastupljenost bila na granici statističke značajnosti ( $p=0,074$ ) (Tabela 3). Učestalost IOM kod sve tri vrste totalnih endoproteza nije se statistički značajno međusobno razlikovala, te bi naši rezultati bili u skladu sa rezultatima istraživanja Choong-a i saradnika [184], te Jämsen i saradnika [183]. Najveći procenat cementnih endoproteza kuka u našoj seriji fiksiran je pomoću koštanog cementa bez antibiotika, što bi bilo u skladu sa rezultatima istraživanja Dowsey-a i Choong-a [185], koji nisu pokazali značajan uticaj upotrebe ove vrste koštanog cementa na povećanje rizika od nastanka IOM u odnosu na primenu cementa sa antibiotikom. S druge strane, koštani cement bez antibiotika takođe je najvećim delom upotrebljavan i za fiksaciju hibridnih endoproteza kuka, a njihova učestalost kod ispitanika sa IOM približila se granici statističke značajnosti. Slično stavovima Pedersen i saradnika [178], možemo zaključiti da uticaj načina fiksacije totalne endoproteze kuka na rizik nastanka od IOM zaslužuje dalja istraživanja. Smatramo da posebnu pažnju treba obratiti na analizu primene koštanog cementa sa antibiotikom za fiksaciju totalnih cementnih i hibridnih endoproteza kuka, imajući u vidu rezultate istraživanja Dale-a i saradnika [128], te Pedersen i saradnika [178].

### ***6.3.5. Uticaj NNIS rizika na učestalost nastanka IOM nakon parcijalne i totalne artroplastike kuka***

Kompleksni registri rizika uključuju više faktora rizika u kalkulaciju ukupnog rizika od nastanka IOM, što olakšava i kliničku i naučno-istraživačku primenu takve vrste registara. Primer za to je NNIS sistemski hirurški skor, koji uključuje dužinu trajanja hirurške procedure, preoperativnu procenu zdravstvenog stanja pacijenta prema Američkom udruženju anesteziologa (ASA skor) i klasifikaciju hirurške rane za svaku operaciju posebno. Autori navode studiju Berbari-a i saradnika u kojoj su najviše vrednosti NNIS skora pokazale povezanost sa pet puta povećanim rizikom za nastanak IOM, a rezultat je perzistirao i nakon multivarijantne analize [191]. U SAD, NNIS rizik sistem u upotrebi je još od 1970. godine i



uključuje praćenje operativnog lečenja metodama artroplastike kuka i kolena. Castella i saradnici ukazuju na značaj nacionalnih projekata nadzora nad IOM nakon artroplastičnih procedura. Njihova studija, u kojoj su analizirani podaci iz 25 bolnica u 2 italijanske regije pokazala je stopu učestalosti IOM od 1,5% na seriji od 4 821 ortopedskih operacija (od toga 2 298 endoproteza kuka), uključujući elektivne i hitne operativne procedure. Kod slučajeva sa IOM, registrovano je značajno duže trajanje ukupne hospitalizacije u odnosu na grupu bez IOM ( $p=0.0002$ ), a i srednja vrednost postoperativne hospitalizacije bila je značajno duža u grupi sa IOM ( $p=0.006$ ). Nisu registrovane značajne razlike u životnom dobu, NNIS rizik skoru  $\geq 1$  ili preoperativnoj hospitalizaciji  $>2$  dana pri poređenju grupe sa IOM u odnosu na grupu bez IOM [192].

Originalno istraživanje Knaepler-a upućuje na signifikantan rizik od razvoja IOM kod ortopedskih pacijenata usled rastućih zahteva za artroplastičnim procedurama kod pacijenata sa visokim rizikom kao i zbog kompleksnosti samih operativnih procedura. Ortopedske artroplastične procedure sprovode se na sve većem broju pacijenata sa komorbiditetima, što povećava rizik od nastanka IOM nakon tih operacija. Stopa učestalosti IOM kod visokorizičnih pacijenata sa NNIS rizik indeksom 2 i 3 veća je više nego trostruko u odnosu na nisko-rizične pacijente sa NNIS rizik indeksom 0, nakon iste vrste operacije (1,9% : 0,5%) [193].

U istraživanju Bonneville i saradnika na seriji od 1617 slučajeva operativno lečenih različitim metodama zbog preloma kostiju gornjeg i donjeg ekstremiteta, registrovana je stopa učestalosti od 6,4% komplikacija zarastanja operativne rane i 1,7% IOM. Uz ostale faktore rizika, statistički značajna povezanost dokazana je između vrednosti NNIS rizika skora  $\geq 2$  i nastanka, kako komplikacija zarastanja operativne rane, tako i IOM [194].

