



Școala doctorală de Medicină

Domeniul de doctorat: Medicină

TEZĂ DE DOCTORAT

Complicațiile postoperatorii ale protezelor de șold și genunchi

Rezumat

Doctorand:
Bogdan-Axente Bocea

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. Romeo-Gabriel Mihăilă



Introducere.....	7
Şold.....	7
Genunchi.....	7
Motivația alegerii temei.....	8
Partea 1 - Stadiul actual al cunoașterii.....	9
1.Considerații generale despre artroplastia totală de genunchi și şold.....	9
1.1. Generalități și date epidemiologice ale artroplastiei de şold și genunchi.....	9
1.2. Anatomia şoldului și genunchiului.....	11
1.2.1. Anatomia şoldului.....	11
1.2.1.1.1. Centura pelviană.....	11
1.2.1.1.2. Scheletul membrului inferior liber.....	12
1.2.1.1.3. Articulația şoldului	13
1.2.1.1.4. Biomecanica articulației coxo-femorale.....	13
1.2.1.1.5. Mușchii necesari mișcărilor articulației coxo-femorale.....	14
1.2.1.1.6. Vascularizația articulației şoldului.....	14
1.2.2. Anatomia genunchiului.....	15
1.2.2.1. Componente osoase.....	15
1.2.2.2. Componente cartilajinoase.....	15
1.2.2.3. Mijloace de unire.....	16
1.2.2.4. Ligamentele genunchiului.....	16
1.2.2.5. Biomecanica articulară.....	20
1.2.2.6. Vascularizația femurului proximal și a genunchiului.....	21
1.3. Artroplastia de şold efectuată după fracturile femurului proximal.....	23

2.Considerații generale despre complicațiile artroplastilor totale de genunchi și șold.....	25
2.1. Tromboza venoasă profundă.....	26
2.1.1. Patogeneza trombozei venoase profunde.....	26
2.1.2. Profilaxia trombozei venoase profunde.....	27
2.1.3. Diagnosticul trombozei venoase profunde.....	28
2.2. Infecțiile periprotetice.....	31
3.Considerații generale privind screening-ul preoperator.....	35
3.1. Generalități.....	35
3.2. Aspecte privind parametrii de laborator.....	37
3.2.1. Viteza de sedimentare a hematiilor.....	39
3.2.2. Proteina C Reactivă.....	40
3.2.3. Fibrinogen.....	40
3.2.4. Alți biomarkeri.....	41
3.2.5. Stadiul actual legat de markerii inflamatori în corelație cu artroplastile totale de șold și genunchi.....	42
4.Considerații generale privind prevenția infecțiilor periprotetice.....	45
4.1. Generalități.....	45
4.2. Infecția de tract urinar.....	45
4.3. Infecția cu Staphylococcus aureus.....	47
4.4. Administrarea de antibiotice profilactice preoperatorii.....	49
5.Considerații generale privind tratamentul infecțiilor protetice	50
6.Considerații generale privind folosirea acidului tranexamic.....	51
Partea 2 - Contribuția personală.....	53
1. Obiectivele principale și secundare ale tezei.....	53
2. Metodologia generală a cercetării. Considerații etice.....	54
3. Analiza statistică.....	55

Studiul I – Modificarea probelor inflamatorii după artroplastie totală de șold și genunchi.....	56
1.1. Ipoteză de lucru.....	56
1.2. Scop și obiective.....	57
1.3. Materiale și metode.....	58
1.4. Rezultate.....	60
1.4.1. Rezultate obținute pe un lot de pacienți fără infecții.....	60
1.4.2. Rezultate obținute pe un lot de pacienți cu infecții periprotetice.....	67
1.4.3. Prezentare de caz.....	72
1.5. Discuții.....	78
1.6. Concluzii.....	80
Studiul II – Importanța screening-ului preoperator a infecțiilor asimptomatice urinare și faringiene.....	81
2.1. Introducere.....	81
2.2. Scop și obiective.....	83
2.3. Materiale și metode.....	84
2.4. Rezultate.....	85
2.4.1. După vârstă.....	85
2.4.2. După sex.....	85
2.4.3. Mediul de proveniență.....	86
2.4.4. Prezența sau absența infecțiilor preoperatorii.....	86
2.4.5. Agentul patogen implicat.....	86
2.4.6. După examinarea care a detectat agentul patogen implicat.....	87
2.4.7. Prezența bacteriilor multirezistente.....	88
2.4.8. Împărțirea agenților patogeni detectați multirezistenți.....	89
2.4.9. Răspunsul la tratament al pacienților detectați cu infecții preoperator.....	89
2.4.10. Pacienții care au prezentat infecții preoperatorii asimptomatice au fost împărțiți pe sexe.....	90

2.4.11. Împărțirea pacienților pe sexe în funcție de examinarea care a determinat rezultatul pozitiv.....	93
2.5. Discuții.....	95
2.6. Concluzii.....	97
Studiul III – Riscul de tromboză venoasă profundă în funcție de doza de Acid Tranexamic administrat.....	98
3.1. Introducere.....	98
3.2. Scop și obiective.....	99
3.3. Materiale și metode.....	100
3.4. Rezultate.....	102
3.4.1. Distribuția pe gen.....	102
3.4.2. Distribuția în funcție de vârstă.....	102
3.4.3. Distribuția în funcție de mediul de proveniență.....	103
3.4.4. Distribuția în funcție de tipul de proteză.....	104
3.4.5. Distribuția în funcție de valoarea hemoglobinei la internare.....	104
3.4.6. Evoluția hemoglobinei pacienților în prima zi postoperator și ziua a cincea postoperator.....	105
3.4.7. Valoarea hemoglobinei în funcție de numărul dozelor de acid tranexamic administrate.....	106
3.4.8. Distribuția în funcție de numărul de doze de acid tranexamic administrate.....	108
3.4.9. Distribuția în funcție de numărul dozelor de acid tranexamic administrate și necesarul transfuzional.....	109
Ecografia Doppler.....	110
Complicații.....	110
3.5. Discuții.....	111
3.6. Concluzii.....	114
CONCLUZII GENERALE.....	115
Contribuții personale și elemente de originalitate ale tezei.....	119

BIBLIOGRAFIE.....	120
Listă abrevieri.....	127
Listă publicații.....	128



ȘOLD

Artroplastia șoldului a suferit modificări numeroase, progresia acestora fiind ghidată atât de progresul tehnico-științific, cât și de nivelul de experiență în chirurgia ortopedică. Prin această procedură se obține o articulație nouă, care, deși nu se ridică la nivelul celei fiziologice, prezintă totuși o funcție relativ bună. În prezent, artroplastia totală de șold este considerată a fi cel mai folosit procedeu de reconstrucție a șoldului adult, reprezentând un tratament de calitate pentru o multitudine de afecțiuni, printre care se numără coxartroza (inclusiv posttraumatică) rămânând cea mai comună indicație. Artroplastia de șold prezintă avantaje cu atât mai sigure, cu cât indicațiile intervenției au fost realizate mai rațional, cu ajutorul unor obiective generale și locale. Pentru a realiza o astfel de intervenție este necesară punerea în balanță a riscurilor și a beneficiilor intervenției astfel încât beneficiile să primeze cert, pentru pacienții de peste 60 de ani, care nu exercită un nivel ridicat de activitate, efectele înlocuirii articulației de șold au devenit remarcabile și durabile. Pentru marea majoritate, artroplastia rămâne singura opțiune intervențională, rata reviziilor ajungând aproape nulă, din cauza căreia indicațiile pentru endoprotezare sunt majore. Nivelul de activitate fiind mai ridicat la pacienții cu vârsta între 40 și 60 ani, iar implantul nu poate supraviețui cât longevitatea șoldului protezat, riscul unei revizii protetice se menține crescut [1].

GENUNCHI

Patologiile și traumatismele scheletului osos uman sunt responsabile de scăderea calității vieții populației, iar pentru o parte din pacienți, singura soluție de eliminare a durerii și de redare a funcțiilor organului afectat este intervenția chirurgicală de protezare. Pe plan mondial în domeniile proteticii sunt elaborate studii teoretice și experimentale pentru proiectarea și realizarea de implanturi. În funcție de patologia degenerativă a articulației, aceasta este înlocuită parțial sau total cu o endoproteză [2]. Artroplastia parțială presupune înlocuirea unui singur condil și a meniscului acestuia, cu o proteză unicompartimentală de genunchi. Artroplastia totală presupune înlocuirea ambilor condili ai articulației și meniscurile cu componentele din materiale metalice și din plastic ale unei proteze totale.

Motivația alegerii temei

Considerate intervenții chirurgicale emblematică pentru medicina modernă, artroplastia de șold și de genunchi sunt considerate în prezent intervenții sigure și eficiente ce oferă pacienților reintegrarea completă în activitățile zilnice. Conform analizei realizate de OECD Publishing, numărul acestor proceduri chirurgicale a cunoscut o creștere aproape dublă a numărului de intervenții în perioada 2000 respectiv 2015 la nivel mondial, date culese atât din spitalele de stat cât și din cele private.

Din dorința de a oferi pacienților un serviciu medical performant, atenția mai multor centre medicale s-a îndreptat spre prevenirea complicațiilor ce sunt asociate acestor proceduri ortopedice.

Una dintre complicațiile de temut, care poate apărea după intervenția chirurgicală de endoprotezare este infecția periprotetică, aceasta având potențial de a fi o complicație amenințătoare de viață pentru pacient și de asemenea reprezintă o provocare pentru medic, fiind dificil atât de diagnosticat cât și de tratat. Totuși cu cât diagnosticul este mai precoce cu atât șansele ca tratamentul să aibă rezultate bune sunt mai mari.

Astfel unul din obiectivele acestei lucrări este de a monitoriza post-operator variația proteinei C reactive, fibrinogenului respectiv a vitezei de sedimentare a hematiilor în vederea obținerii unor informații suplimentare care pot aduce un beneficiu pacientului în diagnosticarea precoce a complicațiilor infecțioase și tratamentul acestora inclusiv influența costurilor de spitalizare.

Alt scop este analiza infecțiilor asimptomatice preoperatorii și demonstrarea unei legături între acestea și posibilitatea reducerii infecțiilor periprotetice.

Riscul de hemoragie și producere a hematoamelor este prezent și în cazul intervenției de reconstrucție a șoldului. Complicațiile vasculare sunt printre cele mai des întâlnite, atât la pacientul cu diverse comorbidități, ce necesită administrarea de anticoagulate cât și la pacienții fără antecedente patologice semnificative.

Tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară (EP) apar în 0,6-3,0 % din cazuri ca urmare a artroplastiei totale a șoldului și artroplastiei totale a genunchiului.

Analizăm eficacitatea acidului tranexamic dependentă de doză la pacienții care au fost supuși intervenției de artroplastie a șoldului și a genunchiului și dacă riscul de TVP este mai mare în funcție de doză.



1. Considerații generale despre artroplastia totală de genunchi și șold

1.1. Generalități și date epidemiologice ale artroplastiei de șold și genunchi

Artroplastia totală a șoldului și a genunchiului a fost realizată pe scară largă încă din anii '70. În 2009, peste un milion de artroplastii totale de șold și de genunchi au fost efectuate în Statele Unite [3]. Deoarece aceste proceduri sunt electivă și costisitoare (au fost plătite aproximativ 3,2 miliarde de dolari în 2000 pentru înlocuirea articulației șoldului și genunchiului) și deoarece se așteaptă ca prevalența artritei să crească substanțial pe măsură ce populația îmbătrânește, este probabil ca aceste proceduri să fie supuse unui control și observații crescute [4].

Între 1996-1998 și 2004-2006, în Statele Unite ale Americii, numărul persoanelor care au raportat o boală musculo-scheletală a crescut cu aproximativ 14 milioane, de la cele 76 de milioane raportate în 1996. Dintre principalele subgrupuri de boli musculo-scheletale, artroza și durerile articulare au cea mai mare apariție, reflectând îmbătrânirea populației [5].

În 2007, Kurtz et al, au realizat studii statistice, pe baza unui istoric național din 1990 până în 2003, privind numărul înlocuirilor totale de șold și a revizuirilor acestora, care vor fi efectuate între anii 2005 și 2030. În anul 2003, au fost realizate 202.500 artroplastii totale de șold și 36.000 de revizuri ale intervenției. Potrivit studiului, se estimează o creștere a cererii artroplastiei totale de șold cu 174%, de la 208.600 realizate în 2005 la 572.000 în anul 2030, și de la 40.800 de revizuri realizate în 2005 la 96.700 în 2030 [6].

De-a lungul timpului, s-a constatat o prevalență crescută a apariției osteoartritei la nivelul șoldului, genunchiului și mâinii, la genul feminin comparativ cu genul masculin. Cu toate acestea, încă nu sunt clare motivele pentru care sunt mai afectate femeile, dar se consideră o predominantă a diverselor forme de displazie congenitală de șold la acest gen și un risc crescut datorat modificărilor legate de producția endogenă de estrogeni și de instalarea menopauzei [7].

În prezent, nu există nicio modalitate de prevenție totală a coxartrozei primare. Tratamentul include ameliorarea simptomelor și constă într-o combinație dintre educația pacientului, kinetoterapie, controlul greutateii, utilizarea de medicamente și în cele din urmă, înlocuirea totală a articulației șoldului [8].

În ceea ce privește osteoartroza secundară, cele mai frecvente afecțiuni care pot duce la apariția acestei patologii sunt: osteonecroza capului femural, artritele inflamatorii, hemoglobinopatiile, diferite tulburări metabolice, osteoporoza și malformațiile congenitale ale șoldului [9].

Cauza principală în declanșarea gonartrozei, ca și în alte forme de artroză, o constituie ruperea echilibrului funcțional dintre presiunea mecanică exercitată asupra cartilajului articular și capacitățile biologice ale cartilajului, determinând degenerarea și distrugerea lui cu timpul [10]. Patru

componente ale articulației sinoviale participă la această patologie. Acestea sunt: meniscul (majoritatea articulațiilor sinoviale), cartilajul articular, osul subcondral și membrana sinovială. În articulația sănătoasă, aceste componente oferă sprijin articulației. Meniscul oferă mai multe funcții, inclusiv portanța și absorbția de șoc în articulația genunchiului. Cartilajul articular oferă o suprafață pentru mișcarea articulației sinoviale. Este împărțit în zone profunde, medii și superficiale, caracterizate prin diferențe în compoziția matricei și orientarea celulară. Osul subcondral oferă suport articulației și este compus din colagen mineralizat de tip I. Membrana sinovială (sinoviu) produce lichidul sinovial; acest fluid, care este compus din lubrifiant și acid hialuronic, lubrifică articulația și hrănește cartilajul articular [11].

Degradarea cartilajului articular la nivelul genunchiului prin uzură progresivă reprezintă o cauză frecventă de deformare a articulației cu repercusiuni semnificative asupra calității vieții pacienților. Deși managementul acesteia prevede o modalitate de tratament conservativă, în funcție de gradul afectării, rezultate deosebite au fost înregistrate în urma introducerii artroplastiei totale de genunchi ca opțiune terapeutică.

Artroplastia totală de genunchi este considerată o intervenție sigură și eficientă, având o incidență raportată în România de 8,8 intervenții la 100.000 de persoane în anul 2011, date colectate de Steven M. Kurtz și colaboratorii săi [6]. Complicațiile severe asociate acestei intervenții chirurgicale sunt raportate de Academia Americană a Chirurgilor Ortopedi ca având o rată de apariție la 2% din cazuri. Cele mai des întâlnite complicații sunt riscul de sângerare, infecțiile descrise în literatură (între 1% și 10%), tromboembolismul pulmonar și tromboza venoasă.

1.2. Artroplastia de șold efectuată după fracturile femurului proximal

Fractura femurului proximal reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii traumatice întâlnite la pacienții vârstnici, fiind asociată cu o rată crescută de mortalitate și morbiditate. Conform datelor epidemiologice, în anul 1990 numărul de fracturi de șold la nivel global era estimat la 1.66 milioane, iar predicția este ca până în anul 2050 numărul anual de cazuri noi să ajungă la 6.26 de milioane. Incidența pe sexe a acestei fracturi este de 2-3 ori mai mare la sexul feminin față de cel masculin. Aceasta poate să apară și la persoanele tinere printr-un traumatism puternic, de intensitate mare, însă în peste 90% din cazuri apare la persoanele peste 50 de ani și este produsă de un traumatism minor, fenomen explicat prin deteriorarea țesutului osos odată cu înaintarea în vârstă, mai exact scăderea durității și elasticității acestuia.

Fracturile de la nivelul femurului proximal se împart în trei categorii în funcție de poziția lor anatomică: fracturi ale colului femural, fracturi intertrohanteriene și fracturi trohanteriene, fiecare dintre acestea necesitând tratament specific și având posibile complicații diferite.

Fracturile colului femural sunt localizate între capul femural și regiunea intertrohanteriană și sunt împărțite la rândul lor în două categorii cu opțiuni diferite de tratament chirurgical: fracturi ale colului femural la pacienții tineri și fracturi ale colului femural la pacienții vârstnici, pentru aceștia din urmă tratamentul de elecție fiind artroplastia de șold.

2. Considerații generale despre complicațiile artroplastiiilor totale de genunchi și șold

Cele mai întâlnite complicații post-operatorii sunt:

Dislocarea protezei de șold este una dintre principalele motive pentru revizuirea intervenție chirurgicale. Este definită ca și pierderea completă a contactului dintre cele două componente ale articulației artificiale. 70% dintre dislocări se produc în prima lună de la operație. Rata de dislocare este mai mare în cazul artoplastiilor efectuate după fracturile femurului proximal decât după alte patologii ale osului. În plus acestea apar cu o frecvență mai mare la pacienții vârstnici, la sexul feminin și la cei care au mai avut în antecedente o astfel de operație [20].

Fracturile periprotetice intraoperatorii sunt complicații provocatoare care pot afecta stabilitatea implantului și supraviețuirea. Utilizarea pe scară largă a cupelor acetabulare fără ciment ar putea duce la un număr mai mare de fracturi decât este detectabil clinic. În cazul protezării necimentate din cauza principiului de montare prin presare a componentelor, fapt ce determină ca osul să devină mai vulnerabil, fracturile sunt mai des întâlnite. Mai multe caracteristici ale pacientului sunt asociate cu un risc crescut de fracturi periprotetice. Sexul feminin și vârsta crescută sunt factori de risc independenți și nemodificabili. Osteoporoza și calitatea proastă a oaselor conduc de asemenea la un risc crescut de fractură [21].

Infecțiile asociate artoplastiilor de șold se împart în două categorii principale: infecții precoce - apar în primele trei luni de la operație și infecții tardive - apar după mai mult de trei luni. Riscul de dezvoltare al unei infecții rămâne în pofida vindecării leziunilor, însă nu este la fel de mare, existând posibilitatea de contaminare a protezei chiar și după mai mulți ani de la intervenție prin răspândirea pe cale hematogenă a infecțiilor bacteriene de la nivelul diferitelor organe. Infecțiile pot fi superficiale, atunci când interesează doar părțile moi, acestea putând fi tratate doar cu antibioterapie sau profunde, când cuprind și camera protezei, fapt ce denotă gravitate și ce necesită o nouă intervenție chirurgicală de îndepărtare a componentelor infectate. Pacienții care suferă de obezitate, diabet zaharat, anemie sau boli inflamatorii prezintă un risc mai mare [22].

Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară sunt complicații severe care pot apărea după artroplastia totală de șold. Intervenția chirurgicală propriu-zisă și imobilizarea prelungită la pat contribuie la formarea trombilor alături de o serie de factori predispozanți printre care se numără vârsta peste 60 de ani, insuficiența venoasă, obezitatea, hiperlipidemia, tratamentul cu contraceptive orale și factori genetici. În cazul pacienților care urmează să fie supuși unei intervenții de protezare a șoldului este recomandată tromboprofilaxia de rutină cu aspirină, warfarină și heparine cu greutate moleculară mică [23].

Slăbirea aseptică a endoprotezei este una dintre cele mai grave complicații tardive. Aceasta reprezintă migrarea progresivă a implantului în timp, în absența unei infecții. Slăbirea aseptică se asociază frecvent cu osteoliză și necesită o intervenție chirurgicală de revizie care presupune înlocuirea elementelor slăbite [24].

