



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**"ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΟΥΝ ΣΕ  
ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΙΖΟΝΕΣ  
ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΟΝΑΤΟΣ ΚΑΙ  
ΙΣΧΙΟΥ"**

υπό

**Δρ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ Β. ΣΤΕΦΑΝΟΥ**

Βιολόγου - Ορθοπαιδικού χειρουργού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:**

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπων)*,
2. Χριστίνα Αρναούτογλου, Επιμελήτρια Α΄ Ορθοπαιδικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας,
3. Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Β΄ Αγγειοχειρουργικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Factors predisposing to thrombosis after major joint arthroplasty.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

*Στον Ορέστη, στον Έκτορα και στην Αριστέα που αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης και στην κ. Χριστίνα Αρναούτογλου, χωρίς τη βοήθεια της οποίας, δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.*

## Περίληψη

**Στόχος μελέτης:** Ο στόχος αυτής της προοπτικής μελέτης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση του γενετικού προφίλ των ασθενών και των ανεπιθύμητων φαρμακολογικών ανοσολογικών αντιδράσεων που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια και προάγουν την ανάπτυξη θρομβοκυτταροπενίας και θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε ΤΗΑ (Total Hip Arthroplasty) και ΤΚΑ (Total Knee Arthroplasty).

**Μεθοδολογία:** Σε 212 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή ΤΗΑ και ΤΚΑ, λόγω οστεοαρθρίτιδας, μετρήθηκε ο αριθμός των αιμοπεταλίων σε διαδοχικές δειγματοληψίες, τα αντισώματα έναντι του συμπλόκου του παράγοντα 4-ηπαρίνης, οι παράγοντες von Willebrand, C/S και ανιχνεύθηκαν οι γονιδιακές μεταλλάξεις της αντιθρομβίνης III, της ρεδοκτάσης του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος, του παράγοντα της πήξης V (Leiden) και της προθρομβίνης. Οι ασθενείς, που έλαβαν είτε μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες είτε fondaparinux, μελετήθηκαν για την ανάπτυξη θρομβοκυτταροπενίας, HIT (Heparin-induced thrombocytopenia) και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

**Αποτελέσματα:** Τριάντα δύο ασθενείς ανέπτυξαν θρομβοκυτταροπενία και δεκαοκτώ αντι-PF4/ηπαρίνης (12/173 για το LMWH και 6/23 για τη φονταπαρινούξη - fondaparinux). Υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τύπου αντιπηκτικού και της εμφάνισης αντισωμάτων ( $P=0,005$ ). Η πιθανότητα εμφάνισης αντισωμάτων ήταν 8,2% μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν fondaparinux. Τέσσερις ασθενείς ανέπτυξαν HIT (αδύναμη συσχέτιση μεταξύ θρομβοπενίας και αντισωμάτων) και πέντε ανέπτυξαν θρόμβωση (δύο είχαν θετικά αντισώματα και δύο ήταν ετερόζυγοι για τις μεταλλάξεις του παράγοντα II και V). Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό των αιμοπεταλίων ή το HIT, ενώ η συσχέτιση της με τα αντι-PF4/ηπαρίνης και τους παράγοντες II και V είχε  $P = 0,076$ ,  $P = 0,043$  και  $P = 0,013$ , αντίστοιχα.

**Συμπέρασμα:** Ο έλεγχος της υπερπηκτικής προδιάθεσης, αντί της παρακολούθησης των αιμοπεταλίων, είναι πιθανώς ο ασφαλέστερος τρόπος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης μετά από ΤΗΑ και ΤΚΑ. Επιπλέον, το fondaparinux οδηγεί στο σχηματισμό αντι-PF4/ηπαρίνης ή σε HIT.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Αρθροπλαστική; Θρόμβωση; Θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη; Παράγοντες πήξης; Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους; Fondaparinux

## Abstract

**Aim:** The aim of this prospective study was to evaluate the effect of patients' genetic profile and adverse pharmacological immunological reactions that activate platelets and promote the development of thrombocytopenia and thrombotic episodes among patients undergoing THA and TKA.

**Methods:** In 212 patients undergoing primary THA and TKA due to osteoarthritis, platelet counts, and anti-platelet factor 4 (PF4)/heparin antibodies were evaluated pre/postoperatively, and antithrombin III, methylenetetrahydrofolate reductase, factor V, von Willebrand, protein C/S and prothrombin gene mutations were evaluated preoperatively. Patients receiving either low molecular weight heparin or fondaparinux were studied for developing thrombocytopenia, HIT, and venous thromboembolic disease.

**Results:** 32 patients developed thrombocytopenia and 18 developed anti-PF4/heparin antibodies (12/173 for low-molecular-weight heparins and 6/23 for fondaparinux) with significant correlation between anticoagulant type and appearance of antibodies,  $P = 0.005$ ). Odds of antibody emergence: 8.2% greater in patients receiving fondaparinux than LMWH. Gene mutations in factor II or V (two heterozygotes for both factor V and II) were identified in 15 of 196 patients. Abnormal low protein C and/or S levels were found in 3 of 196 (1.5%) patients, while all patients had normal levels of von Willebrand factor, lupus anticoagulant, and antithrombin III. Four patients developed HIT and five developed thrombosis (two had positive antibodies and two were heterozygotes for both factor II & V mutations). Thrombosis was not significantly correlated to platelet counts or HIT. The correlation of thrombosis to antibodies, factor II, factor V was  $P = 0.076$ ,  $P = 0.043$ ,  $P = 0.013$ , respectively.

**Conclusion:** Screening of coagulation profile, instead of platelet monitoring, is probably the safest way to minimize the risk of post-arthroplasty thrombosis. In addition, fondaparinux can lead to the formation of anti-PF4/heparin antibodies or HIT.

**Key Words:** Arthroplasty; Thrombosis; Heparin-induced thrombocytopenia; Coagulation factors; Low-molecular-weight heparin; Fondaparinux

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 1:</b> Εισαγωγή.....	7
1.1 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος και μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου .....	7
1.2 Σχετικές μελέτες.....	14

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 2:</b> Μεθοδολογία.....	17
2.1 Στόχος μελέτης .....	17
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.....	17
2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων .....	18
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	19
<b>Κεφάλαιο 3:</b> Αποτελέσματα.....	21
3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών.....	21
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων.....	22
<b>Κεφάλαιο 4:</b> Συζήτηση.....	29
<b>Κεφάλαιο 5:</b> Συμπεράσματα.....	33
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>34</b>

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

#### 1.1 Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος και μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΕΝ) ή Φλεβική Θρομβοεμβολή (ΦΘΕ, Venous thromboembolism-VTE) , που ο διττός χαρακτήρας της κλινικής εκδήλωσης της αναφέρεται είτε στην Εν τω βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΒΘΦ) είτε στην Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ), αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές της περιεγχειρητικής περιόδου που αφορά στις ολικές αρθροπλαστικές γόνατος (Total Knee Arthroplasty-ΤΚΑ) και ισχίου (Total Hip Arthroplasty-ΤΗΑ). Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή συμπτωματική και εύκολα να εξελιχθεί σε πνευμονική εμβολή και επακόλουθη καρδιοπνευμονική δυσλειτουργία που δυνητικά, ανάλογα με τη βαρύτητα της και τη γενική κατάσταση του ασθενούς, μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.<sup>1</sup>

Η συχνότητα της ΕΒΘΦ, όταν δεν χορηγείται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις αντικατάστασης μεγάλων αρθρώσεων, είναι 42%-57% για το ισχίο και 41%-85% για το γόνατο, ενώ ο εκτιμώμενος κίνδυνος συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις χωρίς αντιπηκτική αγωγή γενικά είναι περίπου 4.3%. 6% περίπου των ασθενών με ΕΒΘΦ και περίπου το 12% των ασθενών με ΠΕ θα καταλήξουν μέσα σε ένα μήνα από τη διάγνωση, ενώ η δεκαετής επίπτωση της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ φτάνει στο 39.9%.<sup>2</sup> Τα αντιπηκτικά έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις κατά περίπου 50%-80% όταν χορηγούνται σε προφυλακτικές δοσολογίες, διατηρώντας τα μετεγχειρητικά ποσοστά της επίπτωσης της ΕΒΘΦ μετά από ολικές αρθροπλαστικές γόνατος και ισχίου σε 1-3% και της ΠΕ σε 0.2-1.1%.<sup>3,4</sup>

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ΦΘΕΝ πριν από το εξιτήριο από το νοσοκομείο παραμένουν για νοσηλεία για επιπλέον 4.5 ημέρες, κατά μέσο όρο, και επιβαρύνουν το σύστημα υγείας με σχεδόν 17.600 \$ σε πρόσθετες χρεώσεις (κυρίως για νοσηλεία, ΤΚΑ>ΤΗΑ) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς επιπλοκές, όπως αναφέρεται κυρίως

από πηγές από τη Β. Αμερική. Η ΦΘΕΝ αποτελεί την πρώτη αιτία επανεισαγωγής στο νοσοκομείο μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου και το κόστος νοσηλείας είναι εφάμιλλο του κόστους νοσηλείας των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>5</sup> Αν συνυπολογίσουμε και τις επιπλοκές της ΦΘΕΝ όπως α. το μεταθρομβωτικό σύνδρομο, β. τη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, γ. την υποτροπή (1 στους 10 στα πρώτα 2 χρόνια), δ. τις επιπλοκές της φαρμακοθεραπείας (αιμορραγία, αιμάτωμα στο χειρουργικό τραύμα, διάσπαση, λοίμωξη), τότε καθίσταται σαφές πως η πρόληψη αποτελεί την ασφαλέστερη και οικονομικότερη περιεγχειρητική στρατηγική.

Ο ευρύτερα αποδεκτός παθοφυσιολογικός μηχανισμός της δημιουργίας του θρόμβου στο φλεβικό δίκτυο περιγράφει την συνύπαρξη μιας ή περισσότερων από τις συνθήκες που περιέγραψε ο Rudolf Virchow στην πραγματεία του για την πνευμονική εμβολή το 1856. Αυτές οι συνθήκες εδραιώθηκαν βιβλιογραφικά ως « τριάδα του Virchow » αρκετές δεκαετίες αργότερα και περιλαμβάνουν 1. Τη φλεβική στάση (ή/και την τυρβώδη αιματική ροή), 2. Την υπερπηκτικότητα (γενετικές μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί, μεταβολικό σύνδρομο, ανοσολογική αντίδραση σε φάρμακα, κ.α) και 3. Τον τραυματισμό του ενδοθηλίου (ή την δυσλειτουργία του αγγειακού τοιχώματος).<sup>6</sup>

Στους περισσότερους ασθενείς οι σχηματιζόμενοι θρόμβοι είναι ασυμπτωματικοί και λύνονται αυτόματα. Σε κάποιους ορθοπαιδικούς ασθενείς όμως, ειδικά σε αυτούς που υποβάλλονται σε μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις των κάτω άκρων, οι θρόμβοι επεκτείνονται και μπορεί να οδηγήσουν σε πλήρη εκδήλωση ΦΘΕΝ. Η φλεβική στάση προκαλείται από τη χρήση ίσχειμου περιίδεσης και τη διατήρηση του γόνατος σε υπερκάμψη στις ΤΚΑ, ενώ η εξάρθρωματική θέση του ισχίου κατά την τοποθέτηση των προθέσεων της κοτύλης και του μηριαίου επηρεάζει τη φλεβική ροή στις ΤΗΑ. Ο μετεγχειρητικός κλινοστατισμός ή ο περιορισμός της κινητοποίησης, το οίδημα στο τραύμα, οι ενδοαυλικοί χειρισμοί, η χρήση οστικού τσιμέντου (polymethylmethacrylate, PMMA) διεγχειρητικά και η απελευθέρωση νουκλεϊκών οξέων, ιστονών, ιστικού παράγοντα και άλλων παραγόντων πήξης (τραύμα από τα χειρουργικά εργαλεία και τους χειρισμούς, απώλεια αίματος) καθιστούν τον ορθοπαιδικό ασθενή επιρρεπή σε θρομβωτικές επιπλοκές (**Εικόνα 1**).<sup>7</sup>