Studija Acklin-a i saradnika na seriji od 370 operativno lečenih preloma kuka, uključujući i parcijalne artroplastike, ukazala je na produženo vreme trajanja operacije, kao sastavne komponente NNIS rizik indeksa (T-vreme), kao nezavistan faktor rizika za nastanak IOM, dok nisu dokazane značajne razlike u vrednosti kompletnog NNIS rizik indeksa između grupe sa IOM i grupe bez IOM ( $p 0,225$ ). Autori ukazuju na značaj aktivnog nadzora nad IOM kod ortopedskih pacijenata, navodeći da su standardizacijom protokola otkrivanja IOM i interdisciplinarnim pristupom u analizi i implementaciji adekvatnih mera redukovali početnu stopu učestalosti IOM od 6.9% na 2% u periodu od dve godine [195].

Aktivni nadzor nad IOM sastavni je deo kontrole bolničkih infekcija i programa unapređenja kvaliteta i sa povratnim informacijama o stopama učestalosti IOM predstavlja važnu

komponentu strategije redukcije IOM. Postojeći NHNS rizik indeks (National Healthcare Safety Network- novo ime za NNIS) uključuje 3 faktora rizika: vrednosti ASA skora, klasu kontaminacije operativne rane i dužinu trajanja operativnog zahvata. Za određene kategorije hirurških procedura pomenute varijable nisu udružene sa rizikom od nastanka IOM ili nisu podjednako značajne za procenu tog rizika, te bi se mogle zameniti sa drugim, važnijim faktorima rizika, specifičnim za određene kategorije operacija u cilju preciznije stratifikacije rizika za IOM. Mu i saradnici u svom radu naglašavaju potrebu unapređenja postojećeg NHNS rizik skora u cilju razvoja modela rizika, specifičnih upravo za određene kategorije hirurških procedura. Njihovo istraživanje na bazi podataka iz 847 bolnica i na seriji od 849 659 operativnih procedura sa 16 147 IOM, pokazalo je da uključivanje specifičnih faktora rizika za određenu kategoriju operacija u postojeći NHNS rizik indeks značajno unapređuje mogućnost procene rizika od nastanka IOM. Univarijantnom analizom registrovani su sledeći faktori rizika za nastanak IOM nakon operacije artroplastike kuka: anestezija, ASA skor, dužina trajanja operacije, hitnost operacije, tip operacije (primarna i revizionarna totalna, primarna i revizionarna parcijalna artroplastika kuka), posteljni kapacitet bolnice, klasa kontaminacije operativnog mesta i trauma [196].

U izveštaju nadzora nad IOM u Evropi, kumulativna učestalost IOM nakon artroplastike kuka varira od 0,7% kod NNIS rizik indeksa 0 do 2,7% kod NNIS rizik indeksa 2 ili 3. Starčević i saradnici u svojoj studiji na seriji od 3867 različitih ortopedskih operacija, registrovali su stopu učestalosti IOM od 0,6% kod vrednosti NNIS rizik indeksa 0 do 6,7% kod vrednosti NNIS rizik indeksa 2 ili 3 nakon artroplastike kuka. Autori ukazuju na značaj stratifikacije stope učestalosti IOM nakon ortopedskih operacija prema vrednostima NNIS rizik indeksa [170]. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na statistički značajno češću zastupljenost NNIS rizika 0 kod ispitanika bez IOM u kohorti 1 ( $p = 0,001$ ), kao i statistički značajno češću zastupljenost NNIS rizika 1 kod ispitanika sa IOM u kohorti 1 ( $p = 0,029$ ) (Tabela 3), što ukazuje na povećanje rizika za nastanak IOM nakon totalne artroplastike kuka sa porastom vrednosti NNIS rizika indeksa. Na taj način, rezultati naše studije bili bi u skladu sa rezultatima studije Knaepler-a [193]. Kod naših ispitanika u kohorti 2, operativno lečenih metodom parcijalne artroplastike kuka, nije dokazana statistički značajno češća učestalost NNIS rizika 1 i 2 kod ispitanika sa IOM ( $p = 0,896$ ,  $p = 0,772$ ) (Tabela 5), slično kao i u istraživanju Acklin-a i saradnika [195]. Za razliku od pomenute studije, naši rezultati ne ukazuju na produženo vreme trajanja operacije kao nezavistan faktor rizika za nastanak IOM nakon parcijalne artroplastike kuka. NNIS rizik indeks predstavlja koristan parametar u

kalkulaciji ukupnog rizika za nastanak IOM nakon artroplastike kuka, što pokazuju i rezultati našeg istraživanja i standardni je deo protokola aktivnog nadzora nad IOM u cilju dugoročne strategije redukcije učestalosti ove postoperativne komplikacije. Preoperativno poboljšanje opšteg zdravstvenog stanja i smanjenje vrednosti ASA skora kao sastavnog dela NNIS rizik indeksa, naročito kod pacijenata planiranih za totalnu artroplastiku kuka, otvara mogućnost efikasnog uticaja na smanjenje rizika od nastanka IOM. Unapređenje i usavršavanje hiruških tehnika u artroplastičnim procedurama kuka dodatno može uticati na smanjenje rizika od nastanka IOM, skraćivanjem dužine trajanja operativnog zahvata i smanjenjem vrednosti NNIS rizik indeksa.