2.1. Tromboza venoasă profundă

În ciuda profilaxiei, tromboza venoasă profundă reprezintă o complicație gravă asociată acestei intervenții, iar migrarea trombilor în circulația sistemică și constituirea trombembolismului pulmonar rămân în continuare complicații frecvente. Datele publicate în anul 2004 de Colegiul American al Cardiologilor reflectă o incidență a trombembolismului pulmonar ce variază între 0,9 respectiv 28% asociat artroplastiei de șold, respectiv o incidență de 1,5% și 10% pentru artroplastia de genunchi. Intervenția chirurgicală și imobilizarea pentru o perioadă prelungită reprezintă factori favorizanți ai dezvoltării de trombi în venele profunde. Mai mult decât atât, este descrisă și în literatură o incidență de 1,9% de apariție a infarctului miocardic acut după artroplastia totală de șold.

Riscul de apariție a trombembolismului pulmonar rămâne asociat intervențiilor ortopedice în pofida profilaxiei. Artroplastia totală de genunchi este considerată un factor major în mecanismul fiziopatologic de dezvoltare a trombilor. Rata de apariție a trombozelor venoase profunde raportată în literatură la 90 de zile după intervenție este mai mică de 4 %.

Diagnosticul și managementul complicațiilor trombembolice secundare artroplastiilor totale de șold și genunchi rămân o problemă. Niciun agent terapeutic sau combinație de terapii nu scade rata de apariție a trombozei venoase profunde la 0%.

De-a lungul timpului s-au efectuat diferite studii care au avut ca prim subiect utilizarea unor parametri biologici pentru determinarea precoce a complicațiilor din artroplastiile totale de șold sau de genunchi.

2.2. Infecțiile periprotetice

Infecția reprezintă una dintre complicațiile preoperatorii precoce când aceasta este limitată la țesuturile moi sau poate prezenta o evoluție mai lentă când aceasta cuprinde și componente ale endoprotezei. Rata infecției profunde descrisă în literatură este cuprinsă între 1% și 10%, aceasta fiind influențată de o serie de măsuri profilactice precum antibioterapia preoperatorie, irigarea suprafețelor osoase cu soluție salină după osteotomie și fixarea protezelor.

Numărul artroplastiilor totale este în continuă creștere și odată cu acesta crește și numărul complicațiilor septice. Totodată, profilul rezistenței bacteriene la antibiotic este în schimbare, motiv pentru care este importantă prevenirea și tratamentul precoce al infecțiilor. Pentru stabilirea atitudinii terapeutice este important diagnosticul cât mai rapid, astfel încât în primele 4 săptămâni se poate urma o abordare conservatoare deoarece microorganismele nu sunt încă organizate în biofilme, pe când un diagnostic tardiv, după mai mult de 4 săptămâni poate impune necesitatea îndepărtării protezei din cauza producției de biofilm microbial rezistent la antibioterapie și la mecanismele de apărare ale gazdei.

Infecțiile periprotetice sunt o patologie care pune în pericol viața pacientului (responsabile pentru 15% din cauzele care determină eșecul unei artroplastii de șold). În același timp, sunt o patologie rară, fiind întâlnite doar în 1-2% din cazurile de artroplastie. Acest tip de patologie poate fi tratat conservator sau agresiv, în funcție de gradul de afectare a țesuturilor și de starea pacientului. Se poate încerca o terapie antibiotică țintită, însoțită de irigații și debridarea țesuturilor afectate, însă

șansele de reușită sunt relativ mici (acest tip de tratament dă rezultate în cazul în care infecția nu a afectat decât zone mici de țesut). În cazurile grave, se poate opta pentru o revizie într-un timp sau în doi timpi, folosindu-ne de ciment acrilic încărcat cu antibiotic sau la operația Girdlestone, care este destul de mutilantă, pacientul pierzându-și funcția membrului operat [59].

În momentul de față, standardul de aur în cazul unei infecții a unei proteze este de a realiza o revizie în doi timpi, primul pas fiind de a debrida și de a elimina țesuturile moarte sau afectate de agentul patogen și de introducere în cavitatea rămasă a unui ciment încărcat cu antibiotic, care va realiza o descărcare foarte importantă de substanță activă (ceea ce nu poate fi realizat i.v.). În plus, acest *spacer* din antibiotic nu permite retracții musculare atât de însemnate și oferă o oarecare păstrare a funcției membrului afectat. *Spacerul* cu antibiotic poate fi realizat chiar în sala de operație din ciment încărcat cu antibiotic sau poate fi adus de la un producător, prefabricat, având o formă asemănătoare cu proteza folosită anterior [60]. După o perioadă de timp, după ce există siguranța unei zone fără infecție, se continuă cu timpul al doilea, când este realizată revizia propriu-zisă. În literatura din SUA, rata de succes a reviziei în două stadii este de 85-95%, însă trebuie să luăm în calcul un aspect foarte important. Atât Leung et al., cât și Touloson et al. au raportat o rată de 24%, respectiv de 25,8% a deceselor în cadrul evaluării pacienților care au suferit o revizie în doi timpi la doi ani de la operație, iar Berend et al. au raportat o rată de deces de 45% la o medie de 4,7 ani după operație. Astfel, deși eradicarea infecției și refacerea segmentului sunt deziderate de bază, trebuie luat în calcul și pacientul, și capacitatea sa de a rezista la o astfel de operație consumatoare de resurse [61], [62], [63].

Ideea de a introduce antibiotic în cimentul folosit pentru proteze și apoi în *spacerul* folosit în revizia infecțiilor periprotetice a apărut în 1970 (Bucholtz și Engelbrecht). De atunci, s-au realizat foarte multe studii pe această temă și s-a observat că în proporție de 90% infecțiile sunt eradicate, astfel încât acesta a devenit standardul de aur. Din păcate, revizia în două etape este asociată cu o creștere a morbidității, astfel încât sunt necesare o cântărire corectă a tuturor factorilor și înțelegerea pacientului și a patologiei sale asociate [64].

Atunci când discutăm despre o infecție periprotetică, diagnosticul rapid este cheia pentru a institui un tratament corect. Există unele semne de certitudine: unul dintre cele mai clare este prezența unui traiect de fistulizare care să comunice cu camera protezei; un alt criteriu clar este izolarea unei bacterii din cel puțin două țesuturi sau lichide distincte, recoltate de la nivelul articulației afectate. Pe lângă semnele de certitudine există analize care, dacă apar în asociere, pot să atragă atenția asupra unei infecții. Este vorba despre creșterea numărului de leucocite într-un fragment recoltat sau prezența a mai mult de 5 leucocite pe câmpul microscopic, izolarea unei bacterii de la nivelul unei zone afectate, o valoare a PCR crescută sau o creștere a VSH, precum și dominanța neutrofilelor în fragmentul aspirat și prezența puroiului în articulație [65].

3. Considerații generale privind screening-ul preoperator

3.1. Generalități

Îmbunătățirile semnificative au redus rata infecției articulare periprotetice în ultimele decenii, dar cu toate acestea infecția articulară periprotetică rămâne în continuare principala cauză a revizuirii

după artroplastia totală a genunchiului și șoldului. Chiar dacă unii factori de risc precum caracteristicile demografice sunt rareori diferite, permit așteptări mai precise în ceea ce privește riscurile individuale ale infecției articulare periprotetice și, astfel, sunt de ajutor pentru luarea deciziilor preoperatorii. Alții care cresc riscul infecției articulare periprotetice, dar sunt potențial modificabili ar trebui optimizați înainte de artroplastia electivă. Odată cu creșterea numărului de artroplastii efectuate în fiecare an, este de așteptat să crească și numărul de infecții articulare periprotetice. Prevenirea este prima și cea mai bună strategie pentru a minimiza această complicație cu consecințe uneori devastatoare. Odată cu interesele recente apărute în prevenție, au fost descrise mai multe strategii, dar majoritatea punând accent pe măsurile intraoperatorii și postoperatorii. Strategiile de reducere a infecției articulare periprotetice ar trebui să înceapă de la identificarea și optimizarea factorilor de risc preexistenți. Înțelegerea acestor factori de risc ajută la identificarea pacienților cu risc crescut și screening-ul adecvat pentru condițiile medicale anterioare fiind esențial pentru dezvoltarea intervențiilor adecvate acelor pacienți. Mai mult, aceste intervenții ar trebui să fie integrate și să fie în conformitate cu principiile generale pentru infecția locală chirurgicală. Deși progrese remarcabile au avut loc în ultimele decenii, multe întrebări cu privire la practica standardizată pentru a preveni aceste complicații rămân fără răspuns pentru moment [75].

3.2. Aspecte privind parametrii de laborator

De-a lungul timpului s-au efectuat diferite studii care au avut ca prim subiect utilizarea unor parametri biologici pentru determinarea precoce a complicațiilor din artroplastia totală de șold sau de genunchi.

Numărul artoplastiilor totale de șold este în continuă creștere și odată cu acesta crește și numărul complicațiilor septice. Totodată profilul rezistenței bacteriene la antibiotice este în schimbare motiv pentru care este importantă prevenirea și tratamentul precoce al infecțiilor [77]. Pentru stabilirea atitudinii terapeutice este important diagnosticul cât mai rapid, astfel încât în primele 4 săptămâni se poate urma o abordare conservatoare deoarece microorganismele nu sunt încă organizate în biofilme, pe când un diagnostic tardiv, după mai mult de 4 săptămâni poate impune necesitatea îndepărtării protezei din cauza producției de biofilm microbial rezistent la antibioterapie și la mecanismele de apărare ale gazdei [78].

În practica medicală, sunt utilizate o serie de analize având un caracter orientativ și care pot oferi informații în legătură cu o posibilă reacție inflamatorie.

Analiza orientativă de primă intenție este reprezentată de hemoleucogramă. Aceasta reprezintă o examinare de rutină ce poate evidenția modificări în sfera eritocitară, leucocitară respectiv trombocitară prin intermediul anumitor parametri.

În literatura de specialitate există numeroase studii referitoare la rolul markerilor inflamatori în depistarea infecțiilor periprotetice. În prezent viteza de sedimentare a hematiilor și proteina C reactivă sunt teste de screening de primă linie pentru aceste infecții datorită faptului că sunt accesibile și au costuri reduse, însă dezavantajul lor major este reprezentat de lipsa de specificitate și sensibilitate ceea ce face ca utilizarea lor să fie asociată cu rezultate fals pozitiv sau fals negativ. Studii recente au arătat că nivelul interleukinei 6 are valoare prognostică comparabilă cu cea a proteinei C reactive și în plus are ca potențial avantaj capacitatea de a monitoriza răspunsul la

tratament al pacientului care prezintă infecție postoperatorie prin faptul că valoarea ei se normalizează la 48-72 de ore, interval de timp în care atât proteina C reactivă cât și viteza de sedimentare a hematiilor rămân ridicate.