Ο κίνδυνος για ΦΘΕΝ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα ορθοπαιδική χειρουργική επέμβαση καθορίζεται έντονα από μεμονωμένους παράγοντες όπως τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συννοσηρότητες και το ιατρικό ιστορικό. Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν τονίσει τον ρόλο της φλεβικής ανεπάρκειας των κάτω άκρων



(σχετικός κίνδυνος:2.7), της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος:2), του γυναικείου φύλου, της ηλικίας (>80), της υπέρτασης, του ιστορικού φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (σχετικός κίνδυνος:10.6), του καρκίνου (ενεργός), του σακχαρώδη διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας, της παχυσαρκίας (BMI >30) και της μαύρης φυλής στην αύξηση του κινδύνου (8%-30%) εμφάνισης θρομβοεμβολικών φαινομένων μετά από ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις των κάτω άκρων. Ο τύπος της αναισθησίας και της επέμβασης (πρωτογενής ή αναθεώρηση), η πρωτοπαθής νόσος (οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα) και η διάρκεια του χειρουργείου μπορούν, άλλοτε σε άλλο βαθμό, να επιτείνουν το θρομβωτικό προφίλ του ασθενούς. Τεκμηριωμένη είναι τέλος και η επίδραση γνωστών θρομβωτικών καταστάσεων και παθήσεων όπως οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, η αναπνευστική ανεπάρκεια, τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και το νεφρωσικό σύνδρομο (**Πίνακας 1**).<sup>8, 9, 10</sup>



**Εικόνα 1:** Παράγοντες που χαρακτηρίζουν την τριάδα του Virchow στις αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

Η υπερπηκτικότητα, μία από τις τρεις κλινικές καταστάσεις της τριάδας του Virchow, σχετίζεται με διάφορους προδιαθεσικούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου και πολλά υποψήφια γονίδια φαίνεται ότι την προάγουν. Οι πιο διαδεδομένες μοριακές παραλλαγές, μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί που συνδέθηκαν με φλεβική θρόμβωση σε Καυκάσιους πληθυσμούς αφορούν στον παράγοντα V Leiden (G1691A), στην προθρομβίνη (παράγοντας II G20210A) και στην ρεδουκτάση ή αναγωγή του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR/C677T) που συμμετέχει βιοχημικό

μονοπάτι του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης.<sup>11, 12</sup> Η ετερόζυγη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (αντικατάσταση της Γουανίνης (G) με Αδενίνη (A) στο νουκλεοτίδιο 1691 του γονιδίου F5 προκαλεί αντικατάσταση του αμινοξέως Αργινίνη με το αμινοξύ Γλουταμίνη στη θέση 506 του παράγοντα της πήξης V) που οδηγεί σε εξασθενημένη αδρανοποίηση του παράγοντα Va από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, σχετίζεται με επταπλάσιο κίνδυνο θρόμβωσης έναντι του γενικού πληθυσμού, ενώ η ομόζυγη μετάλλαξη αυξάνει τον ίδιο κίνδυνο κατά 70 φορές.<sup>13</sup> Επιπλέον, ο παράγοντας Π 20210G/A (προθρομβίνη 20210) είναι ένας προ-θρομβωτικός γενετικός παράγοντας κινδύνου, ιδιαίτερα με την παρουσία συνοδών παραγόντων κινδύνου, που εντοπίζεται στο 8%-10% των Καυκάσιων με θρομβωτικά επεισόδια.<sup>14</sup> Παρότι οι ομόζυγες μεταλλάξεις της MTHFR φαίνεται ότι είχαν υπερεκτιμηθεί στο παρελθόν ως αυτόνομοι παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου, έχουν ποσοστά εμφάνισης στους πληθυσμούς των Καυκάσιων και των Ισπανόφωνων πάνω από 20% και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου είναι άγνωστο σε πιο βαθμό αλληλοεπιδρούν.<sup>15, 16</sup>

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΦΘΕΝ
✓ Φλεβική ανεπάρκεια
✓ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
✓ Ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής
✓ Ηλικία >80
✓ BMI >30
✓ Φυλή-Φύλο(♀)
✓ Σ.Δ-Υπέρταση-Δυσλιπιδαιμία
✓ Θρομβωτικές καταστάσεις-παθήσεις
✓ Γονιδιακές μεταλλάξεις-πολυμορφισμοί
✓ Τύπος αναισθησίας
✓ Αναθεώρηση αρθροπλαστικής
✓ Διάρκεια χειρουργείου >100 λεπτά (ιδιαίτερα στο γόνατο)
✓ Κεντρικός φλεβικός καθετήρας

**Πίνακας 1:** Προδιαθεσικοί παράγοντες για ΦΘΕΝ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

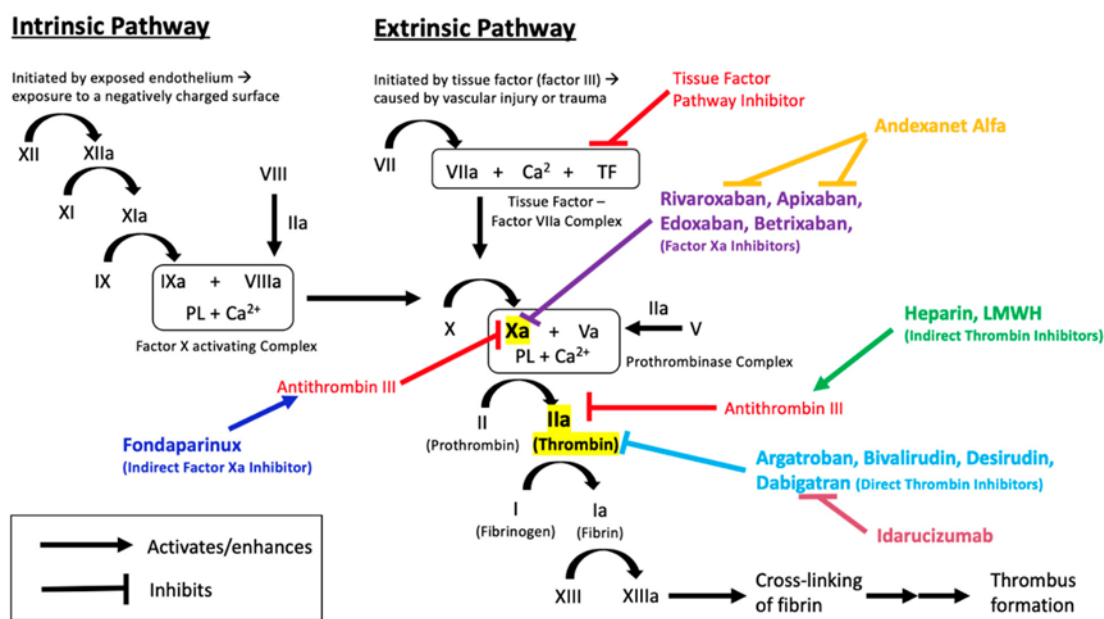
Ο Caprini και οι συνεργάτες του από το 1991 έχουν επίσης αναπτύξει ένα σύστημα βαθμολόγησης που μπορεί να εντοπίσει ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕΝ στο γενικό χειρουργικό πληθυσμό. Το σύστημα βαθμολόγησης Caprini έχει συμπεριλάβει μόνο έναν περιορισμένο αριθμό παραγόντων κινδύνου και δεν έχει «επικυρωθεί» ως εργαλείο αξιολόγησης για τον ορθοπαιδικό ασθενή. Μάλιστα, σε αυτό το μοντέλο, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπαιδικό χειρουργείο θεωρούνται ότι διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΦΘΕΝ και προτείνεται για αυτούς η γενικευμένη χρήση αντιπηκτικών μετεγχειρητικά.<sup>17</sup>

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες οδηγίες για την προφύλαξη από ΦΘΕΝ μετά από αρθροπλαστική επέμβαση είναι οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP (American College of Chest Physicians) του 2012 και της Αμερικανικής Ακαδημίας Ορθοπαιδικών Χειρουργών (American Academy of Orthopaedic Surgeons -AAOS) του 2011.<sup>4, 18</sup> Το ACCP συνιστά τη χορήγηση φαρμακολογικής προφύλαξης μετά από ΤΗΑ και ΤΚΑ, με σύσταση Βαθμού 1B, ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (low molecular weight heparin-LMWH), fondaparinux, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και ασπιρίνη για τουλάχιστον 10–14 ημέρες και έως 35 ημέρες. Προκρίνει επίσης τη χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έναντι των άλλων φαρμακευτικών επιλογών (σύσταση βαθμού 2C/2B). Η AAOS συνιστά τη χορήγηση αντιπηκτικών μετά από ΤΗΑ και ΤΚΑ εφόσον οι ασθενείς δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά δεν γνωμοδοτεί υπέρ συγκεκριμένων επιλογών. Μια εύλογη κριτική για τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των εταιρειών ή οργανισμών (ACCP, AAOS, NICE, SIGN) είναι ότι δεν είναι σε θέση να παράσχουν συστάσεις με εξατομικευμένο χαρακτήρα και αυτό εξηγεί εν μέρει την ελλιπή συμμόρφωση σε αυτές των παρόχων υπηρεσιών υγείας, σε παγκόσμιο επίπεδο.<sup>19, 20</sup>

Υπάρχει την τελευταία δεκαετία μια αυξητική τάση της χρήσης ασπιρίνης για την προφύλαξη από ΦΘΕ μετά από μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου. Στη βάση δεδομένων των Η.Π.Α καταγράφεται μεταξύ 2014–2016, το 48% των περιπτώσεων ΤΗΑ και το 43% των περιπτώσεων ΤΚΑ να λαμβάνουν ασπιρίνη ως προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μετεγχειρητικά.<sup>21</sup> Σε μια αυστραλιανή μελέτη, η χρήση φαρμακευτικών αντιθρομβωτικών παραγόντων, εκτός από την ασπιρίνη, μειώθηκε από περίπου 75% το 2012 σε 40% το 2017.<sup>22</sup> Σε μια κορεατική βάση δεδομένων μεταξύ 2008-2012, τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιπηκτικά για ΤΗΑ ήταν οι LMWH (34%), η κλασσική ηπαρίνη (23%), η ασπιρίνη (19%), η

βαρφαρίνη (14%) και τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs) (13%) ενώ για τις ΤΚΑ αντίστοιχα ήταν LMWH (28%), NOACs (22%), ασπιρίνη (17%), βαρφαρίνη (10%) και κλασσική ηπαρίνη (9%). Αξιοσημείωτο είναι ότι στην Κορέα σε μια βραχεία, ενδεικτική χρονική περίοδο το 2012-2013, μόνο το 66-75% περίπου των περιπτώσεων ΤΗΑ ή ΤΚΑ έλαβε φαρμακευτική αντιπηκτική προφύλαξη.<sup>23</sup>

Συμπερασματικά, οι επιλογές της αντιπηκτικής προφυλακτικής αγωγής μετά από ολικές αρθροπλαστικές γόνατος και ισχίου τις τελευταίες 2 δεκαετίες καθορίζονται από παραμέτρους που αφορούν στην οδό χορήγησης (από το στόμα, υποδόρια, ενδοφλέβια), την απαίτηση ή όχι εργαστηριακού ελέγχου του πηκτικού μηχανισμού (monitoring), τα δοσολογικά σχήματα, το κόστος, την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες της χορήγησης (αιμάτωμα, αιμορραγία, οστεοπόρωση, θρομβοκυτταροπενία επαγόμενη από την ηπαρίνη [Heparin induced thrombocytopenia-HIT]). Οι διάφοροι αντιπηκτικοί παράγοντες δρουν σε ξεχωριστά σημεία του πηκτικού μηχανισμού αλλά το τελικό αποτέλεσμα είναι πάντα η αναστολή της δράσης των ενδογενών παραγόντων της πήξης (**Εικόνα 2**).