## 6. ZAKLJUČCI

1. U kohorti ispitanika sa totalnom artroplastikom kuka stopa incidencije IOM iznosila je 1,1%, a u kohorti ispitanika sa parcijalnom artroplastikom kuka stopa incidencije IOM iznosila je 3,1%.
2. Poređenjem karakteristika ispitanika sa totalnom i parcijalnom artroplastikom kuka uočena je statistički značajna razlika u životnom dobu, polu, indeksu telesne mase, prisustvu Diabetes mellitus-a, prisustvu reumatoidnog artritisa, navici pušenja duvana i vrednosti ASA skora 2 i 3. U obe kohorte dominirale su ispitanici ženskog pola, s tim da je u kohorti 1 bilo statistički više ispitanika muškog pola.
3. Poređenjem karakteristika procedura u toku hospitalizacije i operativnih procedura u obe kohorte uočena je statistički značajna razlika u broju dana ukupne hospitalizacije, dužini operacije u minutima, NNIS riziku (za rizik 0, 1, 2). Evidentna je veća zastupljenost ispitanika sa NNIS rizikom 0 u grupi 1, za razliku od grupe 2 gde dominiraju ispitanici sa NNIS rizikom 1 i 2.
4. Navika pušenja duvana, prisustvo preoperativne infekcije, prelom vrata butne kosti, primena CVK, dužina hospitalizacije i NNIS rizik 1 su značajno češće bili zastupljeni kod ispitanika sa IOM nakon totalne artroplastike kuka, dok su vrednost ASA skora 2, artroza kuka i NNIS rizik 0 značajno češće bili zastupljeni kod ispitanika bez IOM u istoj kohorti.
5. Nezavisni faktori rizika za nastanak IOM kod ispitanika operisanih metodom totalne artroplastike kuka su navika pušenja duvana i prisustvo preoperativne infekcije.
6. Prisustvo preoperativne infekcije, primena CVK i broj dana ukupne hospitalizacije su značajno češće bili zastupljeni kod ispitanika sa IOM nakon parcijalne artroplastike kuka.
7. Nezavisni faktor rizika za nastanak IOM kod ispitanika operisanih metodom parcijalne artroplastike kuka je prisustvo preoperativne infekcije.
8. Urinarne infekcije su najčešće registrovane preoperativne infekcije u obe kohorte.
9. U obe kohorte ispitanika najčešće izolovani uzročnik bio je *Staphylococcus aureus*.

## 7. LITERATURA

1. 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.
2. Dreinhoffer KE, Dieppe P, Stuermer T, Grober-Gratz D, Floren M, Ganther Kp, et al. Indications for total hip replacement: comparison of assessments of orthopaedic surgeons and referring physicians. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1346-50.
3. 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 women. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 861-7.
4. Ikegawa S. Genomic approaches to bone and joint diseases. Current status of genetic study of osteoarthritis. *Clin Calcium* 2008; 18: 162-7.
5. Dieppe P, Schumacher HR Jr, Wollheim FA (eds). Classic papers in rheumatology. 1st ed. Martin Dunitz Ltd, London, GB, 2002.
6. Fitzgerald RH, Kaufer H, Malkani AL, editors. Orthopaedics. St. Louis, MO; Mosby Inc.; 2002. 201-7, 900-10, 911-23.
7. Quintana JM, Arostegui I, Azkarate J, Goenkaji, Elexp X, Letona J, Arcelay A. Evaluation of explicit criteria for total hip joint replacement. *J Clin Epidem* 2000; 53: 1200-8.
8. Merx H, Dreinhoffer K, Schrader P, Stuermer T, Puhl W, Gunther K-P, Brenner H. International variation in hip replacement rates. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 222-6.
9. 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.
10. Rokkum M, Reigstad A. Total hip replacement with an entirely hydroxyapatite-coated prosthesis. 5 years follow-up of 94 consecutive hips. *J Arthroplasty* 1999; 14(6): 689-700.