În anul 2016 Chen și colaboratorii săi au studiat relația dintre răspunsul inflamator și apariția complicațiilor postoperatorii în urma artroplastii totale de șold, într-un studiu prospectiv ce a cuprins 148 de pacienți demonstrând o strânsă legătură între creșterea nivelurilor de IL-6 și PCR și rata complicațiilor [79].

Falzarano a analizat rolul markerilor inflamatori și al investigațiilor imagistice radiologice în screeningul infecțiilor postoperatorii. Studiul a fost publicat în anul 2017 și a urmărit evoluția a 1248 de pacienți. Au fost determinate valorile VSH, PCR și ale procalcitoninei la o oră înaintea operației și postoperator la 15 zile și ulterior la 1, 3, 6, 12, 24 și 36 de luni. Au fost identificate 22 de cazuri de infecție. Markerii inflamatori au fost pozitivi în toate aceste cazuri, pe când modificările radiologice caracteristice slăbirii aseptice a endoprotezei au lipsit în 6 din cazuri [80].

3.2.1. Viteza de sedimentare a hematiilor

Determinarea VSH are sensibilitate de 91% și specificitate de 72% în diagnosticarea infecțiilor postoperatorii după fracturile de șold [82].

Shiha și colaboratorii săi au observat că un nivel seric normal al VSH nu exclude posibilitatea diagnosticării unei infecții a endoprotezei deoarece valoarea acestuia poate să fie influențată de administrarea anterioară de antibioterapie sistemică [83].

În studiul realizat între 2009 și 2011 la centrul de tratament Isfahn au fost analizate valorile VSH la 45 de pacienți care au fost supuși artroplastiei totale de șold. S-a determinat valoarea acestuia în ziua dinaintea intervenției chirurgicale, în zilele 1, 2, 5 și 15 după operație și mai târziu la 1, 3, 6 respectiv 12 luni. A existat o tendință de creștere în primele zile, atingând un maxim în ziua a cincea, dar apoi a scăzut treptat până la revenirea la valoarea normală care a fost înregistrată la 3 luni post-operator. În cazul pacienților la care au existat infecții ale protezei, VSH nu a urmat curba de normalizare [80].

3.2.2. Proteina C Reactivă

Specificitatea proteinei C reactive circulante este de 68%, iar sensibilitatea este de 92% [84]. Determinarea valorii PCR din lichidul sinovial este considerată superioară având sensibilitate și specificitate mai mare decât cele serice, însă este o metodă mai invazivă, ce nu poate fi repetată cu ușurință și nu este utilizată de rutină pentru screeningul infecțiilor postoperatorii.

Într-un studiu efectuat pe 74 de pacienți în care s-a urmărit variația PCR pe parcursul a 60 de zile s-a observat că aceasta a atins un vârf în cea de-a treia zi postoperator, iar a apoi a scăzut revenind la valoarea normală după aproximativ 3 săptămâni. Menținerea unei valori crescute după acest interval a fost asociată cu infecție la locul artroplastiei [85].

3.2.3. Fibrinogen

Klim și colaboratorii săi au analizat sensibilitatea și specificitatea fibrinogenului în detectarea infecțiilor periprostetice într-un studiu ce a avut 84 de participanți, aceștia raportând că valoarea lui este semnificativă, valorile crescute fiind asociate cu infecții postoperatorii. La o valoare a fibrinogenului de 573 mg/dL sensibilitatea calculată a fost de 81%, iar specificitatea de 75% [88].

Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă respectiv negativă și acuratețea markerilor inflamatori [89].

3.2.4. Alți biomarkeri

Un alt parametru de laborator util în monitorizarea pacienților cu risc de infecție este reprezentat de procalcitonină. În ultimii 15 ani a devenit tot mai des investigat fiind util pentru depistarea sepsisului [90]. Aceasta este un precursor al calcitoninei, iar nivelul acesteia reflectă intensitatea răspunsului inflamator sistemic. Procalcitonina devine detectabilă la 2-4 ore de la evenimentul declanșant și atinge maximul la 12-24 de ore. Un nivel crescut al acestui parametru este întâlnit în șocul septic sever fiind utilizat și în determinarea complicațiilor septice postoperator sau pentru evaluarea prognosticului și a evoluției clinice a pacienților cu boli infecțioase severe. Mai mulți cercetători au încercat să includă și procalcitonina în lista markerilor serologici utilizați în diagnosticul precoce al infecției periprotetice, dar în urma studiilor efectuate specificitatea acestui parametru a fost considerată nesemnificativă [91].

Citokinele dețin un rol important în declanșarea răspunsului imun eficient și sunt utilizate în prezent în diagnosticarea precoce a infecțiilor asociate artroplastiei. Citokinele, denumite și interleukine sunt substanțe de natură proteică, ce transmit semnale necesare pentru diferențierea și proliferarea celulelor imuno-competente. Sunt descrise în literatură 13 specii moleculare, dar dintre acestea Interleukina 6 și factorul de necroză tumoral alfa sunt utilizate în depistarea precoce a complicațiilor artroplastiei de șold și de genunchi.

Interleukina 6 este o glicoproteină, cu o greutate moleculară de 21 kDa, sintetizată în special de macrofrag, dar și de limfocitele B și T, sinovite, condrocite, fibroblaste, celule endoteliale și epiteliale. Acționează asupra unui număr mare de celule și țesuturi prin stimularea răspunsului imun umoral, dar și celular, prin diferențierea și activarea limfocitelor B și T. De asemenea induce sinteza proteinelor de fază acută în inflamație, iar la nivelul țesutului osos stimulează formarea osteoclastelor. Astfel, producția de interleukină crește în infecții virale sau bacteriene, inflamații sau traumatisme, ajungând într-un timp relativ scurt la nivele serice detectabile. Pentru detectarea acestui parametru se utilizează metode imunochimice speciale [92].

Factorul de necroză tumoral este o citokină proinflamatorie a cărei nume derivă din capacitatea sa de a distruge celulele tumorale și de a induce necroza hemoragică în tumorile transplantate la șoarece. Sunt descrise două subpopulații moleculare diferite, TNF alfa respectiv TNF beta.

TNF alfa este o proteină având o greutate moleculară de 17 kDa sintetizată de macrofage, limfocite, monocite, neutrofile, keratinocite și unele celule tumorale. Acționează direct, prin intermediul a doi receptori, determinând modificări conformaționale ale acestora ceea ce permite activarea în cascadă a transcripției altor proteine implicate în proliferarea celulară, răspunsul inflamator și

apoptoză celulară. Determinarea nivelului seric al TNF alfa poate fi utilizat în cuantificarea răspunsului inflamator sistemic. Determinarea serică a acestei citokine este posibilă utilizând metode imunochimice, iar creșteri fiind înregistrate în traumatisme, boli inflamatorii cronice precum și în cadrul unor boli autoimune [93].

3.2.5. Stadiul actual legat de markerii inflamatori în corelație cu artroplastiile totale de șold și genunchi

Studiul realizat de Kragstjerg și colaboratorii săi pe un lot de 28 de pacienți investighează modificările interleukinei 6, factorului de necroză tumorală alfa respectiv a proteinei C reactive pre- și post-operator în vederea diagnosticării precoce a complicațiilor infecțioase. Astfel, nivelul seric al TNF-alfa a fost ușor modificat la toți pacienții, în timp ce nivelul seric al IL-6 a atins un nivel peste 100 pg/ml la 36 de ore după intervenția chirurgicală. Nivelul seric al proteinei reactive s-a păstrat peste valoarea de 100 mg/ml timp de 106 ore de la intervenție, fiind parametrul cu cel mai mare timp de înjumătățire. În relație cu modificările clinice și paraclinice, dar și perioada de timp postoperatorie, IL-6 poate reprezenta conform studiului, un marker util în diagnosticarea precoce a infecției periprotetice [94].

Modificări ale interleukinei 6, la pacienții ce au dezvoltat o infecție periprotetică ca o complicație la artroplastie au fost raportate și în studiul realizat de V. Mandalia et al., care susține valoarea predictivă superioară a acestui marker serologic. Modificarea valorii interleukinei 6 începe în primele 6 până la 12 ore post intervenție, iar normalizarea acesteia se realizează până la 72 de ore. Creșterea și revenirea rapidă la valoarea inițială a interleukinei 6 oferă o superioritate acestui parametru spre deosebire de proteina C reactivă și viteza de sedimentare a hematiilor [95].

La ora actuală sunt publicate în literatura de specialitate studii ce vizează în special variația post-operatorie a vitezei de sedimentare a eritrocitelor respectiv a proteinei C reactive în vederea diagnosticării precoce a posibilelor complicații asociate artroplastiei. Mai multe studii au fost realizate în diferite centre medicale din întreaga lume, iar una dintre ipotezele lansate de cercetători vizează interacțiunea dintre rasă, nivelul de sănătate al populației, respectiv factorii de mediu și variația parametrilor serici. Rezultatele relatate potrivit acestor studii au demonstrat că valoarea maximă a proteinei C reactive măsurată post-operator a fost înregistrată la 48 de ore, iar revenirea spre valoarea inițială realizându-se în următoarele săptămâni. Durata de timp în care proteina C reactivă a fost peste valoarea normală e influențată și de tipul intervenției chirurgicale. Valoarea PCR la pacienții supuși artroplastiei totale de genunchi a fost peste valoarea normală timp de 60 de zile. Revenirea la valoarea normală a acestui parametru s-a realizat în decurs de 21 de zile post intervenție chirurgicală în artroplastia totală de șold.

În ceea ce privește variația vitezei de sedimentare a eritrocitelor, maximul a fost înregistrat în ziua a cincea post-intervenție, iar revenirea spre valori normale a fost înregistrată la 90 de zile post-operator. Studiul condus de Jason White și colaboratorii săi, pe un lot de 26 de pacienți supuși artroplastiei de șold, respectiv de genunchi evidențiază că nu au fost înregistrate diferențe semnificative în variația parametrilor în controlul post-operator al celor două tipuri de intervenții. Deși artroplastia totală de genunchi este considerată o intervenție mai traumatică, în studiul prezent nu au fost înregistrate modificări semnificative ale valorii proteinei C reactive [96].