**Εικόνα 2:** Διαγραμματική απεικόνιση των θέσεων δράσης των αντιπηκτικών στον «καταρράκτη» της πήξης και των υπαρχόντων επιλογών των αντιδότην τους. (Βιβλιογραφική πηγή σχεδιαγράμματος: Kustos SA, Fasinu PS. Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents-An Update. Medicines (Basel). 2019 Oct 15;6(4):103. doi: 10.3390/medicines6040103. PMID: 31618893; PMCID: PMC6963825.)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου είναι κοινές στην κλινική πρακτική και έχουν συχνά αρνητικό αντίκτυπο στην ασφάλεια των ασθενών. Η ηπαρίνη και τα φάρμακα που προέρχονται από αυτή (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και fondaparinux) μπορεί να προκαλέσουν μια ανοσολογική αντίδραση, που ονομάζεται θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (Heparin Induced Thrombocytopenia - HIT), μία προ-θρομβωτική ανεπιθύμητη αντίδραση, που προκαλείται από την παροδική παραγωγή αντισωμάτων που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια (IgG) και αναγνωρίζουν σύμπλοκα του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (Platelet Factor 4-PF4) που συνδέονται με την ηπαρίνη. HIT εμφανίζεται σε περίπου 3% των ασθενών και περίπου 5% των χειρουργικών ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνες. Τα σύμπλοκα IgG/PF4/ηπαρίνης μπορεί να ενισχύσουν την αλληλεπίδραση των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης. Η υπερπαραγωγή θρομβίνης, και όχι η θρομβοπενία, είναι που προκαλεί αρκετά κλινικά προβλήματα όπως φλεβικές και αρτηριακές θρομβώσεις, συμπεριλαμβανομένων των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου ή των σπλαχνικών αγγείων, πνευμονική εμβολή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και υποάρδευση των επινεφριδίων με ποσοστό θνητότητας 11,9%-23,1%.<sup>24</sup>

Τα αντισώματα κατά του συμπλόκου PF4/ηπαρίνης είναι εξαιρετικά ασυνήθιστα σε υγιή άτομα (0,3% έως 0,5%) και ο κύριος κυτταρικός στόχος για τα αντισώματα HIT είναι τα αιμοπετάλια, τα οποία εκφράζουν τους υποδοχείς FcγRIIa. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν επίσης ότι αυτά τα αυτοαντισώματα μπορούν να αναπτυχθούν στο πλαίσιο της χειρουργικής φλεγμονής εν γένει. Επιπλέον, η λοίμωξη και η χειρουργική φλεγμονή μπορούν επίσης σε συνδυασμό να προκαλέσουν μια σπάνια κλινική παραλλαγή του HIT (spontaneous HIT) που εμφανίζεται χωρίς προηγούμενη έκθεση στην ηπαρίνη. Αναγνωρίζεται πλέον ότι η ανοσολογική απόκριση στο σύμπλοκο PF4/ηπαρίνη εμφανίζεται πολύ πιο συχνά από τις κλινικές εκδηλώσεις θρομβοπενίας ή θρόμβωσης. Μόλις δηλαδή εγκατασταθεί η προαναφερόμενη ανοσοαπόκριση, ένα υποσύνολο μόνο των οροθετικών ασθενών εμφανίζει θρομβοπενία και αναπτύσσει τις απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές της θρόμβωσης.<sup>25</sup> Δυστυχώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν ευρείας κλίμακας μελέτες σχετικά με την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση HIT μετά από ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.<sup>25</sup>

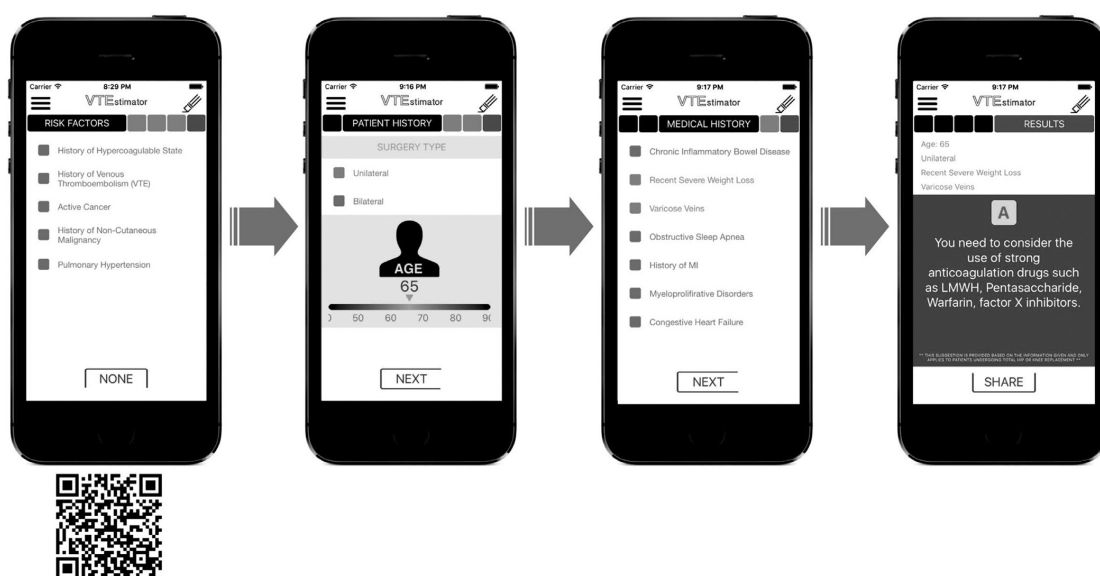
## 1.2 Σχετικές μελέτες

Ο Krauss και οι συνεργάτες του το 2020 στο τμήμα Ορθοπαιδικής Χειρουργικής στο Syosset Hospital/Northwell Health, στο οποίο εκτελούνται περισσότερες από 1200 αρthroπλαστικές ετησίως, χρησιμοποίησαν την έκδοση του 2013 του Caprini Risk Assessment Model (RAM) για τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε σχέση με τον κίνδυνο μετεγχειρητικής ΦΘΕΝ. Πρωτίστως ελάμβαναν ένα λεπτομερές προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων και οποιουδήποτε γνωστού παράγοντα κινδύνου. Ταυτόχρονα, εκπαιδευμένοι κλινικοί γιατροί ολοκληρώνουν το Caprini RAM, αξιοποιώντας πληροφορίες από το ιστορικό και την κλινική εξέταση και καταλήγουν σε μια βαθμολογία Caprini που τους επιτρέπει να κατατάξουν τον ασθενή έως χαμηλού κινδύνου (βαθμολογία Caprini < 10) ή υψηλού κινδύνου (>10). Το 2019, το 53% των ασθενών τους που υποβλήθηκαν σε αρthroπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου ταξινομήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου και το 47% των ασθενών ως υψηλού κινδύνου. Στην καταληκτική φάση αυτής της διαλογής χορηγήθηκε διαφορετική προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μετεγχειρητικά ανάλογα με τον εκτιμώμενο κίνδυνο, σε μια πρωτογενή προσπάθεια χρηστικής αξιολόγησης των προδιαθεσικών παραγόντων για ΦΘΕΝ μετά από ολικές αρthroπλαστικές επεμβάσεις.<sup>26</sup>

Οι Parvizi et al, σε μια δημοσίευσή τους το 2016 στο 'Journal of Arthroplasty' βασίστηκαν στο εθνικό μητρώο των Η.Π.Α (1,721,806 ασθενείς για την περίοδο 2002-2011) και στα δεδομένα του ιδρύματός τους (The Rothman Institute of Orthopaedics at Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania) για περαιτέρω βελτίωση του μοντέλου εκτίμησης κινδύνου για ΦΘΕΝ και παρέχουν μια απλή αλγοριθμική προσέγγιση για την προφύλαξη από VTE μετά από μείζονες αρthroπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου. Πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ αξιολογήθηκαν και με τη χρήση ενός μοντέλου παλινδρόμησης εκτιμήθηκε η σχετική βαρύτητα κάθε παράγοντα. Η ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων οδήγησε στον σχεδιασμό μιας απλής εφαρμογής iOS που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση κάθε ασθενή στην κατάλληλη κατηγορία κινδύνου για ΦΘΕΝ και την χορήγηση του κατάλληλου προληπτικού αντιθρομβωτικού μέτρου μετεγχειρητικά (Εικόνα 3).<sup>9</sup>

Οι Zhang et al. σε μια μετα-ανάλυση του 2015 προσπάθησαν να ορίσουν τους παράγοντες που καθορίζουν το θρομβωτικό κίνδυνο για ασθενείς που υποβάλλονται

σε THA και TKΑ. Σε αυτή τους τη μελέτη αναγνώρισαν 10 βασικούς επιβαρυντικούς παράγοντες για ΦΘΕΝ σε αυτή την κατηγορία ασθενών και μεταξύ αυτών διακρίθηκαν ως σημαντικότεροι α. το ιστορικό ΦΘΕΝ, β. η φλεβική ανεπάρκεια των κάτω άκρων και γ. η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ιστορικό ΦΘΕΝ είναι αδιαμφισβήτητος παράγοντας για τον οποίο προκρίνεται ισχυρή αντιπηκτική αγωγή, ενώ όλοι οι άλλοι παράγοντες θα πρέπει να αναλύονται μαζί με τον ασθενή και να συνυπολογίζεται ο αιμορραγικός κίνδυνος και η πιθανότητα λοίμωξης ώστε να επιλέγεται εξατομικευμένα η κατάλληλη φαρμακευτική πρόληψη.<sup>10</sup>



**Εικόνα 3:** Εφαρμογής iOS που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση κάθε ασθενή στην κατάλληλη κατηγορία κινδύνου για ΦΘΕΝ και την χορήγηση του κατάλληλου προληπτικού αντιθρομβωτικού μέτρου μετεγχειρητικά (Βιβλιογραφική πηγή: Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, Bagheri B, Maltenfort MG. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Sep;31(9 Suppl):180-6. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.077. Epub 2016 Mar 17. Erratum in: *J Arthroplasty*. 2022 Jan;37(1):203. PMID: 27094244.)

Ο Baylis και οι συνεργάτες του σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας του 2021 προσπάθησαν να ανασυνθέσουν το γονιδιακό προφίλ του ασθενούς που προδιαθέτει σε ΦΘΕΝ.<sup>27</sup> Η κληρονομική φύση της ΦΘΕΝ έχει τεκμηριωθεί τις τελευταίες δεκαετίες της έρευνας, ενώ έχει καταδειχθεί ότι οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν έως και στο 50% του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Έχουν εφαρμοστεί πολυάριθμες προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν οικογενειακές μελέτες, αναλύσεις υποψηφίων γονιδίων, μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (genome-wide association studies-GWASs) και άλλες

για την χαρτογράφηση του (sequencing) με σκοπό την ανίχνευση των γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την τάση ενός ασθενούς να αναπτύξει ΦΘΕΝ.