11. Ito H, Matsuno T, Minami A, Aoki Y. Intermediate-Term Results After Hybrid Total Hip Arthroplasty for the Treatment of Dysplastic Hips. *J Bone Joint Surg Am*, 2003 Sep;85-A:1725-32.
12. Lewiecki ME. A new definition of osteoporosis: addressing the unmet needs of a complex disease. Symposium the role of bone quality. 5 th international symposium: clinical advances in osteoporosis. Honolulu, Hawaii, 2002.
13. Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South Med J* 2000; 93:2-18.
14. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 425: 126-34.
15. Eisman J, Clapham S, Kehoe L. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian Bone Care Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1969-75.
16. Gueldner SH, Grabo TN, Cooper DN. Osteoporosis: clinical guidelines for prevention, diagnosis and management. Springer Science+Business Media, LLC, New York, USA, 2008.
17. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17: 1726-33.
18. Frihagen F, Nordsletten L, Madsen JE. Hemiarthroplasty or internal fixation for intracapsular displaced femoral neck fractures: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:1251.
19. Koval KJ, Zuckerman JD. Hip fractures: I. Overview and evaluation and treatment of femoral-neck fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. May 1994;2(3): 141-9.
20. Bhandari M, Deveraux PJ, Tornetta P 3rd, Swiontkowski MF, Berry DJ, Haidukewych G et al. Operative management of displaced femoral neck fractures in elderly patient. An international survey. *J Bone Joint Surg Am* 2005 Sep;87(9): 2122-30.
21. American Academy of Orthopaedic Surgeons. AAOS urges hips fracture care reform. *Am Acad Orthop Surg Bull*. 1999;47:August.
22. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.

23. Lofman O, Berghard K, Larsson L, To G. Changes in hip fracture epidemiology: Redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 18-25.
24. Maeda Y, Sugano N, Saito M, Yonenobu K. Comparison of femoral morphology and bone mineral density between femoral neck fractures and trochanteric fractures. *Clin.Orthop Relat Res.* Mar 2011;469(3):884-9.
25. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States: numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;252: 163-6.
26. Fardellone P. Predicting the fracture risk in 2008. *Joint Bone Spine* 2008;75: 661-4.
27. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312: 1254-9.
28. Lakstein D, Hendel DR, Haimovich Y, Feldbrin Z. Changes in the pattern of fractures of the hip in patients 60 years of age and older between 2001 and 2010: A radiological review. *Bone Joint J.* Sep 2013;95-B(9): 1250-4.
29. Dincel VE, Sengelen M, Sepici V, Cavosoglu T, Sepici B. The association of proximal femur geometry with hip fracture risk. *Clin Anat.*2008 Sep;21(6): 575-80.
30. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo LCC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1993 Oct;8(10): 1211-7.
31. Boonen S, Koutri R, Dequeker J, Aerssens J, Lower G, Nijs J et al. Measurement of femoral geometry in type I and type II osteoporosis: differences in hip axis length consistent with heterogeneity in the pathogenesis of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1995 Dec;10(12): 1908-12.
32. Gnudi S, Malavolta N, Testi D, Viceconti M. Differences in proximal femur geometry 'distinguish vertebral from femoral neck fractures in osteoporotic women. *Br J Radiol.* 2004 Mar;77(915): 219-23.
33. Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, Fini M, Giardino R, Giavaresi G. Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2002 Jan;13(1): 69-73.

34. Panula J, Sävelä M, Jaatinen PT, Aarnio P, Kivelä SL. The impact of proximal femur geometry on fracture type-a comparison between cervical and trochanteric fractures with two parameters. *Scand J Surg.* 2008;97(3): 266-71.
35. Lein T, Bula P, Jeffries J, Engler K, Bonnaire F. Fractures of the femoral neck. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2011;78(1): 10-19.
36. Weissleder R, Wittenberg JMD MG et-al. *Primer of Diagnostic Imaging Expert Consult-Online and Print.* Mosby (2011) ISBN: 0323065384.
37. Koval KJ, Zuckerman JD. *Atlas of orthopaedic surgery, a multimedia reference.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, c2004, (2003) ISBN: 0781717884.
38. Nowakowski AM, Ochsner PE, Majewski M. Classification of femoral neck fractures according to Pauwels: interpretation and confusion. *J. Biomedical Science and Engineering* 3(2010):638-43.
39. Bartonicek J. Pauwels' classification of femoral neck fractures: correct interpretation of the original. *J Orthop Trauma.* 2001; 15(5): 358-60.
40. Müller ME.: Fractures of the femoral head. In: Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H.(eds): *Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO-ASIF group.* Berlin-Springer 1992: 519-21.
41. Blundell CM, Parker JP, Pryor GA, Hopkinsons-Wooley J, Bhonsle SS. Assessment of the AO classification of intracapsular fractures of the proximal femur. *J Bone Joint Surg (Br).* 1998;80-B: 679-83.
42. Bernstein J, Ahn J. In brief: fractures in brief: femoral neck fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jun;468 (6): 1713-15.
43. Lowe JA, Crist BD, Bhandari M, Ferguson TA. Optimal treatment of femoral neck fractures according to patient's physiological age: an evidence-based review. *Orthop Clin North Am.* 2010 Apr;41(2): 157-66.
44. Miyamoto RG, Kaplan KM, Levine BR, Egol KA, Zuckerman JD. Surgical management of hip fractures: an evidence-based review of the literature. I:femoral neck fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16: 596-607.
45. Rogmark C, Johnell O. Primary arthroplasty is better than internal fixation of displaced femoral neck fractures: a meta-analysis of 14 randomized studies with 2,289 patients. *J Acta Orthop.* 2006 77(3):359-67.



46. Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B, Wennberg JE. Outcomes after displaced fractures of the femoral neck: a meta-analysis of one hundred and six published reports. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1994;76-A: 15–25.
47. Parker MJ, Gurusamy KS. Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular prox-imal femoral fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006 Issue 4. Art. No.: CD001708. 4. doi:10.1002/14651858.CD001708.pub2
48. Gjertsen JE, Lie SA, Fevang JM, Havelin LI, Engesaeter LB, Vinie T et al. Total hip replacement after femoral neck fractures in elderly patients: results of 8,577 fractures reported to the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2007;78(4):491–7.
49. Rodríguez-Merchán EC. Displaced intracapsular hip fractures: hemiarthroplasty or total arthroplasty? *J Clin Orthop Relat Res*. 2002; 399:72–7.
50. Healy WL, Iorio R. Total hip arthroplasty: optimal treatment for displaced femoral neck fractures in elderly patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 429:43–8.
51. Tarasevicius S, Jermolajevs V, Tarasevicius R, Zegunis V, Smailys A, Kalesinskas RJ. Total hip replacement for the treatment of femoral neck fractures. Long-term results. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41:465-9.
52. Liao L, Zhao Jm, Su W, Ding Xf, Chen Lj, Luo Sx. A meta-analysis of total hip arthroplasty and hemiarthroplasty outcomes for displaced femoral neck fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(7): 1021-9.
53. Fan L, Dang X, Wang K. Comparison between bipolar hemiarthroplasty and total hip arthroplasty for unstable intertrochanteric fractures in elderly osteoporotic patients. *PloS One*. 2012;7(6): e 39531.
54. Narayan KK, George T. Functional outcome of fracture neck of femur treated with total hip replacement versus bipolar arthroplasty in a South Asia population. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126(8): 545-8.
55. 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.
56. Yu L, Wang Y, Chen J. Total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: meta-analysis of randomized trials. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(8): 2235-43.

57. Keating JF, Grant A, Masson M, Scott NW, Forbes JF. Randomised comparison of reduction and fixation, bipolar hemiarthroplasty and total hip arthroplasty. Treatment of displaced intracapsular hip fracture in healthy older patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:249–260.
58. Macaulay W, Pagnotto MR, Iorio R, Mont MA, Saleh KJ. Displaced femoral neck fractures in the elderly: hemiarthroplasty versus total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006;14:287–93.
59. Fitzgerald RH Jr, Nolan DR, Ilstrup DM, et al. Deep wound infection following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1977;59-A: 847-55.
60. Osmon DR, Hanssen A. Prosthetic joint infections. In: Cierny G III, McLaren AC, Wongworawat MD, editors. *Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Infection.* Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2009: 165–73.
61. Salvati EA, Della Valle AG, Masri BA, Duncan CP. The infected total hip arthroplasty. *Instr Course Lect.* 2003;52:223–46.
62. Tsukayama D, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996;78:512–23.
63. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13: 606-8.
64. Green LR, Mills R, Moss R, Sposato K, Vignari M. Guide to the Elimination of Orthopedic Surgical Site Infections: An APIC Guide, 2010. Available at: <http://apic.org/Professional-Practice/Implementation-guides>. Accessed Nov. 1, 2012.
65. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty.* 2008;23:984–91.
66. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:844–50.
67. Rogmark C, Carlsson A, Johnell O, Sernbo I. Primary hemiarthroplasty in old patients with displaced femoral neck fracture: a 1-year follow-up of 103 patients aged 80 years or more. *Acta Orthop Scand.* 2002;73:605–10.

68. Esterhai JL, Rao N. The Epidemiology of Musculoskeletal Infections. In: Cierny G III, McLaren AC, Wongworawat MD, editors. *Orthopaedic Knowledge Update: Musculoskeletal Infection*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2009: 3–14.
69. Cumming D, Parker MJ. Urinary catheterization and deep wound infection after hip fracture surgery. *Int Orthop*. 2007;31:483–5.
70. Rodríguez-Baño J, Del Toro MD, Lupión C, Suárez AI, Silva L, Nieto I, Muniain MA. Arthroplasty-related infection: incidence, risk factors, clinical features and outcome. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2008;26:614–20.
71. Charnley J, Eftekhar N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint: with special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J. Surg*. 1969;56: 641-9.
72. Andrews HJ, Arden GP, Hart GM, Owen JW. Deep infection after total hip replacement. *J Bone and Joint Surg (Br)*. 1981; 63-B(1): 53-7.
73. Del Arco A, Bertrand ML. The diagnosis of periprosthetic infection. *Open Orthop J*. 2013;7: 178-83.
74. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:2992-4.
75. 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-A:1434–45.
76. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645–54.
77. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: A race for the surface. *Med Prog Technol*. 1988-1989;14(3-4):205–24.
78. Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;65(2):158–68.
79. Aslam S, Darouiche RO. Prosthetic joint infections. *Curr Infect Dis Rep*. Oct 2012;14(5): 551-7.
80. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007;357(7):654–63.

81. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Am Soc Microbiol.* 2012;56(5):2386–91.
82. Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):1009–15.
83. Del Pozo JL, Patel R. Clinical Practice. Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med.* 2009;361(8):787–94.
84. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2039–45.
85. 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;81(5):672–83.
86. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(7):1409–16.
87. Schäfer 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.
88. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med.* 2009;39(1):66–78.
89. Brause BD. Infections with Prostheses in Bones and Joints. In: Gerald M, Mandell JEB, Dolin Raphael, editors. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2005;6: 1332–47.
90. El-Ghannam A, Jahed K, Govindaswami M. Resorbable bioactive ceramic for treatment of bone infection. *J Biomed Mater Res A.* 2010;94(1):308–16.
91. Kazemzadeh-Narbat M, Kindrachuk J, Duan K, Jenssen H, Hancock REW, Wang R. Antimicrobial peptides on calcium phosphate-coated titanium for the prevention of implant-associated infections. *Biomaterials.* 2010;31:9519–26.

92. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(3):569–75.
93. Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic Gram-positive infection? *J Bone Joint Surg (Br).* 2009;91-B:44–51.
94. Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P et al. Infected total hip arthroplasty revision: one- or two-stage procedure? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(2):144–50.
95. Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11): 3043-8.
96. Choi HR, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson S, Malchou H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(4):961–9.
97. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;461:48–53.
98. 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. Epub 2004/09/10.[PubMed]
99. American Association of Orthopaedic Surgeons. Recommendations for the Use of Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Primary Total Joint Arthroplasty. 2004; Available from:  
[http://www6.aaos.org/news/PDFopen/PDFopen.cfm?page\\_url=http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp](http://www6.aaos.org/news/PDFopen/PDFopen.cfm?page_url=http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp).
100. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1706–15.
101. Baek SH. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. *World J Orthop.* 2014 Jul18;5(3): 362-7.

102. Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasty and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3268-77.
103. Southwell-Keely J, Russo R, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic A. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;419:179–84.
104. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*. 2009;24:105–109.
105. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466 (7): 1710-15.
106. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; 49: 239-43.
107. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. *J Arthroplasty* 2007; 22: 651-6.
108. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does “excessive” anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty* 2007; 22: 24-8.
109. Marik PE. The hazards of blood transfusion. *Br J Hosp Med (Lond)* 2009; 70: 12 - 15.
110. Moonen AF, Thomassen BJ, Knoors NT, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Pre-operative injections of epoetin-alpha versus post-operative retransfusion of autologous shed blood in total hip and knee replacement: a prospective randomised clinical trial. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90(8): 1079-83.
111. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, Berry DJ. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(9): 794-800.
112. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(1): 130-7.

113. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, Hanssen AD, Matteson EL. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12): 1713-20.
114. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147(4): 373-83.
115. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1263-72.
116. Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty* 1991; 6(4): 321-5.
117. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91-A: 38-47.
118. Wang Z, Chen F, Ward M, Bhattacharyya T. Compliance with Surgical Care Improvement Project measures and hospital-associated infections following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(15): 1359-66.
119. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27: 97-132;
120. McCleery MA, Leach WJ, Norwood T. Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92-B:1535-39.
121. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40: 373-83.
122. Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risks adjustment in critical care research. *J Crit Care*,2005;20:12-19.

123. Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL, Wluka AE, Leder K, Cameron PA et al. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty* 2010;25: 1216-22.
124. Bozic KJ, Ong K, Lau E, Berry DJ, Vail TP, Kurtz SM, Rubash HE. Estimating risk in Medicare patients with THA: an electronic risk calculator for periprosthetic joint infection and mortality. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(2): 574-83.
125. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC. Risk factors for prosthetic joint infections: Case control study. *Clin Infect Dis* 1998;27: 1247-1254.
126. Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(10): 2480-90.
127. Surveillance of surgical site infections in NHS hospitals in England, 2011/2012. London: Health Protection Agency, December 2012. Available from: [www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)
128. Dale H, Skråmm I, Løwer HL, Eriksen HM, Espehaug B, Furnes O et al. Infection after primary hip arthroplasty. A comparison of 3 Norwegian health registers. *Acta Orthopaedica* 2011; 82 (6): 646–54.
129. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol.* 2008;35(4): 677-84.
130. Parazzini F, Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, Caporali R, Zaninelli A et al. The characteristics of symptomatic osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: design and methods of the AMICA Study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1): 11-16.
131. Maillefert JF, Gueguen A, Monreal M, Nguyen M, Berdah L, Lequesne M et al. Sex differences in hip osteoarthritis: results of a longitudinal study in 508 patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 931-4.
132. Herrera A, Martinez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* Feb 2006;30(1): 11-14.
133. Annuard E, Shiwaku K, Nogi A, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimano K et al. The new BMI criteria for Asians by the Regional Office for the Western Pacific Region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers. *J Occup Health* 2003;45:335-43.