Khalilolah Nazem și colaboratorii săi atestă în studiul realizat de aceștia importanța celor doi parametri în diagnosticarea precoce a complicațiilor post-artroplastie de șold sau de genunchi fără a fi remarcate diferențe semnificative ale VSH sau PCR între cele două tipuri de intervenție [97].

Autorii studiilor realizate de-a lungul anilor susțin beneficiul adus în diagnosticarea precoce a infecției periprotetice prin cunoașterea curbei de modificare a celor doi parametri în raport cu timpul și tipul intervenției chirurgicale.

A. Saleh și colaboratorii săi evidențiază în articolul publicat de aceștia utilizarea celor doi parametri, VSH respectiv PCR în diagnosticarea complicațiilor, în special a infecției periprotetice. Astfel, sensibilitatea VSH variază între 42% și 94% în timp ce specificitatea se încadrează între 33% și 87%. În ceea ce privește specificitatea PCR, aceasta variază între 20% și 100%, iar sensibilitatea fiind între 72% și 94%. Cu toate acestea, în diagnosticarea unei infecții periprotetice trebuie luate în considerare și metodele de investigație imagistică și microbiologică. Deși examenul lichidului sinovial este considerat superior, determinarea modificărilor serice ale biomarkerilor prezentați anterior reprezintă o opțiune mai puțin invazivă, motiv pentru care sunt utilizate ca primă linie în screeningul complicațiilor [98].

Obezitatea este considerată un factor de risc în apariția complicațiilor, atât în artroplastia de șold cât și în cea de genunchi. Datorită stării proinflamatorii pe care o asociază, au fost înregistrate în serul pacienților supraponderali valori mai mari ale citokinelor post-operator. Dificultăți în diagnosticarea infecției periprotetice utilizând numărul de leucocite, VSH și PCR au fost înregistrate la pacienții ce au asociat fracturi periprotetice, motiv pentru care se recomandă o colaborare cu examinarea imagistică și microbiologică.

Rata infecțiilor după intervenția chirurgicală este destul de crescută potrivit unor studii care încadrează acest lucru ca fiind cea mai de temut complicație cu o incidență de 1-4% din totalul artroplastilor de șold, respectiv 1-10% în artroplastia totală de genunchi. Instalarea unei atitudini terapeutice precoce este în legătură strânsă cu obținerea unui diagnostic prin metode minim invazive într-un timp cât mai scurt.

În prezent se desfășoară studii în vederea determinării superiorității D-dimerilor în diagnosticul precoce al complicațiilor. Mai multe cercetări sunt realizate atât pentru determinarea eficienței moleculei de adeziune intracelulare 1 sau a lipopolizaharidelor cât și pentru utilitatea imunofenotipării prin flow-citometrie pentru diagnosticarea precoce a complicațiilor asociate acestei intervenții, în special complicațiile infecțioase [99].

4. Considerații generale privind prevenția infecțiilor periprotetice

4.1. Generalități

Prevenția este prima și cea mai bună strategie pentru a scădea riscul de infecții periprotetice. Odată cu apariția intereselor în prevenție, multe tratate propun o serie de strategii pentru a minimiza infecțiile periprotetice și ar trebui să înceapă prin a identifica și optimiza factorii de risc preexistenți [102]. Înțelegerea acestor factori, poate ajuta la identificarea pacienților cu risc și screeningul adecvat

pentru condițiile medicale preexistente sunt esențiale pentru dezvoltarea intervențiilor adecvate acestor pacienți. Caracteristicile demografice specifice cum ar fi genul masculin și statusul socioeconomic scăzut sunt asociate cu creșterea riscului de infecții periprotetice. Femeile au un risc mai mic, de 17%, de a dezvolta infecție după artoplastia de șold, comparativ cu bărbații. Prezența comorbidităților precum insuficiența cardiacă congestivă, boli pulmonare cronice, anemia preoperatorie, diabetul, depresia, infecția tractului urinar, obezitatea, boli reumatologice, tumori metastatice, boli valvulare trebuie luate în considerare în momentul efectuării artroplastiei de șold. Înțelegerea adecvată a factorilor de risc individuali ai pacientului și aplicarea adecvată a principiilor generale pentru optimizarea preoperatorie sunt primordiale în reducerea infecțiilor periprotetice [103].

4.2. Infecția de tract urinar

Printre factorii de risc care trebuie luați în considerare în infecțiile periprotetice este bacteriuria asimptomatică, care se referă la prezența bacteriuriei fără nici un semn sau simptom de infecție a tractului urinar. Bacteriuria asimptomatică teoretic se comportă ca un potențial rezervor de patogeni care cresc mortalitatea pacientului. Relația dintre infecția de tract urinar și infecția protezei a fost descrisă pentru prima dată în anul 1970, cu toate acestea, adevărata existență a acestei relații a devenit o problemă controversată. De asemenea, o varietate de antibiotice sunt folosite în aceste condiții și o serie de bacterii rezistente au apărut în întreaga lume [76].

Screeningul bacteriuriei înainte de artoplastia de șold rămâne un subiect controversat. Întâlnirea Internațională privind Infecțiile Ortopedice din 2018 nu recomandă screening urinar preoperator, în timp ce infecțiile urinare simptomatice trebuie tratate înainte de artoplastia de șold [107].

Nu este clară importanța determinării bacteriuriei asimptomatice. Unii autori au propus piuria (mai mult de 1000 de celule albe/ml) ca și criteriu de screening pentru urocultură. Tratamentul trebuie luat în considerare înainte, în timpul sau/și după intervenția chirurgicală, cu antibiotice specifice conform antibiogramei, dar nu trebuie întârziată artoplastia la pacienții asimptomtici. Cercetătorii recomandă efectuarea artroplastiei de șold și tratarea pacienților cu bacteriurie asimptomatică utilizând antibioterapie empirică opt până la zece zile postoperator, sau cu cefuroximă dacă este detectată piuria preoperatorie [108].

Mulți chirurghi recomandă screeningul și tratarea bacteriuriei asimptomatice înainte de artoplastia totală de șold ca și protocol standard. Ghidul Asociației Britanice de Ortopedie recomandă de rutină urocultura preoperatorie. Urocultura din jetul mijlociu reprezintă standardul de aur în diagnosticul bacteriuriei asimptomatice. Cu toate acestea, urocultura este o examinare care necesită timp, în jur de 24-48 de ore pentru obținerea rezultatului. În plus, costul uroculturii este mai mare comparativ cu analiza urinei. Analiza urinei reprezintă o analiză mai accesibilă care poate fi folosită în screeningul multor afecțiuni. Dat fiind că există numeroase uroculturi inutile care se cer înainte de artoplastia totală de șold, se pune problema când este recomandat să se ceară analiza urinei. Esteraza leucocitară, nitriții, numărul bacteriilor și piuria sunt câteva indicații pentru analiza urinei. Dintre acestea, cel mai specific și sensibil parametru este numărul bacteriilor. Rezultate anormale ale esterazei leucocitare, nitriți, piurie și număr bacterii sunt asociate cu un risc mai crescut de complicații postoperatorii ale plăgii [109].

De obicei, antibioticele cu un grad ridicat de excreție urinară sunt recomandate în tratamentul infecțiilor urinare. Pentru cistitele necomplicate, de primă linie sunt recomandate nitrofurantoinul și trimetoprimul împreună cu sulfametoxazol, de obicei administrate pe o perioadă de trei până la șapte zile, depinzând de severitate. Pacienții vârstnici cu pielonefrită necesită antibioterapie parenterală. În acest caz se administrează fluoroquinolone, cefalosporine de generația a doua sau a treia sau gentamicină. Fluoroquinolonele reprezintă cele mai folosite antibiotice administrate în ambulator și de asemenea sunt cele mai eficiente antibiotice empirice. Gentamicina este folosită în infecțiile complicate de tract urinar, deoarece este activă pe mulți germeni gram negativi.

4.3. Infecția cu Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus este patogenul major implicat în infecțiile ortopedice din întreaga lume și aproximativ 20-30% din populația generală sunt meticilin sensibili. Cavitatea nazală anterioară reprezintă zona principală de colonizare. Pe tot parcursul literaturii s-a arătat că pacienții care au bacterii în flora comensală prezintă un risc crescut de infecție în multe cazuri clinice, inclusiv pacienții ortopedici. Colonizarea nazală cu Staphylococcus aureus este un factor de risc modificabil. Tot mai mulți pacienți sunt supuși screeningului preoperator și/sau protocoalelor de tratament pentru a reduce rata de infecție, incluzând procedurile chirurgicale cum ar fi artroplastia totală de șold. Cu toate acestea eficacitatea și costurile acestor intervenții au prezentat rezultate mixte. Unele studii au demonstrat o scădere a ratei de infecție periprotetică, în timp ce alte studii nu au demonstrat nici o schimbare a ratei de infectare în ciuda screeningului MSSA/MRSA și tratamentului acestora [110].

4.4. Administrarea de antibiotice profilactice preoperatorii

Unele specii de Propionibacterium acnes, Staphylococcus și Streptococcus, aflate la suprafața pielii, implicate în infecțiile chirurgicale reprezintă prima țintă a tratamentului profilactic antimicrobian. Administrarea preoperatorie de antibiotice profilactice intravenoase, înainte de realizarea artroplastiei coxo-femorale, pentru a reduce propagarea acestora înainte de realizarea inciziei, este la ora actuală o metodă destul de folosită. Cefazolinul este unul dintre cele mai folosite antibiotice, în multe proceduri ortopedice. Clindamicina sau vancomicina sunt recomandate la pacienții alergici la peniciline, iar vancomicina în special la cei cu risc de MRSA. Antibioticele menționate trebuie administrate cu o oră înainte de incizie și continuate douăzeci și patru de ore postoperatoriv. O durată mai mare de patru ore sau pierderea unei cantități de sânge mai mare de 1500 mL, necesită repetarea administrării de antibiotic. În ceea ce privește Propionibacterium acnes, cefazolinul pare un antibiotic adecvat. Cefalosporinele, penicilinele semisintetice și clindamicina sunt în egală măsură active pe Propionibacterium acnes. Cefalotina, o cefalosporină de generația întâi reprezintă la ora actuală cea mai activă cefalosporină [113].