Παρότι οι φαρμακευτικές αντιπηκτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται βελτιώνονται συνεχώς όπως και τα μετεγχειρητικά πρωτόκολλα χορήγησής τους η βιβλιογραφία καταγράφει σταθερά ποσοστά ΦΘΕΝ μετά από ΤΚΑ και ΤΗΑ τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι Cote et al. πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση μελετών μεταξύ 1995-2016 αναφέροντας ότι το ποσοστό εμφάνισης πνευμονικής εμβολής μετά από ΤΚΑ έχει μέση τιμή 0,37% χωρίς σημαντική όμως πτωτική τάση στην προαναφερόμενη χρονική περίοδο.<sup>28</sup> Οι Grosso et al. επίσης χρησιμοποίησαν την βάση δεδομένων του Αμερικάνικου Κολλεγίου Χειρουργών (National Surgical Quality Improvement Program - NSQIP) για να διαπιστώσουν ότι στην περίοδο 2006-2016 το ποσοστό μετεγχειρητικής ΦΘΕΝ μετά από ΤΗΑ ήταν περίπου 0,41% χωρίς να μεταβάλλεται μέσα στο χρόνο.<sup>29</sup>

Ο Chen και οι συνεργάτες του το 2021 μελέτησαν το Εθνικό Αρχείο της Κίνας ώστε να εξάγουν συμπεράσματα για την επίπτωση, τις επιπλοκές και τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση HIT μετά από ΤΗΑ και ΤΚΑ. Συνολικά 593.045 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΤΗΑ και 1.228.707 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΤΚΑ ταυτοποιήθηκαν και αναλύθηκαν στην περίοδο 2005-2014. Η μελέτη βασίζεται σε μεγάλο μέγεθος δείγματος και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση HIT σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΗΑ και ΤΚΑ είναι σχετικά χαμηλή, ωστόσο αυξάνει σημαντικά τη θνησιμότητα τους.<sup>30</sup>

Τα ήδη χαμηλά ποσοστά ΦΘΕΝ και η σταθερότητά τους με την πάροδο του χρόνου, παρά τη συνεχιζόμενη έρευνα για τη βέλτιστη φαρμακολογική προφύλαξη μετά από ΤΚΑ και ΤΗΑ, αναδεικνύουν την απαίτηση για την ανάπτυξη βελτιωμένων εξατομικευμένων μοντέλων πρόβλεψης και ανίχνευσης ασθενών με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΕΝ. Ίσως στο μέλλον μετά από έναν ενδεδειγμένο προεγχειρητικό έλεγχο και τη χρήση προ-τυποποιημένου αλγόριθμου να είναι δυνατό να επιλέγεται η αντιπηκτική αγωγή ανά ασθενή, σταθμίζοντας ολιστικά το θρομβωτικό του προφίλ. Φαίνεται ότι ακόμα και σήμερα υπάρχουν ασθενείς που θα ήταν δυνατό να αποφύγουν την εμπειρία, άλλοτε σε άλλο βαθμό, της ΦΘΕΝ μετά από ΤΚΑ ή ΤΗΑ είτε με ακριβέστερη κατηγοριοποίηση τους είτε με την καλύτερη ανάγνωση εκ των θεραπόντων των οδηγιών μετεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης.<sup>31</sup>



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία**

#### **2.1 Στόχος μελέτης**

Εκτός από τους παράγοντες που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, τις συννοσηρότητες, το ιατρικό ιστορικό και τη μειωμένη κινητικότητα μετά από μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου, υπάρχουν πολλές άλλες καλά καθορισμένες καταστάσεις που σχετίζονται είτε με θρομβωτική προδιάθεση είτε με εμβολικά φαινόμενα, όπως οι μεταλλάξεις ή οι πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν τους παράγοντες πήξης του αίματος, το μεταβολικό σύνδρομο ή οι ανοσολογικές αντιδράσεις που σχετίζονται με φαρμακολογικούς παράγοντες όπως τα αντιπηκτικά. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των διαφορετικών τύπων αντιπηκτικών στο αιματολογικό προφίλ και τη συχνότητα εμφάνισης θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη (HIT) καθώς και θρομβοεμβολής μετά από ΤΚΑ και ΤΗΑ.

Επιλέγοντας ένα αυστηρά ομοιογενές δείγμα ασθενών που δεν επηρεάζεται από άλλους, σαφώς καθορισμένους, προδιαθεσικούς παράγοντες για θρομβωτικά συμβάντα αυτή η προοπτική μελέτη επιδιώκει επίσης να αξιολογήσει το μέγεθος της επιρροής του γονιδιακού προφίλ του ασθενούς στην εμφάνιση μετεγχειρητικής θρομβοκυτταροπενίας, HIT ή ΦΘΕΝ, χωρίς την συνδυαστική αλληλεπίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου.

#### **2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Συνολικά, 212 (51 άνδρες και 161 γυναίκες) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτοπαθή ΤΗΑ (100) ή ΤΚΑ (112) λόγω οστεοαρθρίτιδας για περίοδο 1 έτους συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη που είχε εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους πριν από την ένταξη τους στη μελέτη. Ασθενείς με άλλες αιτίες αρθρίτιδας (ρευματοειδής αρθρίτιδα, άσηπτη οστεονέκρωση, οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες, ασθένεια εναπόθεσης κρυστάλλων κ.λπ.) καθώς και ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό με θρομβωτικά γεγονότα ή άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση (συμπεριλαμβανομένης της

κακοήθειας, του διαβήτη, της υπέρτασης, του Δείκτη Μάζας Σώματος > 35, της ηλικίας > 80 ετών, του χρόνου επέμβασης > 100 λεπτά, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της αρρυθμίας, του καπνίσματος και των κιρσών στα κάτω άκρα) αποκλείστηκαν από αυτή τη μελέτη.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 65,8 έτη (εύρος, 43,0-80,0). Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό προηγούμενης έκθεσης στην ηπαρίνη τις τελευταίες 90 ημέρες πριν την επέμβαση. Η χειρουργική επέμβαση έγινε με περιοχική αναισθησία μέσω κεντρικών αποκλεισμών (ραχιαία αναισθησία) σε όλες τις περιπτώσεις. Όλες οι επεμβάσεις έγιναν από μια ομάδα τεσσάρων έμπειρων χειρουργών που μοιράζονται τις ίδιες χειρουργικές αρχές. Οι ολικές αρθροπλαστικές ισχίου πραγματοποιήθηκαν με μηριαία πρόθεση και πρόθεση κοτύλης χωρίς οστικό τσιμέντο, ενώ οι ολικές αρθροπλαστικές του γόνατος πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση οστικού τσιμέντου τουλάχιστον στην πρόθεση της κνήμης (κατά περίπτωση και σε αυτή του μηριαίου οστού). Οι επεμβάσεις του γόνατος έγιναν σε όλες τις περιπτώσεις με τη χρήση ισχαιμης περιόδου (tourniquet) με ανώτερο όριο ένταξης-διάρκειας τα 100 λεπτά.

Η επισταμένη χρήση συσκευής παλμικής πλύσης-εκτόξευσης (pulsatile jet-lavage) ήταν τυπική διαδικασία πριν την εφαρμογή του οστικού τσιμέντου για την απομάκρυνση λίπους και οστικού μυελού, που θα μπορούσαν να είναι πιθανές πηγές δημιουργίας εμβόλων. Επιπλέον, σε κάθε ασθενή αποκλείστηκε η εμφάνιση του συνδρόμου εμφύτευσης οστικού τσιμέντου (BCIS - bone cement implantation syndrome) οποιουδήποτε βαθμού σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο. Η παροχέτευση χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις και οι ασθενείς ενθαρρύνονταν μετά την άρση της αναισθησίας να κάμπτουν την ποδοκνημική, να συστέλλουν τον τετρακέφαλο μυ το συντομότερο δυνατό και να ξεκινήσουν ορθοστάτηση και βάδιση, με τη βοήθεια βακτηριών ή περιπατητήρα τύπου «Π», την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα.

### **2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων**

Μετρήσεις αιμοπεταλίων έγιναν σε όλους τους ασθενείς στον εργαστηριακό προεγχειρητικό έλεγχο, καθημερινά για τις πρώτες επτά μετεγχειρητικές ημέρες, και την 20η και 60η μετεγχειρητική ημέρα, ενώ η παρουσία αντισωμάτων IgG αντι-PF4/ηπαρίνης αξιολογήθηκε με ανοσοπροσδιορισμό προεγχειρητικά και την 3η, 7η, 20η και 60η μετεγχειρητική ημέρα [kit of DiaMed (IDPaGIA)]. Μετρήθηκαν τα λιπίδια του ορού νηστείας (ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) προεγχειρητικά. Τέλος,

διερευνήθηκαν η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, ο παράγοντας von Willebrand, το αντιπηκτικό του λύκου, η αντιθρομβίνη III, η μετάλλαξη 677C/T του γονιδίου MTHFR, ο παράγοντας V Leiden (G/A) και μεταλλάξεις του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A. Γονιδιωματικό DNA εξήχθη από κύτταρα αίματος των ασθενών χρησιμοποιώντας το κιτ εξαγωγής QIAamp DNA Blood Midi (Qiagen, Hilden, Γερμανία).

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή για συνολικά 6 εβδομάδες. Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: α. τινζαπαρίνη 4500 IU (Innohep, Leo Pharma, Γαλλία), β. ενοξαπαρίνη 40 mg (Clexane, Aventis Pharma, Maisons-Alfort, Γαλλία), γ. dalteparin 5000 IU (Fragmin, Pharmacia & Upjohn, Pfizer Hellas S.A., Αθήνα, Ελλάδα) και δ. fondaparinux 2,5 mg (Arixtra, Sanofi-Synthelabo, Παρίσι, Γαλλία). Τα αντιπηκτικά χορηγήθηκαν 12 ώρες μετεγχειρητικά εφόσον δεν υπήρχαν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις αιμορραγίας και σε μονή δόση ανά ημέρα. Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο ελήφθη μέριμνα για την αποφυγή τυχαίας έκθεσης σε μικρές ποσότητες μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (Unfractionated Heparin-UFH).

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μια ελάχιστη περίοδο 3 ετών (36-44 μήνες). Δεκαέξι ασθενείς χάθηκαν στην διαδικασία επανελέγχων και αποκλείστηκαν από τη μελέτη, συνεπώς 196 ασθενείς (42 άνδρες και 154 γυναίκες) παρέμειναν στην τελική ομάδα μελέτης. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών (173) έλαβαν LMWH για την πρόληψη της θρόμβωσης, ενώ 23 ασθενείς έλαβαν fondaparinux. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν κλινικά, σε τακτικά χρονικά διαστήματα για την ανάπτυξη αρτηριακών ή φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων, όπως DVT, PE, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε υποψία θρομβωτικού επεισοδίου οι απαραίτητες εξετάσεις (εργαστηριακές, έγχρωμο υπερηχοτομογράφημα αγγείων-triplex, σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης ή αξονική αγγειογραφία των πνευμονικών αρτηριών) πραγματοποιήθηκαν για να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί η ΦΘΕΝ.

## 2.4 Στατιστική ανάλυση

Μετά την εγγραφή 50 ασθενών στη μελέτη, οι εκτιμήσεις του μεγέθους του δείγματος έδειξαν ότι το απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος για να έχουν επαρκή στατιστική ισχύ τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι περίπου 200 ασθενείς. Η ανάλυση

έδειξε ότι η ισχύς του τελικού δείγματος της μελέτης ήταν 0,71 ( 71% πιθανότητα αν η μηδενική υπόθεση είναι λάθος το τεστ να μπορέσει να την απορρίψει).