134. Harms S, Larson R, Sahmoun AE, Beal JR. Obesity increases the likelihood of total joint replacement surgery among younger adults. *Int Orthop* 2007;31(1): 23-6.
135. Tukker A, Visscher TLS, Picavet HSJ. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. *Public Health Nutrition* 2009;12(3): 359-68.
136. Changulani M, Kalairaiyah Y, Peel T, Field RE. The relationship between obesity and the age at which hip and knee replacement is undertaken. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(3): 360-3.
137. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:436-42.
138. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J et al. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1999;9:45-54.
139. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K et al. BMI and fracture risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2011;26(3): 496-502.
140. Chan MY, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TY. Relationship between body mass index and fracture risk is mediated by bone mineral density *J Bone Miner Res* 2014 Nov;29(11): 2327-35.
141. Tsang S-TJ, Gaston P. Adverse peri-operative outcomes following total hip replacement in diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bone Joint J* 2013;95-B: 1474-9.
142. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godine. Beograd, 2014.
143. Diabetes Atlas, 2nd Edition Brussels: International Diabetes Federation; 2003.
144. King KB, Findley TW, Williams AE, Bucknell AL. Veterans with diabetes receive arthroplasty more frequently and at a younger age. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471:3049-54.
145. Martinez-Huedo MA, Villanueva M, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gill A et al. Trends 2001 to 2008 in incidence and immediate

- postoperative outcomes for major joint replacement among Spanish adults suffering diabetes. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013;23:53-9.
146. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis. Results from a longitudinal cohort study. *Diabet Care* 2012; available on: [care.diabetesjournals.org](http://care.diabetesjournals.org).
  147. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CEDH, Van Daele PLA, Hofman A, Pols HAP. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
  148. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86:32-8.
  149. Miao J, Brismar K, Nyrén O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005 Dec;28(12):2850-5.
  150. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
  151. Amstutz HC. Hip resurfacing. Principles, indications, technique and results. Saunders Elsevier's 2008:213.
  152. Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53 698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83: 579-86.
  153. Rud-Sørensen C, Pedersen AB, Johnsen SP, Riis AH, Overgaard S. Survival of primary total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis patients. Findings in 1661 arthroplasties in 1395 patients from the Danish Hip Arthroplasty Registry. *Acta Orthop* 2010;81(1): 60-65.
  154. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad ASM, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36(11):1510-16.
  155. Strömquist B, Kelly I, Lidgren L. Treatment of hip fractures in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1988;228:75-8.

156. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3104-12.
157. Vingard E, Alfredsson L, Malchau H. Lifestyle factors and hip arthrosis. A case referent study of body mass index, smoking and hormone therapy in 503 Swedish women. *Acta Orthop Scand* 1997;68(3):216-20.
158. Järvholm B, Lewold S, Malchau H, Vingard E. Age, body weight, smoking habits and risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol* 2005;20:537-42.
159. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005;16:155-62.
160. Zhang J, Munger RG, West NA, Cutler DR, Wengreen HJ, Corcoran CD. Antioxidant intake and risk of osteoporotic hip fractures in Utah: an effect modified by smoking status. *Am J Epidemiol* 2006;163:9-17.
161. Hooper GJ, Rothwell AG, Hooper NM, Frampton C. The relationship between the American Society of Anesthesiologists physical rating and outcome following total hip and knee arthroplasty. An analysis of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(12): 1065-70.
162. Schaeffer JF, Scot DJ, Godin JA, Attarian DE, Wellman SS, Mather III RC. The association of ASA class on total knee and total hip arthroplasty readmission rates in an Academic Hospital. *Journal of Arthroplasty* Dec 2014; doi:10.1016/j.arth.2014.12.014.
163. Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL Jr, Mehta S. Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(4):807-13.
164. Westberg M, Grøgaard B, Snorrason F. Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. 38 primary hip arthroplasties prospectively recorded and followed for median 4 years. *Acta Orthop* 2012;83(3): 227-32.
165. Moucha CS, Clyburn T, Evans RP, Prokuski L. Modifiable risk factors for surgical site infection. *J Bone Joint Surg (Am)* 2011;93-A(4):398-404.
166. Edwards C, Counsell A, Boulton C, Moran CG. Early infection after hip fracture surgery. Risk factors, cost and outcome. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90-B: 770-7.