5. Considerații generale privind tratamentul infecțiilor protetice

Standardul de aur în cazul infecției unei proteze este executarea reviziei în două stadii ce implică două intervenții chirurgicale. În primul stadiu, după recoltarea probelor microbiologice, se

realizează debridarea și se elimină țesuturile moarte sau afectate de agentul patogen și se introduce un spacer care reprezintă de fapt un ciment încărcat cu doză mare de antibiotic în cavitatea rămasă, care va descărca substanță activă. După o perioadă de până la 4-6 săptămâni, se lasă să acționeze antibioticul, apoi pacienții sunt monitorizați pentru semne sau simptome de infecție, folosind o examinare clinică, markerii inflamatori și uneori aspirarea lichidului sinovial. Suspectarea sau demonstrarea persistentă a infecției este tratată prin repetarea debridării și antibioterapiei. Odată ce infecția a fost rezolvată se trece la stadiul doi de implantare a protezei. Utilizarea spacerului produce o concentrație locală mare de antibiotice, mult mai mare comparativ cu cea produsă de antibioticele sistemice și poate oferi stabilitate și o mai bună gestionare a spațiului dintre primul și al doilea stadiu al intervenției. Rata eșecului tratamentului a fost semnificativ mai mică în rândul pacienților randomizați să primească 3 luni de antibiotice orale, comparativ cu cei care nu au primit alte antibiotice după reimplantare [59].

Pentru a trata corect o infecție periprotetică, diagnosticul rapid este vital și nu trebuie întârziat sub nici o formă. Se iau în calcul unele semne de certitudine. Unul dintre ele, fiind și cel mai clar este reprezentat de apariția unui traiect de fistulizare care comunică cu camera protezei; un alt criteriu reprezentativ este izolarea unei bacterii din cel puțin două țesuturi sau lichide distincte, recoltate de la nivelul articulației afectate. De asemenea există și analize care, pe lângă semnele de certitudine, pot să confirme apariția unei infecții. Este vorba despre creșterea numărului de leucocite, prezența a mai mult de 5 leucocite/câmp microscopic, izolarea unei bacterii de la nivelul zonei afectate, valoarea PCR crescută sau creșterea VSH, precum și neutrofilie în fragmentul aspirat și prezența puroiului în articulația afectată.

Infecția periprotetică este adesea tratată utilizând cure prelungite de antibiotice și un program eficient de screening poate fi benefic în prevenirea rezistenței la antibiotice, dar recolonizarea și rezistența s-au dovedit a fi o problemă în instituțiile care încearcă să eradichez MRSA [114].

6. Considerații generale privind folosirea acidului tranexamic

Tot mai multe studii în ultimul timp au demonstrat eficiența acidului tranexamic folosit în cazul artroplastilor totale de șold și genunchi. S-a demonstrat că sângerarea intraoperatorie și postoperatorie a fost mult mai mică în cazul administrării de acid tranexamic perioperator. Pacienții au avut nevoie mult mai rar de transfuzie sanguină și rata de complicație a fost mult mai mică postoperator.

Un studiu publicat în septembrie 2018 de Feng-Chih Kuo și asociații a demonstrat pe un lot de 930 de pacienți o necesitate mult mai mică de transfuzie la pacienții din lotul care au primit acid tranexamic [115].

Un alt studiu publicat în martie 2020 de Hamidreza Yazdi și asociații a demonstrat că rata de infecție la pacienții care au primit acid tranexamic este mult mai mică decât la cei care nu au primit. Studiul a fost făcut pe un lot de 6.340 de pacienți din care 3.683 au primit acid tranexamic și 2.657 de pacienți nu au primit. Rata de complicații la toți pacienții a fost de 16% anemie, 1,8% au necesitat transfuzie de sânge postoperator și 2,4% au dezvoltat infecții postoperatorii, observându-se o rată mult mai scăzută de infecții postoperatorii la pacienții ce au primit acid tranexamic [116].

În august 2020, Mitchell R. Klement a publicat un studiu prin care a dorit să demonstreze că rata de infecție la pacienții ce au fost operați de revizie de artroplastie totală de șold sau genunchi a fost mai mică la pacienții care au primit acid tranexamic. Studiul a fost făcut pe un lot de 1.731 de pacienți. Rata de infecție la pacienții ce au primit acid tranexamic a fost de 3,30% pe când la pacienții ce nu au primit a fost de 5,73% [117].

Un studiu retrospectiv, publicat în mai 2021 de către Mount Sinai Hospital și de Icahn School of Medicine at Mount Sinai în New York, a demonstrat că acidul tranexamic nu prezintă nici un risc major la pacienții care se cunosc în antecedente personale patologice cu coagulopatii sau accidente cardiace majore. Studiul a fost făcut pe un lot de 765.000 de pacienți.

Chiar și „American Association of Hip and Knee Surgeons” a publicat un studiu tip review în care a analizat rezultatele mai multor studii publicate de americani în ultimii 10 ani și au ajuns la concluzia că administrarea de acid tranexamic scade complicațiile postoperatorii și necesitatea de administrare de sânge.

După multiple studii, care au demonstrat eficacitatea acidului tranexamic în cazul artroplastiiilor de șold și genunchi, au început să apară diferite studii care au dorit să stabilească doza cea mai eficientă de acid tranexamic care să fie administrată pacienților.

R. J. M. Morrison a publicat un studiu în august 2017 prin care a demonstrat că o doză de 30 mg/kg corp cu un maxim de 2,5 g a fost superioară față de 15 mg/kg corp cu un maxim de 1,2 g. Studiul a fost făcut pe un lot de 1.914 artroplastii totale de șold și 2.537 artroplastii totale de genunchi [118].

În martie 2020 Xiang-Dong Wu a publicat un studiu unde a comparat administrarea acidului tranexamic în doză unică sau în doză multiplă timp de 3 zile. Studiul a fost făcut pe 193 de artroplastii totale de șold și 166 de artroplastii totale de genunchi. S-a constatat că în lotul ce a primit doze multiple, nivelul hemoglobinei a scăzut mai puțin decât în lotul de pacienți ce a primit o singură doză. Dar nu s-a menționat nimic de necesitatea de transfuzie sanguină comparativă între cele două loturi [119].

În octombrie 2017, Guang-lei Li a publicat un studiu unde a făcut o meta-analiză a studiilor existente prin care se comparau rezultatele administrării acidului tranexamic pe cale orală și administrarea lui pe cale venoasă. Au fost incluse 5 studii cu 333 de pacienți și s-a ajuns la concluzia că administrarea acidului tranexamic pe cale orală este mai eficientă și pacienții din aceste loturi au avut nevoie de mai puține transfuzii de sânge și nu au înregistrat scăderi așa mari ale hemoglobinei [41].

Alte studii cum ar fi: un studiu din martie 2018, publicat în „Orthopedicstoday”, considera că acidul tranexamic este foarte eficient în cazul artroplastiiilor totale de șold și genunchi, dar încă nu s-a demonstrat superioritatea dozelor multiple, față de doza unică și nici a administrării lui pe cale orală față de administrarea pe cale intravenoasă.

„Guidelinecentral” au publicat și ei un articol în martie 2022 prin care se afirma că administrarea de acid tranexamic în artroplastiiile totale de șold și genunchi aduce un beneficiu semnificativ, scăzând numărul de transfuzii sanguine, iar hemoglobina pacienților nu mai scade așa mult. Însă după meta-analiza făcută de ei consideră că nu sunt diferențe în acest sens în funcție de doza administrată

pacienților sau în funcție de acidul tranexamic care a fost administrat pe cale orală sau pe cale venoasă.

Kiyoshi Migita a publicat în anul 2014 un studiu prin care dorea să compare eficiența a două anticoagulante și pentru asta a făcut ecografie doppler la nivelul membrelor inferioare postoperator, la pacienții cu artroplastie de șold și genunchi. A determinat că incidența trombozei venoase profunde este de aproximativ 24,3% în cazul pacienților cu artroplastie de genunchi și 12,6% în cazul pacienților cu artroplastie de șold [120].

Majoritatea articolelor din literatură arată eficiența acidului tranexamic, când este folosit pentru scăderea sângerării intra și post-operator. Sunt și articole care încă consideră că trebuie administrat cu precauție și cu acordul informat al pacientului înaintea administrării.[121], [122]



Contribuție personală

Obiectivele principale și secundare ale tezei

Obiectivele principale:

- 1) Înțelegerea și cunoașterea în detaliu a modificărilor probelor inflamatorii după artroplastia de articulație coxo-femurală și genunchi, pentru a facilita depistarea cât mai precoce a infecțiilor peri-protetice.
- 2) Stabilirea corelației între infecțiile asimptomatice netratate și infecțiile peri-protetice după artroplastia de articulație coxo-femurală și genunchi.
- 3) Stabilirea riscului de tromboză venoasă profundă și tromboembolism pulmonar în funcție de doza de acid tranexamic administrat pacienților care sunt supuși artroplastiei totale de articulație coxo-femurală și genunchi.

Obiectivele secundare:

- 1) Analiza modificărilor probelor inflamatorii la pacienții care au dezvoltat o infecție peri-protetică după artroplastia de articulație coxo-femurală și genunchi.
- 2) Stabilirea celor mai întâlniți germeni patogeni care sunt întâlniți în cazul infecțiilor peri-protetice după artroplastia de articulație coxo-femurală și genunchi.
- 3) Analiza celor mai întâlnite infecții asimptomatice și rezistența lor la tratament.
- 4) Stabilirea existenței unei diferențe în scăderea nivelului hemoglobinei în funcție de doza de acid tranexamic administrat pacienților cărora li s-a efectuat artroplastie totală de articulație coxo-femurală și de genunchi.

Metodologia generală a cercetării. Considerații etice.

Studiile s-au desfășurat în perioada ianuarie 2016 – decembrie 2022 și au fost aprobate de „Comisia de Etică, Deontologie Medicală și Disciplină a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu” (număr protocol 29083/8 decembrie 2023). În toate studiile desfășurate în prezenta cercetare au fost incluși pacienți care au fost supuși artroplastiei totale de articulație coxo-femurală și genunchi, care au fost internați în clinica de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Toate studiile s-au desfășurat pe baza unui protocol conform cerințelor naționale și internaționale în ceea ce privește cercetarea medicală pe subiecți umani și au respectat cu strictețe principiile stipulate în Declarația de la Helsinki. Toți pacienții incluși în studiile din prezenta cercetare au semnat un acord informat. Anterior semnării acordului informat, toți pacienții au fost informați cu privire la termenii desfășurării studiilor, condițiile de retragere din studiu și, totodată, au fost asigurați de păstrarea confidențialității datelor oferite.