Όλες οι τιμές P βασίστηκαν σε δοκιμές " διπλής ουράς" (αμφίπλευρα two-tailed tests) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $P < 0,05$ . Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη λήψη τιμών P ήταν οι Pearson  $\chi^2$  τεστ και Fisher's exact test. Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη των σημαντικών συσχετίσεων. Η μελέτη των δεδομένων διεξήχθη χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 14 (SPSS, Inc. Chicago, IL, United States).

## Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

### 3.1 Περιγραφή των δεδομένων των ασθενών

Στον Πίνακα 2 καταγράφονται τα κυριότερα δημογραφικά και χειρουργικά στοιχεία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Τα αυστηρά κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στην μελέτη καθιστούν τα παρακάτω στοιχεία βελτιστοποιημένα σε σχέση με τις τιμές που συναντώνται στη βιβλιογραφία γενικά και σε σχέση με τις μέσες τιμές της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας.

<b>Συγκεντρωτικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου</b>		
	<b>THA</b>	<b>TKA</b>
<b>Ηλικία (χρόνια)</b>	63,8±8,2	65,6±7,3
<b>Διάρκεια χειρουργείου (λεπτά)</b>	92,4±6,3	83,4±10,1
♂/♀	25/72	26/89
<b>Παραμονή στο νοσοκομείο (ημέρες)</b>	8,3±3,1	8,1±2,4
<b>Kellgren-Lawrence score</b>		Grade 3 - 68%
		Grade 4 - 27%
<b>Tönnis score</b>	Grade 2 - 71%	
	Grade 3 - 29%	
<b>ASA ≥3</b>	16,1%	14,7%
<b>BMI (Body mass index)</b>	28,1±4,1	26,5±5,7

**Πίνακας 2:** Δημογραφικά και χειρουργικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 63,8±8,2 για την ομάδα των THA και 65,6±7,3 για την ομάδα των TKA. Και στις δύο ομάδες η αναλογία ανδρών/γυναικών ήταν περίπου 1/3 για τους ασθενείς με THA και περίπου 1/3,5 για τους ασθενείς με TKA. Στο χειρουργείο κατέληξαν κυρίως ασθενείς με grade 3 (68%) και grade 4 (27%) οστεοαρθρίτιδα γόνατος σύμφωνα με την κλίμακα Kellgren-Lawrence και ασθενείς με grade 2 (71%) και grade 3 (29%) της κλίμακας Tönnis για τα ισχία.<sup>32, 33</sup> Η διάρκεια του

χειρουργείου ήταν ~92 λεπτά για τις επεμβάσεις στο ισχίο και ~83 λεπτά για αυτές του γόνατος, ενώ η μέση παραμονή στο νοσοκομείο μετεγχειρητικά ήταν οι 8 ημέρες. Περίπου το 85% των ασθενών είχε ASA score <3 και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν ~28 για την ομάδα των ισχίων και ~27 για την ομάδα των γονάτων.

Στον Πίνακα 3 καταγράφονται βασικά στοιχεία από τον προ-εγχειρητικό εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών. Η πλειοψηφία αυτών έχει νεφρική λειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης >50 ml/min, σε ποσοστό 93% για την ομάδα των ΤΗΑ και 94,4% για αυτή των ΤΚΑ. Το 80%-93% των ασθενών είχε ολικά λευκώματα >5,5 g/dl και τιμές αλβουμίνης >3,5 g/dl και μέσες τιμές αιμοπεταλίων ~195.000/mm<sup>3</sup> για την ομάδα των ισχίων και ~186.000/mm<sup>3</sup> για αυτή των γονάτων.

<b>Προεγχειρητικά εργαστηριακά ευρήματα</b>		
	<b>ΤΗΑ</b>	<b>ΤΚΑ</b>
<b>Νεφρική κάθαρση κρεατινίνης &gt;50ml/min</b>	93%	94,4%
<b>Ολικά λευκώματα &gt;5,5 g/dl</b>	82%	89%
<b>Αλβουμίνη &gt;3,5 g/dl</b>	88,4%	92,5%
<b>PLT (χιλιάδες/mm<sup>3</sup>)</b>	195.2±71.4	186.2±61.3
<b>RBC (εκατομμύρια/mm<sup>3</sup>)</b>	4.21±0.53	4.33±0.39
<b>Hct (%)</b>	38,4±6,2	39,6±5,6

**Πίνακας 3:** Προεγχειρητικά εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

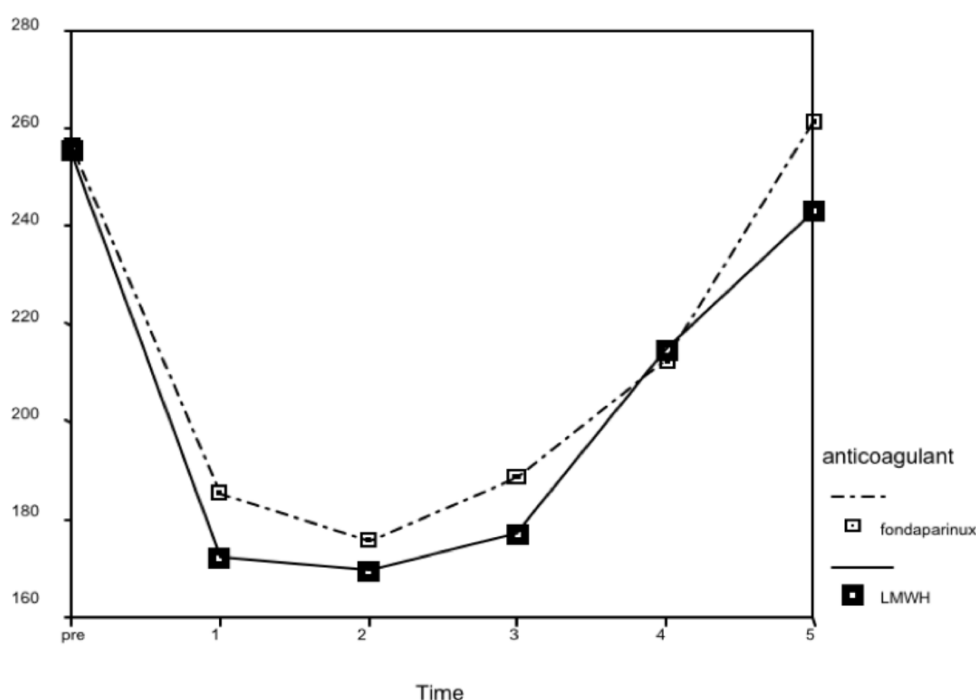
### 3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

#### Θρομβοκυτταροπενία

Ως θρομβοκυτταροπενία ορίστηκε η  $\geq 50\%$  μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων που εκτιμάται συγκριτικά με την προεγχειρητική και πριν την έναρξη της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής μετρημένη τιμή αιμοπεταλίων ή γενικά την υψηλότερη προηγούμενη καταγεγραμμένη τιμή.<sup>34,35</sup> Παρατηρήθηκε θρομβοκυτταροπενία σε 30 ασθενείς (15,3%) τις πρώτες 4 μετεγχειρητικές ημέρες και σε 2 επιπλέον ασθενείς (1,0%) τις μετεγχειρητικές ημέρες 5-7. Η θρομβοκυτταροπενία τις πρώτες 4 μετεγχειρητικές ημέρες ήταν προσωρινή, και μάλλον αναμενόμενη, σε όλους τους ασθενείς. Αριθμοί αιμοπεταλίων κάτω από 100 χιλιάδες/mm<sup>3</sup>

παρατηρήθηκαν σε 17 ασθενείς (15 ασθενείς τις πρώτες 4 μετεγχειρητικές ημέρες και 2 επιπλέον ασθενείς τις ημέρες 5-7). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του αντιπηκτικού (LMWH ή fondaparinux) και της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων (πάνω από 50% από την προεγχειρητική τιμή) τις πρώτες 4 μετεγχειρητικές ημέρες (Fisher's exact test, P value = 0.134) ή μεταξύ του αντιπηκτικού και της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων ( $\geq 50\%$ ) σε σύγκριση με την υψηλότερη προηγούμενη τιμή τις ημέρες 5-7 (P = 1.000, Fisher's exact test).

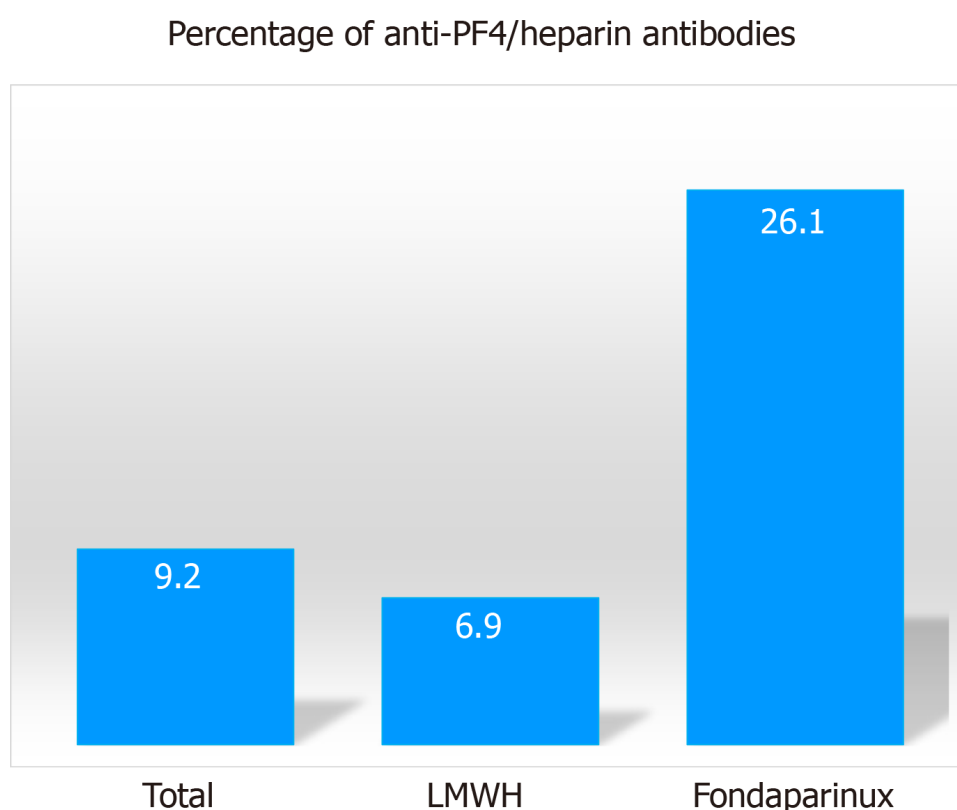
Η ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για τη σύγκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά παρουσίασε διακυμάνσεις. Μια απότομη πτώση του αριθμού τους παρατηρήθηκε ξεκινώντας από την 1η ημέρα, πλησιάζοντας το χαμηλότερο επίπεδο την 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα και στη συνέχεια μια σταθερή αύξηση ώσπου να φτάσουν σχεδόν σε προεγχειρητικές τιμές την 5η ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές του αριθμού των αιμοπεταλίων μεταξύ των δύο ομάδων αντιπηκτικών (LMWH ή fondaparinux) (Εικόνα 4).<sup>36</sup>



**Εικόνα 4.** Συγκριτική μετεγχειρητική διακύμανση των τιμών αιμοπεταλίων (χιλιάδες/mm<sup>3</sup>) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και fondaparinux, μετά από ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου (Βιβλιογραφική πηγή: Dailiana ZH, Stefanou N, Varitimids S, Rigopoulos N, Dimitroulias A, Karachalios T, Malizos KN, Kyriakou D, Kollia P. Factors predisposing to thrombosis after major joint arthroplasty. World J Orthop. 2020 Sep 18;11(9):400-410. doi: 10.5312/wjo.v11.i9.400. PMID: 32999860; PMCID: PMC7507077).