167. Pollard TCB, Newman JE, Barlow NJ, Price JD, Willet KM. Deep wound infection after proximal femoral fractures: consequences and costs. *J Hosp Inf* 2006;63: 133-9.
168. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in specialist orthopaedic hospital. A 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg (Br)* 2006; 88-B: 943-8.
169. Šuljagić V, Jevtić M, Đorđević B, Jovelić A. Surgical site infections in a tertiary health care center: prospective cohort study. *Surg Today* 2010;40:763-71.
170. Starčević S, Munitlak S, Mijović B, Mikić D, Šuljagić V. Surgical site infection surveillance in orthopedic patients in Military Medical Academy, Belgrade. *Vojnosanit Pregl* 2014; OnLine-First September (00):59-59; doi:10.2298/VSP140224059S.
171. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2007;45(9): 113-9.
172. Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(3):45-54.
173. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2013;56(1):1-25.
174. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery. *Drugs* 2006;66(8):1089-105.
175. Johnson R, Jameson SS, Sanders RD, Sargant NJ, Muller SD, Meek RMD et al. Reducing surgical site infection in arthroplasty of the lower limb. A multi-disciplinary approach. *Bone Joint Res* 2013;2: 58-65.
176. Cordero-Ampuero J, Gonzalez-Fernandez E, Martinez-Velez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2013; Online 21 February 2013; doi: 10.1007/s11999-013-2868-z.
177. Everhart JS, Altneu E, Calhoun JH. Medical comorbidities are independent preoperative risk factors for surgical infection after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013; Online 22 March 2013; doi: 10.1007/s11999-013-2923-9.

178. Pedersen AB, Svendsson JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population based study of 80 756 primary procedures in Danish Hip Arthroplasty Registry. *Acta Orthop* 2010;81(5):542-7.
179. Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30 491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg (Br)* 2012;94-B:1330-8.
180. Wehren LE, Hawkes WG, Orwig DL, Hebel JR, Zimmerman SI, Magaziner J. Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection. *J Bone Miner Res* 2003;18(12):2231-7.
181. Garcia- Alvarez F, Al-Ghanem R, Garcia-Alvarez I, Lôpez-Baïsson A, Bernal M. Risk factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010;50:51-5.
182. Dale H, Fenstad AM, Hallan G , Havelin LI, Furnes O, Overgaard S et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. 2,778 revisions due to infection after 432,168 primary THAs in the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA). *Acta Orthop* 2012; 83 (5): 449–58.
183. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection. A single-center analysis of 7 181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:e101 1-9.
184. Choong PFM, Dowsey MM, Carr D, Daffy J, Stanley P. Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin-based regimen. *Acta Orthop* 2007;78(6): 755-65.
185. Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:153–8.
186. Nåsell H, Adami J, Samnegård E, Tønnesen H, Ponzer S. Effect of smoking cessation intervention on results of acute fracture surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(6): 1335-42.
187. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G, Bishop MJ, Richman J et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. *Arthritis Care Res* 2011;63(1): 1365-74.

188. Wu C, Qu X, Liu F, Li H, Mao Y, Zhu Z. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in Chinese patients. *PLOS ONE* 2014;9(4): e95300.
189. Gurkan I, Wenz JF. Perioperative infection control: an update for patient safety in orthopedic surgery. *Orthopedics* 2006;29(4): 329-39.
190. Wright EA, Katz JN, Baron JA, Wright RJ, Malchau H, Mahomed N et al. Risk factors for revision of primary total hip replacement: results from a national case-control study. *Arthritis Care Res* 2012; 64(12): 1879-85.
191. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):302-45).
192. Castella A, Argentero PA, Farina EC, Charrier L, Brach Del Prever EM, Zotti CM and the Piemonte Nosocomial Infection Study Group. Incidence of surgical-site infections in orthopaedic surgery: a Northern Italian experience. *Epidemiology and Infection* 2011; 139 (5): 777-82.
193. Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. *International Journal of Surgery* 2012;10:515-20.
194. Bonneville P, Bonnomet F, Philippe R, Loubignac F, Rubens-Duval B, Talbi A et al. Early surgical site infection in adult appendicular skeleton trauma surgery: a multicenter prospective series. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98:684-9.
195. Acklin YP, Widmer AF, Renner RM, Frei R, Gross T. Unexpectedly increased rate of surgical site infections following implant surgery for hip fractures: problem solution with bundle approach. *Injury Int J Care Injured* 2011;42:209-16.
196. Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(10): 970-85.