Pentru fiecare studiu inclus în prezenta cercetare s-a constituit un protocol de cercetare și s-au respectat anumiți pași, după cum urmează:

- 1) Includerea pacienților în loturile de cercetare, conform criteriilor de includere stabilite pentru fiecare studiu în parte.
- 2) Stabilirea datelor demografice, antecedentelor personale patologice ale pacienților incluși în studiu (date obținute prin anamneză sau din foaia de observație).
- 3) Recoltarea probelor biologice și efectuarea ecografiei Doppler a membrelor inferioare (în cazul studiului 3), conform protocoalelor stabilite.
- 4) Urmărirea post-operatorie a pacienților, conform protocoalelor stabilite.

Metodologia specifică, precum și criteriile de includere/excludere specifice sunt prezentate pe larg în cadrul fiecărui studiu efectuat.

Studiul I

1.1. Ipoteza de lucru

Obiectivul acestei lucrări este de a monitoriza post-operator variația proteinei C reactive, fibrinogenului și a vitezei de sedimentare a hematiilor în vederea obținerii unor informații suplimentare care pot aduce un beneficiu pacientului în diagnosticarea precoce a complicațiilor infecțioase și tratamentul acestora și pentru a influența costurile de spitalizare.

Această cercetare urmărește să răspundă la întrebarea adresată tot mai frecvent și în literatura de specialitate și anume dacă prin monitorizarea atentă în perioada post-operatorie a proteinelor de fază acută se poate depista precoce infecția periprostetică.

Rezumând ipoteza de lucru în vederea realizării acestui studiu, au fost formulate următoarele ipoteze:

1. Se consideră necesară cunoașterea variației normale a acestor markeri și a timpului de revenire spre valoarea normală în funcție de tipul de intervenție chirurgicală.
2. Se descrie importanța monitorizării atente a acestor trei parametri în vederea diagnosticării precoce a complicațiilor asociate intervenției de artroplastie de articulație coxo-femurală sau de genunchi.

1.2. Scop și obiective

Scopul principal al acestei lucrări este de a demonstra utilitatea monitorizării parametrilor biologici în practica medicală cu scopul de a diagnostica precoce complicațiile infecțioase survenite după artroplastia de articulație coxo-femurală sau de genunchi.

Obiectivul general al acestei lucrări este de evaluare a anumitor parametri biologici și variația acestora în grupul de pacienți selecționați, evaluare care va conduce ulterior la dezvoltarea unei concluzii privind utilitatea acestora în diagnosticul precoce al complicațiilor infecțioase.

Obiectivele specifice care vor direcționa studiul spre demonstrarea ipotezelor prezentate anterior sunt:

- Analiza particularităților clinic-evolutive ale pacientului
- Analiza datelor paraclinice și variația normală a acestora în raport cu vârsta și genul pacientului.
- Evaluarea, interpretarea și analiza modificărilor apărute în lotul de pacienți studiați.

1.3. Materiale și metode

Participanții la acest studiu au fost selectați din rândul pacienților tratați prin intervenția chirurgicală de artroplastie de articulație coxo-femurală sau de genunchi și cărora le-a fost ulterior urmărită evoluția post-operatorie în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu.

Studiul a avut în prim plan urmărirea evoluției biologice a pacienților în cadrul a trei etape până la externarea acestora.

- Etapa pre-operatorie
- Etapa post-operatorie
- Externarea pacientului

În aceste trei etape s-a realizat evaluarea clinică și paraclinică a pacienților în vederea monitorizării evoluției acestora și surprinderea precoce a posibilelor complicații asociate intervenției.

În cadrul evoluției pacientului s-au luat în calcul eventualele complicații apărute precum

- Infecțiile precoce
- Infecțiile tardive

Includerea în studiu a participanților s-a realizat pe baza respectării criteriilor de includere, respectiv excludere.

Criteriile de includere a pacienților în acest studiu au fost:

- Subiecți internați și tratați în Clinica de Ortopedie și Traumatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu
- Pacienți care au beneficiat de artroplastie totală de articulație coxo-femurală sau de genunchi

Criteriile de excludere a pacienților în acest studiu au fost reprezentate de:

- Pacienți care aveau parametri modificați datorită altei comorbidități

1.4. Rezultate

1.4.1. Rezultate obținute pe un lot de pacienți fără infecții

În primă fază am verificat nivelul de referință obținut pe loturile noastre de pacienți. Pentru a realiza acest lucru am analizat datele provenite de la 31 de pacienți, care au beneficiat de endoproteză totală de articulație coxo-femurală sau de genunchi în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Acești pacienți au fost operați în intervalul 1 mai 2018 și 31 august 2018 [123].

Din cele 31 de intervenții chirurgicale realizate pe perioada studiului, 11 au reprezentat artroplastii de genunchi, constituind 35% din totalul de intervenții chirurgicale, în timp ce 65% din intervențiile realizate au fost artroplastii totale de articulație coxo-femurală.

Datele analizate au cuprins o etapă pre-operatorie, în care au fost măsurate valorile inițiale ale hemoglobinei, respectiv cele ale parametrilor inflamatori, reprezentați de proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor, respectiv fibrinogen. Ulterior, în etapa post-operatorie, accentul a fost pus pe variația acestor parametri și utilitatea acestora în depistarea precoce a posibilelor complicații de natură infectioasă.

Unul dintre parametrii evaluați atât în perioada pre-operatorie cât și post-operatorie a fost nivelul hemoglobinei. Valorile normale de referință pentru acest parametru au fost cuprinse între 12,1-16 g/dL cu mici variații în funcție de vârstă și de genul pacientului. În urma analizei datelor s-a observat prezența unui nivel pre-operator de hemoglobină cuprins între 8-12 g/dl la 19% dintre pacienții incluși în acest studiu. Considerăm valoarea hemoglobinei sub 7g/dl condiție esențială pentru clasificarea pacienților în anemie acută severă cu necesitate de tratament.

După cum s-a relatat și în partea generală a acestei lucrări, se urmărește evoluția parametrilor inflamatori reprezentați de proteina C reactivă, fibrinogen și viteza de sedimentare a eritrocitelor în vederea diagnosticării precoce a posibilelor complicații asociate acestor tipuri de procedee ortopedice.

În cadrul lotului reprezentat de pacienții cu endoproteză de articulație coxo-femurală nu au fost înregistrate complicații în perioada post-operatorie.

În această lucrare urmează să analizăm variația fiecărui parametru în perioada post-operatorie, în funcție de intervenția chirurgicală efectuată.

Valorile normale de referință în acest studiu au fost pentru proteina C reactivă mai mici de 5, în timp ce valoarea VSH a fost considerată normală dacă a fost sub 20 mm/h pentru genul masculin, respectiv sub 30 mm/h pentru genul feminin. Cel de-al treilea marker inflamator evaluat prin acest studiu a avut valorile normale de referință cuprinse între 200 și 400 mg/dl. Orice creștere peste valorile enunțate a fost atent analizată, atât în contextul operator cât și ulterior, ca o posibilă complicație.

În urma reprezentării grafice a variației în etapa post-operatorie a proteinei C reactive la pacienții care au beneficiat de artroplastie totală de articulație coxo-femurală se poate observa o creștere a acestui parametru începând cu prima zi după intervenția chirurgicală. Valorile acestuia continuă să crească, atingând valoarea maximă în cea de-a treia, respectiv a patra zi post-operatorie. Revenirea spre valoarea inițială se realizează treptat. În lotul studiat, valoarea normală a fost atinsă complet la 21 de zile de la procedura chirurgicală.

În urma analizei evoluției proteinei C reactive în cadrul celui de-al doilea lot examinat, s-a înregistrat o creștere a acestui parametru începând cu prima zi după procedeul chirurgical, valoarea acestuia continuând să crească până în ziua a treia, când a fost atinsă și valoarea maximă. Revenirea spre valoarea normală de referință se realizează treptat și în acest caz, reducerea la jumătate având loc în ziua a șaptea.

Comparând datele obținute pentru variația VSH în cele două loturi, adică artroplastia de șold și artroplastia de genunchi, se poate observa o diferență în ceea ce privește tendința de normalizare a

acestui parametru, fiind mai lentă în cadrul lotului de pacienți care au beneficiat de artroplastie totală de genunchi. În ceea ce privește variația acestui parametru se poate aprecia o similitudine între cele două grupe. Valoarea maximă fiind atinsă în amândouă loturile în cea de-a treia zi post intervenție, dar în cadrul celui de-al doilea lot au fost înregistrate valori mai mari ale vitezei de sedimentare a hematiilor. În ceea ce privește normalizarea acestui parametru, aceasta începe după cea de-a treia zi. În primul lot din cadrul acestei etape nu au fost înregistrate modificări, în timp ce în lotul al doilea au fost înregistrate valori mult crescute a VSH și în cea de-a șaptea zi, în pofida tendinței de scădere a acesteia. Toate datele prezentate sunt ilustrate în Figura 10.

Ultimul parametru studiat în această lucrare este reprezentat de fibrinogen. Această glicoproteină sintetizată în ficat aparține grupului proteinelor de fază acută, fiind înregistrată o creștere a nivelului seric al acestui parametru în primele 12-24 de ore de la producerea reacției inflamatorii. În această lucrare, valoarea normală a acestuia a fost considerată între limitele de 200 respectiv 400 mg/dl.

Se observă o ușoară creștere spre limita superioară a valorii normale a acestui parametru în primele ore după intervenția chirurgicală, cu tendința de creștere păstrată pentru ziua a 3-a respectiv a 4-a post intervenție. Se poate remarca un caz izolat în care creșterea din prima zi a atins valoarea dublă față de normal. Valoarea maximă măsurată pentru acest parametru a fost înregistrată în ziua a 4-a la un pacient de gen masculin, fără a avea asociat un context clinic infecțios. Normalizarea acestui marker al inflamației se realizează treptat, menținându-se la valori peste limita normală și în a 5-a zi post-intervenție.

1.4.2. Rezultate obținute pe un lot de pacienți cu infecții periprotetice

O complicație frecvent asociată celor două proceduri chirurgicale analizate în acest studiu este infecția. Rata infecțiilor după artroplastia totală de articulație coxo-femurală atinge incidența de 1-4%, potrivit unor studii publicate în literatura de specialitate. Studiile care au urmărit rata apariției infecției după artroplastia de genunchi au specificat că aceasta este cuprinsă între 1% și 10%. În urma analizei efectuate asupra celor două loturi, complicații infecțioase au fost înregistrate în cel de-al doilea lot de pacienți, cel al subiecților cu artroplastie totală de genunchi.