## Anti-PF4/heparin αντισώματα

Αντισώματα κατά του συμπλόκου PF4/ηπαρίνης αναπτύχθηκαν σε 18 από τους 196 ασθενείς (9,2%). Η επίπτωση τους ήταν 12/173 (6,9%) για την ομάδα χορήγησης LMWH και 6/23 (26,1%) για το fondaparinux (**Εικόνα 5**).<sup>36</sup> Υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τύπου του αντιπηκτικού (LMWH ή fondaparinux) και της εμφάνισης αντι-PF4/ηπαρίνης αντισωμάτων την 1η μετεγχειρητική εβδομάδα (Fisher's exact test, P value = 0.005). Η πιθανότητα εμφάνισης αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα ήταν περίπου 8,2% μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν fondaparinux από αυτούς που έλαβαν LMWH.



**Εικόνα 5.** Ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν αντισώματα έναντι του συμπλόκου PF-4/ηπαρίνης ανάλογα με τον φαρμακολογικό παράγοντα που τους χορηγήθηκε μετά από THA και TKA (P <0,05). (Βιβλιογραφική πηγή: Dailiana ZH, Stefanou N, Varitimids S, Rigopoulos N, Dimitroulias A, Karachalios T, Malizos KN, Kyriakou D, Kollia P. Factors predisposing to thrombosis after major joint arthroplasty. World J Orthop. 2020 Sep 18;11(9):400-410. doi: 10.5312/wjo.v11.i9.400. PMID: 32999860; PMCID: PMC7507077).

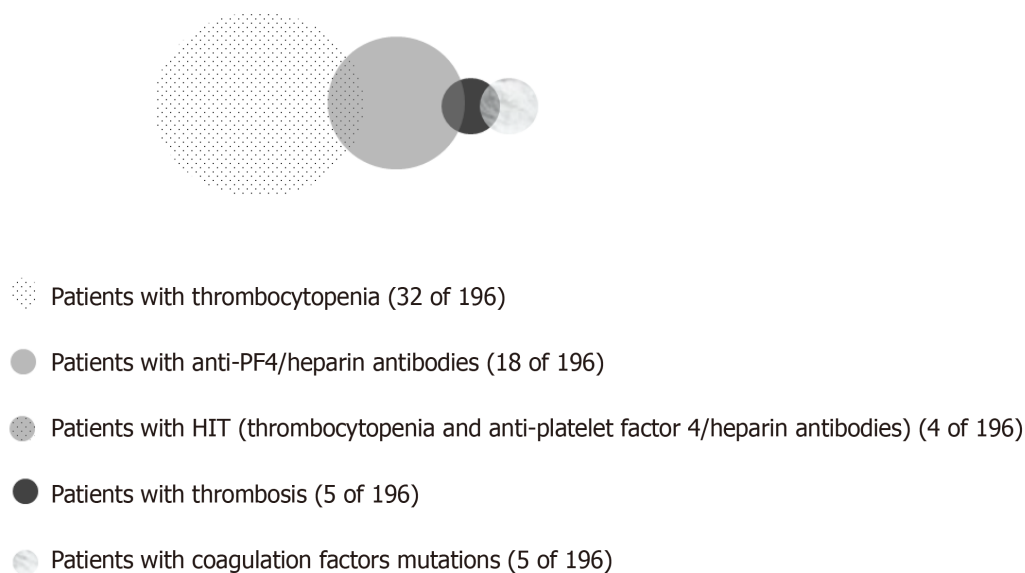
Υπήρξε κορύφωση στην εμφάνιση αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης την 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα (9/18 ασθενείς, 50,0%). Τρεις ασθενείς ανέπτυξαν αντι-



PF4/ηπαρίνη αντισώματα την 3η μετεγχειρητική ημέρα (16,6%), 3 την 20η μετεγχειρητική ημέρα (16,6%), 2 την 60<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα(11,1%) και 1 ασθενής στους 3 μήνες (5,5%).

### Θρομβοκυτταροπενία επαγόμενη από ηπαρίνες (HIT)

Η θρομβοκυτταροπενία που επάγεται από τις ηπαρίνες, γνωστή στη διεθνή βιβλιογραφία ως HIT, που ορίζεται ως πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων > 50% σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές (ή την υψηλότερη τιμή πριν από τη χορήγηση αντιπηκτικών) και παρουσία αντι-PF4/ηπαρίνης IgG αντισωμάτων (έντονα θετική ανοσοδοκιμασία, OD > 1), παρατηρήθηκε σε 4 από τους 196 ασθενείς (2,0%) (**Εικόνα 6**).<sup>36</sup>



**Εικόνα 6.** Διαγραμματική συσχέτιση της θρομβοκυτταροπενίας, της αντίχρεσης αντισωμάτων έναντι του συμπλόκου PF-4/ηπαρίνης, του συνδρόμου της επαγόμενης από ηπαρίνες θρομβοκυτταροπενίας, των γονιδιακών μεταλλάξεων των παραγόντων πήξης και της ανάπτυξης ΦΘΕΝ. (Βιβλιογραφική πηγή: Dailiana ZH, Stefanou N, Varitimids S, Rigopoulos N, Dimitroulias A, Karachalios T, Malizos KN, Kyriakou D, Kollia P. Factors predisposing to thrombosis after major joint arthroplasty. World J Orthop. 2020 Sep 18;11(9):400-410. doi: 10.5312/wjo.v11.i9.400. PMID: 32999860; PMCID: PMC7507077).

Δύο από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν το σύνδρομο την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα, ενώ οι άλλοι 2 ασθενείς το ανέπτυξαν μεταξύ της δεύτερης μετεγχειρητικής εβδομάδας και του 3ο μήνα. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική

συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων των μετεγχειρητικών ημερών 1-4 και των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν στις ημέρες 3 ή 7 ή τα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν σε οποιοδήποτε από τα στάδια εργαστηριακού ελέγχου αυτής της μελέτης (P = 1.000, Fisher's exact test). Επίσης, δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών των αιμοπεταλίων των ημερών 5-7 και των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν την ημέρα 7 (P = 1.000, Fisher's exact test), ή των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε οποιοδήποτε από τις δειγματοληψίες στα αναφερόμενα χρονικά διαστήματα (P = 0.212, Fisher's exact test). Τρεις από τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με HIT λάμβαναν LMWH ως αντιπηκτική αγωγή και ένας λάμβανε fondaparinux.

### **Ανίχνευση γονιδιακών μεταλλάξεων των παραγόντων πήξης**

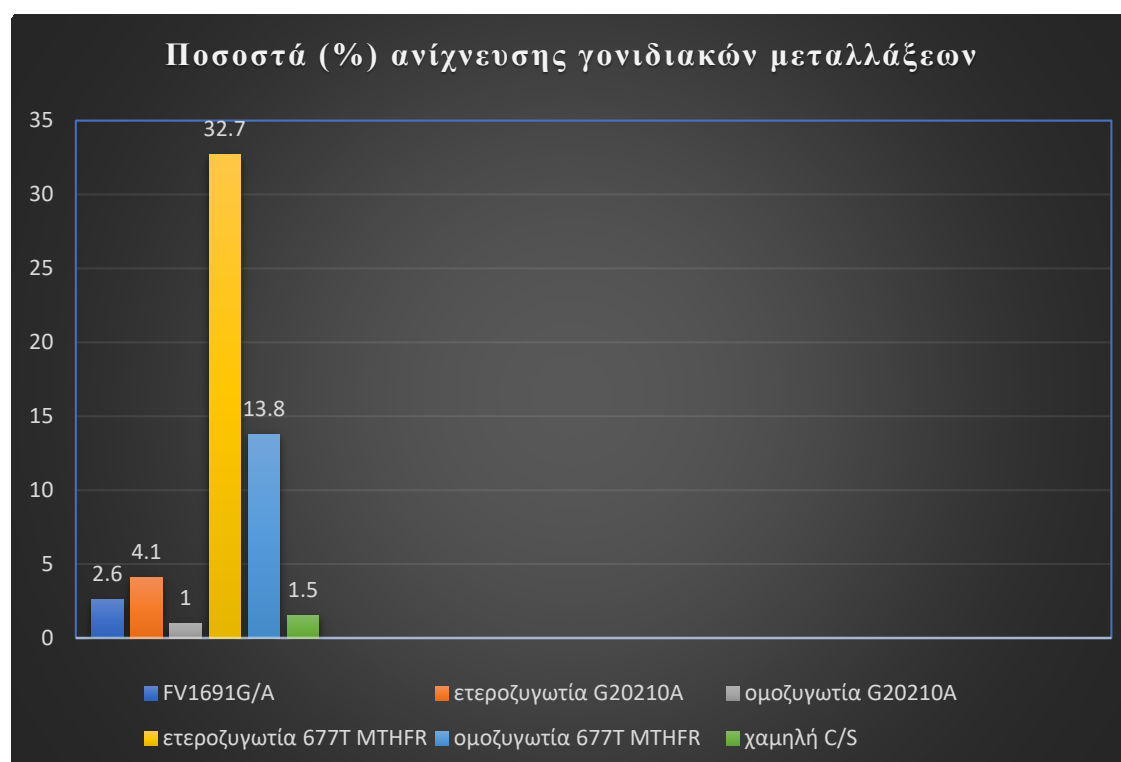
Η μετάλλαξη FV1691G/A (παράγοντας V Leiden) εντοπίστηκε σε 5 ασθενείς (2,6%), ενώ η ετεροζυγωτία και η ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης ανιχνεύθηκε σε 8 (4,1%) ασθενείς και 2 (1%) ασθενείς αντίστοιχα. Δύο ασθενείς (1,0%) ήταν ετεροζυγώτες τόσο για τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden όσο και για τη μετάλλαξη G20210A. Ο πολυμορφισμός 677T MTHFR ήταν παρών σχεδόν στο 50% των ασθενών (32,7% ετερόζυγοι/13,8% ομόζυγοι). Μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης C και/ή S βρέθηκαν σε 3 από τους 196 (1,5%) ασθενείς, ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης του παράγοντα von Willebrand, του αντιπηκτικού του λύκου και της αντιθρομβίνης III (**Εικόνα 7**).

### **Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος μετά από ΤΗΑ και ΤΚΑ**

Συμπτωματικά θρομβωτικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε 5 από τους 196 ασθενείς (δύο περιστατικά με DVT την 7η και 8η μετεγχειρητική ημέρα, δύο περιστατικά ΠΕ τη 2<sup>η</sup> και τη 14<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα και ένα περιστατικό με έμφραγμα του μυοκαρδίου την 5η μετεγχειρητική εβδομάδα), ενώ η υποψία εμφάνισης DVT σε 10 ασθενείς (μεταξύ 4ης και 56ης μετεγχειρητικής ημέρας) ή ΠΕ σε 2 ασθενείς (την 4<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα) δεν επιβεβαιώθηκαν με το triplex, το σπινθηρογράφημα αερισμού/αιμάτωσης ή την αξονική αρτηριογραφία πνευμονικών αγγείων.

Από τους 5 ασθενείς που ανέπτυξαν θρομβωτικές επιπλοκές, 2 είχαν αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης (αλλά όχι θρομβοκυτταροπενία) και 2 ασθενείς με DVT και/ή ΠΕ ήταν ετεροζυγώτες για τις μεταλλάξεις του παράγοντα II και του V

(**Εικόνα 6**). Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των θρομβωτικών επεισοδίων και του αριθμού των αιμοπεταλίων προεγχειρητικά ( $P = 1.000$ , Fisher's exact test), τις ημέρες 1-4 ( $P = 0.574$ , Fisher's exact test) ή τις ημέρες 5-7 ( $P = 1.000$ , Fisher's exact test). Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντική, υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των θρομβωτικών επεισοδίων και των αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης (που ανιχνεύονται σε όλες τις δειγματοληψίες) με  $P = 0.076$ , Fisher's exact test. Τέλος, η παρουσία HIT δεν συσχετίστηκε με κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο (Fisher's exact test,  $P = 1.000$ ).



**Εικόνα 7.** Ποσοστά ανίχνευσης γονιδιακών μεταλλάξεων των παραγόντων πήξης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

Τα θρομβωτικά επεισόδια συσχετίστηκαν σημαντικά με τις μεταλλάξεις του παράγοντα II (Fisher's exact test,  $P$  value = 0.043) και του παράγοντα V (Fisher's exact test,  $P$  value = 0.013). Για ασθενείς με μετάλλαξη του παράγοντα V, οι πιθανότητες για θρόμβωση ήταν 25,6% μεγαλύτερες από ότι σε ασθενείς χωρίς αυτή τη μετάλλαξη. Οι ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη του MTHFR δεν βρέθηκαν να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικά επεισόδια ( $P = 0,58$ ). Με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης φάνηκε ότι παρά τη συσχέτιση των μεταλλάξεων μόνο ο παράγοντας V είχε σημαντική επίδραση στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων ( $P = 0,022$ ).

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων λιπιδίων του ορού και της θρόμβωσης ( $P = 0,30$  για την χοληστερόλη και  $P = 0,31$  για τα τριγλυκερίδια). Τέλος, το φύλο δεν σχετίζεται με την εμφάνιση αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης ( $P = 0,39$ ) ή την ΦΘΕΝ ( $P = 0,11$ ).

## **Κεφάλαιο 4: Συζήτηση**

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι μια αξιοσημείωτη επιπλοκή μετά από ολικές αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου, ενώ σημαντική είναι η έρευνα που γίνεται σχετικά με τους φαρμακευτικούς αντιπηκτικούς παράγοντες και τα σχήματα χορήγησης τους μετεγχειρητικά. Τα ποσοστά ΦΘΕΝ μετά από αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις παραμένουν σε μεγάλο βαθμό σταθερά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, με ήπια μόνο μείωση της ΕΒΦΘ, αλλά όχι της ΠΕ.<sup>37</sup> Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε προοπτικά την επίδραση των παραγόντων της πήξης του αίματος και διάφορων φαρμακευτικών αντιθρομβωτικών παραγόντων στην ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα που υποβάλλονται σε πρωτοπαθή επέμβαση αντικατάστασης του ισχίου και του γόνατος. Φαίνεται συμπερασματικά πως ο προληπτικός γονιδιακός έλεγχος (screening test) για την αποσαφήνιση της πηκτικής προδιάθεσης του ασθενούς, αντί της παρακολούθησης των αιμοπεταλίων, είναι πιθανώς ο ασφαλέστερος τρόπος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου θρόμβωσης μετά από αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου. Επιπλέον, το fondaparinux μπορεί, παρά τα ευρήματα των πρώιμων μελετών, να προκαλέσει το σχηματισμό αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης ή HIT.

Η θρομβοκυτταροπενία είναι συχνή κατά την μετεγχειρητική περίοδο σε διάφορους τύπους μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων. Γενικά αναμενόμενη είναι η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός των πρώτων 4 ημερών από την επέμβαση και φυσιολογικά προκύπτει από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αιμοαραιώσης (αναντιστοιχία στην παραγωγή και κατανάλωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων) μαζί με την επιταχυνόμενη κατανάλωση αιμοπεταλίων που σχετίζεται με τη χειρουργική αιμόσταση.<sup>35</sup> Περίπου το 16% των ασθενών στην παρούσα μελέτη ανέπτυξαν θρομβοκυτταροπενία χωρίς όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον τύπο του αντιπηκτικού (LMWH ή fondaparinux), αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι αναφέρεται στη βιβλιογραφία.<sup>38, 39</sup> Οι φυσιολογικές τιμές τους παρόλα αυτά ανακτήθηκαν αυθόρμητα σε όλες τις περιπτώσεις. Η διακύμανση της επίπτωσης της θρομβοκυτταροπενίας σε διάφορες μελέτες υποθέτουμε ότι οφείλεται στην πιθανή απώλεια αίματος, τη χρήση ή μη παροχέτευσης στο τραύμα ως στρατηγική ρουτίνας, στην αδιάγνωστη ανεπάρκεια βιταμινών (B12, φολικό οξύ), στο υψηλό κατώφλι των αντανεκλαστικών μας στην απαίτηση μετάγγισης ανά ασθενή ή στην καταστροφή των αιμοπεταλίων που

σχετίζεται με τη χρήση φαρμάκων (αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα).

Οι ενζυμικές ανοσοδοκιμασίες για την ανίχνευση αντι-PF4/ηπαρίνης έχουν εξαιρετική αρνητική προγνωστική αξία (έως 99%) αλλά χαμηλή θετική προγνωστική αξία λόγω της ανίχνευσης κλινικά ασήμαντων αντισωμάτων.<sup>24,39</sup> Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης εμφανίζονται πριν από την πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων και συνεπώς αυτές οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι σημαντικές ως επιβεβαιωτική εργαστηριακή αξιολόγηση μετά την αρχική εκτίμηση της υψηλής πιθανότητας HIT από το σύστημα βαθμολόγησης 4T.<sup>40</sup> Στη σειρά μας με τη χρήση ανοσοπροσδιορισμού, διαπιστώθηκε ότι το 9,2% των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης, ποσοστό που επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλων σειρών για ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΚΑ ή ΤΗΑ (2%-35%).<sup>41</sup> Θα ήταν επίσης χρήσιμο να επισημάνουμε πως το μεγάλο εύρος τιμών ανίχνευσης στη βιβλιογραφία μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η θετική ή αρνητική προγνωστική αξία μιας δοκιμασίας εξαρτάται από την επίπτωση της κατάστασης που ανιχνεύουμε στον πληθυσμό που μελετάται.

Στην μελέτη μας δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων άμεσα μετεγχειρητικά και των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε όλα τα χρονικά ορόσημα των δειγματοληψιών αυτής της μελέτης. Επίσης, μόνο ένα μικρό ποσοστό (4/18) των ασθενών με αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης είχαν ταυτόχρονη μείωση των αιμοπεταλίων. Μιας και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από αντισώματα έναντι PF4/ηπαρίνης είναι μια δυναμική διαδικασία και τα αντισώματα που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια περιλαμβάνουν ένα υποσύνολο των αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης, η θρομβοπενία αποδεικνύεται πως δεν είναι παρούσα σε κάθε θετική για PF4 ανοσοδοκιμασία.<sup>42, 43</sup> Πρόκειται για επιβεβαίωση του «μοντέλου του παγόβουνου» (iceberg model), όπου μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που παράγουν αντισώματα αντι-PF4/ηπαρίνης θα εκδηλώσει ταυτόχρονα θρομβοκυτταροπενία και ένα ακόμη μικρότερο κλάσμα αυτών θα αναπτύξει ΦΘΕΝ.<sup>43</sup>

Ένα ενδιαφέρον εύρημα, σε συμφωνία με άλλες μελέτες, είναι η υψηλή συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντισωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν fondaparinux (26,1%), έναν θειϊκό πεντασακχαρίτη με εκλεκτική αναστολή του ενεργοποιημένου παράγοντα X, ενώ η επίπτωση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν LMWH ήταν 6,9%.<sup>44</sup> Επιπλέον, η πιθανότητα της εμφάνισης αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα ήταν περίπου 8,2% μεγαλύτερη σε

ασθενείς που λαμβάνουν fondaparinux σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν LMWH. Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι ο ορός αυτών των ασθενών πάντα περιέχει αντισώματα με ποικίλη συγγένεια δέσμευσης PF4 και συμπλόκων PF4/ηπαρίνης αλλά συνήθως ανίκανα να προάγουν αναλογικά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.<sup>25</sup>

Γενικά, η ηπαρίνη και τα παρόμοια με αυτή αντιπηκτικά φάρμακα διαφέρουν ως προς την προδιάθεσή για πυροδότηση HIT λόγω του ποικίλου δομικού μήκους των μονάδων του σακχαρίτη τους (UFH >>LMWH >> fondaparinux). Το fondaparinux έχει περίπου το ένα τρίτο του μήκους των LMWH, είναι πιο ομοιογενές ως συνθετικό αντιπηκτικό και επομένως χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ανοσογονικότητα και in vivo διασταυρούμενη αντιδραστικότητα. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος HIT με το fondaparinux θα πρέπει να είναι πολύ χαμηλότερος από αυτόν που παρατηρήθηκε με LMWH ή ίσως δεν θα υπήρχε καθόλου. Ένα μικρό ποσοστό (2,0%) των ασθενών της σειράς μας ανέπτυξε HIT (θρομβοπενία σε συνδυασμό με σχηματισμό αντισωμάτων-ισχυρά θετική ανοσοδοκιμασία, OD > 1), και όλοι απέφυγαν την εμφάνιση ΦΘΕΝ. Ένας από τους τέσσερις ασθενείς που ανέπτυξε HIT λάμβανε fondaparinux. Μετά την αρχική δημοσίευση μιας ανάλογης περίπτωσης το 2007, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έως τον Μάιο του 2013 ανέδειξε οκτώ δημοσιευμένες περιπτώσεις HIT που σχετίζονται με το fondaparinux και κατέληξε, όπως και εμείς, στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος HIT με τη χορήγησή του, αν και χαμηλός, είναι υπαρκτός. Όπως φαίνεται πρόκειται τελικά για ένα κλινικό σύνδρομο που σχετίζεται στενά με την αυτοάνοση επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοκυτταροπενία.<sup>24, 43</sup>

Δύο από τους πέντε ασθενείς μας που ανέπτυξαν ΦΘΕΝ είχαν θετικά αντισώματα anti-PF4/ηπαρίνης. Η συσχέτιση μεταξύ των θρομβωτικών επεισοδίων και των αντισωμάτων PF4/ηπαρίνης (P = 0.076, Fisher's exact test) ήταν οριακά μη στατιστικώς σημαντική. Σύμφωνα με τη μελέτη μας, ο σχηματισμός των αντισωμάτων θα μπορούσε να οδηγήσει σε θρόμβωση χωρίς συνοδή θρομβοκυτταροπενία, κάτι που τονίζεται στη βιβλιογραφία.<sup>41, 45, 46</sup> Μπορούμε επίσης να συμπεράνουμε ότι η πτώση των αιμοπεταλίων και η ΦΘΕΝ είναι δύο γεγονότα που συμβαίνουν με διαφορετική χρονική σειρά σε κάθε ασθενή. Σε μια αναδρομική μελέτη 408 ασθενών με HIT, φάνηκε ότι σε περίπου 60% των ασθενών παρατηρήθηκε ΦΘΕΝ είτε την ίδια ημέρα (26,3%) είτε τη μέρα πριν από τη θρομβοκυτταροπενία (33,5%).<sup>47</sup>

Δύο ασθενείς της παρούσας σειράς εμφάνισαν θρομβωτικές επιπλοκές που σχετίζονται σημαντικά με ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις του παράγοντα II και του

παράγοντα V Leiden. Ο παράγοντας V Leiden και η προθρομβίνη G20210A αποκάλυψαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ΕΒΦΘ ( $P = 0,013$  και  $P = 0,043$ , αντίστοιχα) και η πιθανότητα για θρόμβωση ήταν 25,6% μεγαλύτερη σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden. Αντίθετα, ο MTHFR C677T πολυμορφισμός, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματά μας, ακόμη και σε ομοζυγωτική κατάσταση δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΕΒΦΘ. Οι μεταλλάξεις του παράγοντα II, του παράγοντα V Leiden και του C677T MTHFR είναι οι πιο κοινές, ευρέως αναγνωρισμένες που προδιαθέτουν για θρομβωτικά φαινόμενα μετά από αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου, ειδικά στην Καυκάσια φυλή. Άτομα που είναι ομόζυγα για τον παράγοντα V Leiden εκτιμάται ότι έχουν 50 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης, ενώ οι ετεροζυγώτες 10.<sup>48</sup> Επιπλέον, η συνύπαρξη του παράγοντα V Leiden με το γονίδιο της προθρομβίνης G20210A σε ετεροζυγώτες πολλαπλασιάζει τον προβλεπόμενο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων από περίπου 4,0-5,0 σε 20,0.<sup>49</sup> Η επιλογή μιας ομάδας ασθενών με αυστηρά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη βοήθησε να εντοπίσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια την ενοχοποίηση του γενετικού υπόβαθρου στην εμφάνιση ΦΘΕΝ μετά από ΤΚΑ και ΤΗΑ. Εν κατακλείδι, ο εντοπισμός και ο χαρακτηρισμός του γενετικού κινδύνου θα πρέπει να βοηθούν στην ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών για διάφορους αιτιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν θρομβοφιλία μετά από μείζονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

Ο βασικός περιορισμός που παρουσιάζει η παρούσα μελέτη είναι το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών, μια συνθήκη που προσπαθήσαμε να εξομαλύνουμε επιλέγοντας αυστηρά κριτήρια ένταξης των ασθενών σε αυτή. Επίσης δεν χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά για δύο λόγους: α. δεν είχε εδραιωθεί η χορήγηση τους στην κλινική την περίοδο εκπόνησης της μελέτης, β. δεν συνδέονται με το σύνδρομο HIT όπως οι LMWH. Τέλος δεν αναλύθηκαν τα αποτελέσματα σε σχέση με την επιλογή των προθέσεων για ΤΗΑ και ΤΚΑ, παρότι δεν υπάρχει προφανής συσχέτιση των καταληκτικών γεγονότων της μελέτης με αυτές.



## **Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, αν και ο αριθμός των ασθενών στη σειρά μας ήταν σχετικά μικρός, τα αυστηρά κριτήρια επιλογής των δειγμάτων βελτιστοποίησαν τη διαδικασία εξαγωγής συμπερασμάτων και περιόρισαν τον αντίκτυπο της μεροληψίας (bias). Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι συμπτωματικές θρομβωτικές καταστάσεις δεν συσχετίζονται με θρομβοκυτταροπενία ή HIT και επίσης η παρακολούθηση των αιμοπεταλίων δεν αποκαλύπτει ασφαλώς περιπτώσεις σχηματισμού αντισωμάτων αντι-PF4/ηπαρίνης που μπορεί να συσχετίζονται με ΦΘΕΝ. Επιπλέον, τόσο οι LMWH όσο και το fondaparinux βρέθηκαν να είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό αντι-PF4/ηπαρίνης. Η συσχέτιση των θρομβωτικών γεγονότων με τον σχηματισμό αντι-PF4/ηπαρίνης οριακά δεν ανέδειξαν επαρκή στατιστική σημασία, ενώ οι μεταλλάξεις του παράγοντα II και V σχετίζονται σημαντικά με τη συμπτωματική θρόμβωση. Έτσι, η αξιολόγηση των μεταλλάξεων του παράγοντα II και του παράγοντα V προεγχειρητικά μπορεί να μειώσουν τα θρομβωτικά φαινόμενα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα αρθροπλαστική επέμβαση γόνατος και ισχίου. Οι προεγχειρητικές εξετάσεις θα πρέπει να βασίζονται στο βαθμό κλινικού οφέλους και στην αναλογία κόστος/όφελος και θα πρέπει επίσης να αξιολογείται στο μέλλον ο κίνδυνος ανά ασθενή ή η βέλτιστη φαρμακολογική προφύλαξη για ΦΘΕΝ και HIT μετά από εκλεκτικές μείζονες αρθροπλαστικές επεμβάσεις γόνατος και ισχίου.

## **Βιβλιογραφία**

- [1] **Bjørnarå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE.** Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Mar;88(3):386-91.
- [2] **Flevas DA, Megaloikonomos PD, Dimopoulos L. et al.** Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018 Apr 27;3(4):136-148.
- [3] **Sun G, Wu J, Wang Q. et al.** Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2019 Apr;34(4):789-800.e6.
- [4] **Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA. et al.** Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S.
- [5] **Oster G, Ollendorf DA, Vera-Llonch M. et al.** Economic consequences of venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother.* 2004 Mar;38(3):377-82.
- [6] **Bagot CN, Arya R.** Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol.* 2008 Oct;143(2):180-90.
- [7] **Santana DC, Emara AK, Orr MN. et al.** An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas).* 2020 Aug 19;56(9):416.
- [8] **Markovic-Denic L, Zivkovic K, Lesic A. et al.** Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study. *Int Orthop.* 2012 Jun;36(6):1299-305.
- [9] **Parvizi J, Huang R, Rezapoor M. et al.** Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9 Suppl):180-6.
- [10] **Zhang J, Chen Z, Zheng J. et al.** Risk factors for venous thromboembolism after total hip and total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015 Jun;135(6):759-72.

- [11] **Wåhlander K, Larson G, Lindahl TL. et al.** Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost.* 2002 Apr;87(4):580-5.
- [12] **Zhou X, Qian W, Li J. et al.** Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2013 Nov;132(5):531-6.
- [13] **Bertina RM, Koeleman BP, Koster T. et al.** Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994 May 5;369(6475):64-7.
- [14] **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH. et al.** A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
- [15] **Simone B, De Stefano V, Leoncini E. et al.** Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013 Aug;28(8):621-47.
- [16] **Franco RF, Reitsma PH.** Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001 Oct;109(4):369-84.
- [17] **Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH. et al.** Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17 Suppl 3:304-12.
- [18] American Academy of Orthopaedic Surgeons. "Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. Evidence-based guidelines and evidence report", [http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE\\_full\\_guideline.pdf](http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE_full_guideline.pdf)-date last accessed 11 April 2017.
- [19] **Badge HM, Churches T, Naylor JM. et al.** Non-compliance with clinical guidelines increases the risk of complications after primary total hip and knee joint replacement surgery. *PLoS One.* 2021 Nov 18;16(11):e0260146.
- [20] **Farfan M, Bautista M, Bonilla G. et al.** Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016 May; 141:163-70.

- [21] **Runner RP, Gottschalk MB, Staley CA. et al.** Utilization Patterns, Efficacy, and Complications of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies in Primary Hip and Knee Arthroplasty as Reported by American Board of Orthopedic Surgery Part II Candidates. *J Arthroplasty*. 2019 Apr;34(4):729-734.
- [22] **Mirkazemi C, Bereznicki LR, Peterson GM.** Comparing Australian orthopaedic surgeons' reported use of thromboprophylaxis following arthroplasty in 2012 and 2017. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Feb 8;20(1):57.
- [23] **Kim S, Ahn H, Shin SA. et al.** Trends of thromboprophylaxis and complications after major lower limb orthopaedic surgeries in Korea: National Health Insurance Claim Data. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:48-52.
- [24] **Greinacher A.** CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):252-61.
- [25] **Arepally GM.** Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2864-2872.
- [26] **Krauss ES, Cronin M, Dengler N. et al.** Lessons Learned: Using the Caprini Risk Assessment Model to Provide Safe and Efficacious Thromboprophylaxis Following Hip and Knee Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620961450.
- [27] **Baylis RA, Smith NL, Klarin D. et al.** Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circ Res*. 2021 Jun 11;128(12):1988-2002.
- [28] **Cote MP, Chen A, Jiang Y. et al.** Persistent Pulmonary Embolism Rates Following Total Knee Arthroplasty Even With Prophylactic Anticoagulants. *J Arthroplasty*. 2017 Dec;32(12):3833-3839.
- [29] **Grosso MJ, Neuwirth AL, Boddapati V. et al.** Decreasing Length of Hospital Stay and Postoperative Complications After Primary Total Hip Arthroplasty: A Decade Analysis From 2006 to 2016. *J Arthroplasty*. 2019 Mar;34(3):422-425.
- [30] **Chen Y, Wang J, Shi ZJ. et al.** Incidence, Outcomes and Risk Factors of Heparin-Induced Thrombocytopenia After Total Joint Arthroplasty: A National Inpatient Sample Database Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211042938.
- [31] **Benjamin S, Warwick D.** Venous thromboembolism after total knee replacement or total hip replacement: what can be learnt from root-cause analysis? *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Nov;98(8):538-542.

- [32] **Kellgren JH, Lawrence JS.** Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502 10.1136/ard.16.4.4941006995.
- [33] **Busse J, Gasteiger W, Tönnis D.** Eine neue Methode zur röntgenologischen Beurteilung eines Hüftgelenkes--Der Hüftwert [A new method for roentgenologic evaluation of the hip joint--the hip factor]. *Arch Orthop Unfallchir.* 1972;72(1):1-9. German.
- [34] **Warkentin TE.** Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016 Oct 28;116(5):813-822.
- [35] **Skeith L, Baumann Kreuziger L, Crowther MA. et al.** A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020 Feb 25;4(4):776-783.
- [36] **Dailiana ZH, Stefanou N, Varitimids S. et al.** Factors predisposing to thrombosis after major joint arthroplasty. *World J Orthop.* 2020 Sep 18;11(9):400-410.
- [37] **Warren JA, Sundaram K, Anis HK. et al.** Have Venous Thromboembolism Rates Decreased in Total Hip and Knee Arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2020 Jan;35(1):259-264.
- [38] **Haughton B, Haughton J, George Norman J. et al.** Routine monitoring for heparin-induced thrombocytopenia following lower limb arthroplasty: Is it necessary? A prospective study in a UK district general hospital. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019 May;105(3):497-501.
- [39] **Craik JD, Cobb AG.** Heparin-induced thrombocytopenia following hip and knee arthroplasty. *Br J Haematol.* 2013 Apr;161(2):255-61.
- [40] **Lo GK, Juhl D, Warkentin TE. et al.** Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):759-65.
- [41] **Motokawa S, Torigoshi T, Maeda Y. et al.** IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Jan 24;12:22.
- [42] **Newman PM, Chong BH.** Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood.* 2000 Jul 1;96(1):182-7.
- [43] **Warkentin TE.** Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2019 May;41 Suppl 1:15-25.

- [44] **Izumi M, Sakai T, Shirakawa A. et al.** Reduced induction of anti-PF4/heparin antibody in RA patients after total knee arthroplasty. *Arthritis Res Ther.* 2016 Aug 25;18(1):191.
- [45] **Bream-Rouwenhorst HR, Hobbs RA.** Heparin-dependent antibodies and thrombosis without heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2008 Nov;28(11):1401-7.
- [46] **Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE.** Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017 Nov;15(11):2099-2114.
- [47] **Greinacher A, Farner B, Kroll H. et al.** Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005 Jul;94(1):132-5.
- [48] **González-Porras JR, García-Sanz R, Alberca I. et al.** Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006 Jan;17(1):23-8.
- [49] **Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M. et al.** Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):809-16.