În realizarea celei de a doua părți a acestui studiu prospectiv au fost analizate datele a 62 de pacienți, supuși intervenției de protezare de articulație coxo-femurală sau genunchi în cadrul Clinicii de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu.

Lotul asupra căruia s-a desfășurat studiul prospectiv a fost format din pacienții la care s-a intervenit chirurgical efectuându-se o artroplastie totală sau parțială de articulație coxo-femurală și artroplastie totală de genunchi, în cadrul Secției de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în perioada 2016-2022 și la care s-a identificat o infecție postoperatorie superficială sau profundă până în camera protezei.

S-au indentificat infecții la 62 de pacienți dintr-un număr total de 4076 de artroplastii de articulație coxo-femurală și genunchi efectuate în cadrul Secției de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada 2016-2022 [123].

Din lotul de pacienți care au fost supuși artroplastiei de articulație coxo-femurală, la 28 dintre ei s-a efectuat artroplastie totală de șold pe baza diagnosticului de coxartroză, iar la 14 dintre ei s-a efectuat artroplastie de șold pe baza diagnosticului de fractură de col femural. Pacienții care au fost supuși artroplastiei de șold pe baza diagnosticului de fractură de col femural, la 10 din ei s-a efectuat artroplastie totală de șold și la 4 s-a efectuat artroplastie parțială de șold.

În ceea ce privește VSH-ul și fibrinogenul, nu au fost identificate modificări semnificative care ar putea semnala o potențială infecție. Variațiile nivelurilor de PCR au prezentat abateri de la norma expectativă în această analiză. Prin urmare, am decis să ne concentrăm doar asupra variațiilor valorilor PCR postoperatorii.

Comparativ cu aceste valori medii obținute în acest grup standard, în grupul nostru de pacienți cu infecții postoperatorii am obținut următoarele valori.

Ziua	Ziua 1	Ziua 3	Ziua 6
PTȘ	93.4136	115.4141	84.8823
PTG	56.5542	98.1642	79.0108

Tabelul I. Valorile PCR după PTȘ și PTG la pacienții cu infecție.

Modificările observate au prezentat modele distincte în funcție de tipul de proteză implantată. În consecință, am stratificat pacienții în două grupuri: cei supuși artroplastiei de șold și cei supuși artroplastiei totale de genunchi.

În contextul pacienților cu artroplastie de șold, modificările observate nu au fost ușor vizibile. În prima zi postoperatorie, modificările s-au situat în limitele normale, valoarea maximă fiind atinsă și în ziua a treia. Cu toate acestea, atât în cazurile de infecție cronică, cât și în cele de infecție acută, valorile din ziua a șasea nu au prezentat scăderea anticipată. Valoarea de referință din setul nostru anterior de date și din literatura de specialitate sugerează un interval așteptat de aproximativ 20-30 mg/L, cu o medie de 26,35 mg/L la șase zile în data noastră anterioară. În grupul cu infecții, s-au observat valori de aproximativ 40-50 mg/L, iar în unele cazuri izolate de infecție acută, valorile au depășit chiar 100 mg/L.

La toți pacienții cu infecții acute după artroplastia totală de șold, chiar și la douăzeci și una de zile după operație, au fost evidente valori crescute persistente ale PCR peste intervalul de referință. Majoritatea au prezentat valori ale PCR mai mari decât nivelul de referință în ziua a șasea, cu cazuri care au atins 30,99 mg/L, 82,79 mg/L și, în cazuri extreme, valori de 364,85 mg/L sau 167,70 mg/L. Un subset de cinci pacienți a prezentat valori ușor mai scăzute, situându-se în jurul valorii de 15 mg/L, deși încă ridicate în comparație cu intervalul normal la acest interval postoperator. În schimb, la pacienții cu infecții cronice după artroplastia totală de șold, nu s-au observat modificări substanțiale la 21 de zile după operație, toți păstrând valori ale PCR apropiate de nivelurile preoperatorii.

Diferența dintre valorile PCR în infecțiile acute și cronice sunt aproximativ aceleași între infecțiile acute și cronice în zilele 1 și 3, ceea ce înseamnă că avem aproximativ aceeași creștere în ambele grupuri. Diferența dintre loturi în ziua 6 este mult mai mare decât înainte, ceea ce arată o scădere mai lentă a PCR în infecția acută.

În urma unei infecții acute după PTG, modificările perceptibile se manifestă din prima zi postoperatorie. La pacienții cu infecție acută, valoarea din prima zi postoperatorie este semnificativ mai mică decât standardul observat atât în grupul nostru de referință, cât și în literatura de specialitate. Valoarea medie în prima zi post-artroplastie, de obicei în jur de 80 mg/L, contrastează cu media observată de noi de aproximativ 35 mg/L, toți pacienții încadrându-se în intervalul 30-40 mg/L.

Pentru pacienții cu infecții cronice, modificările substanțiale sunt mai puțin evidente. Un singur caz prezintă o valoare de 141,72 mg/L în prima zi postoperatorie, semnificativ mai mare decât intervalul normal, iar un alt caz înregistrează o valoare de 24,12 mg/L, considerabil mai mică decât standardul. Ulterior, există o creștere care atinge un vârf în zilele doi și trei, deși aceste valori sunt mai scăzute la pacienții cu infecții acute comparativ cu nivelurile tipice din aceste zile. Valoarea noastră de referință din datele anterioare a fost de aproximativ 108 mg/L, în concordanță cu valorile găsite în literatura de specialitate. La pacienții cu infecții în desfășurare, valoarea medie a PCR variază între 60-75 mg/L.

În a treia zi postoperatorie, pacienții cu infecții cronice prezintă modificări minime. În cazul cu o valoare de 141,72 mg/L, aceasta crește doar marginal la 155,56 mg/L. În ziua a șasea, atât grupurile cu infecții acute, cât și cele cu infecții cronice se apropie de nivelul normal de referință, care în cohorta noastră a fost de 65 mg/L. O abatere importantă de la normal apare în cazul infecției cronice cu o valoare post-operatorie a PCR de 24,12 mg/L, care arată doar 9,48 mg/L în acest moment. În ziua douăzeci și una, se observă modificări minime, cu valori apropiate de intervalul normal.

Diferența valorilor PCR între pacienții cu infecție cronică și cei cu infecție acută este destul de mare începând cu ziua 1, în zilele 3 și 6 acestea sunt mai mari, dar sunt mai mari pentru infecțiile cronice. Abia spre ziua 21 diferența începe să fie mai mică, dar încă mai mare pentru infecțiile cronice.

Agenții patogeni identificați la acești pacienți au prezentat o diversitate considerabilă. *Staphylococcus aureus* a fost cel mai răspândit, fiind identificat la douăzeci și opt de pacienți. Dintre aceștia, trei pacienți prezentau o formă de *Staphylococcus aureus* fără rezistență la niciun antibiotic, în timp ce restul fie au prezentat inițial forme rezistente la antibiotice, fie au dezvoltat rezistență în timpul tratamentului. În special, un pacient a prezentat rezistență la penicilină, iar altul a prezentat rezistențe multiple la cefoxitină, clindamicină, eritromicină, oxacilină, penicilină și tetraciclină.

Pe lângă *Staphylococcus aureus*, la acești pacienți au fost identificați și diverși stafilococi, inclusiv *Haemolyticus* (6 cazuri), *Epidermidis* (6 cazuri), *Hominis* (8 cazuri), *Warneri* (2 cazuri) și *Lugdunensis* (1 caz).

Alte infecții microbiene au inclus *Enterobacter cloacae* (4 cazuri), *Enterococcus* (4 cazuri), *Enterococcus faecalis* (14 cazuri), *Escherichia coli* (10 cazuri), *Pseudomonas aeruginosa* (12 cazuri), *Acinetobacter baumannii* (4 cazuri), *Enterobacter* (8 cazuri), *Proteus* (6 cazuri), *Morganella morganii* (1 caz), *Klebsiella* (10 cazuri), *Aerococcus viridans* (2 cazuri), *Proteus mirabilis* (1 caz) și *Serratia marcescens* (1 caz).

Din cohorta totală de pacienți, douăzeci și patru de persoane au prezentat infecții cauzate de un singur agent patogen, în timp ce restul cazurilor au prezentat combinații de doi, trei sau, în cazuri izolate, chiar patru agenți patogeni în timpul tratamentului. Această complexitate a necesitat ajustări frecvente ale regimului antibiotic, ghidate de ultimele rezultate ale antibiogrammei. De exemplu, dintre cei douăzeci și opt de pacienți infectați cu *Staphylococcus aureus*, doar doi prezentau infecții exclusive cu acest microorganism, în timp ce majoritatea prezentau infecții concomitente. Distribuția diversității microbiene a fost destul de constantă între pacienții cu infecții acute și cei cu infecții cronice, cu o proporție remarcabilă de cazuri de infecții cronice cu identificarea unui singur microb.

În cadrul întregii cohorte, a apărut un caz singular după o PTG în care infecția a rămas fără răspuns la eforturile de tratament [124].

1.4.3. Prezentare de caz

Prezentare de caz: o scurtă prezentare a unei paciente care a prezentat o infecție la nivelul PTG și care nu a răspuns la tratament și a rămas cu o osteomieliță cronică.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 66 de ani cu un indice de masă corporală (IMC) de 46,71 (w: 121kg, h: 1,61m). Din istoricul patologic personal notăm doar o hipertensiune arterială aflată sub tratament. În noiembrie 2016 a fost efectuată artroplastia totală de genunchi.

La 1,5 ani de la intervenție, pacienta prezintă dureri la nivelul genunchiului operat. La 2 ani se prezintă la secția de reabilitare medicală. Se efectuează o radiografie de control unde se observă o fractură periprotetică, o fractură prin compresie a tibiei, o fractură de mare tuberozitate tibială cu deplasare și pacienta este transferată la departamentul de ortopedie pentru tratament de specialitate.

Testele de laborator relevă creșterea probelor inflamatorii (fibrinogen 681mg/dL, PCR 45mg/dL, VSH 91mm/h), examenul local prezintă semne de infecție (edem, eritem, căldură și durere). Indicația terapeutică a fost revizie în două etape. Proteza este extrasă, componenta femurală este bine fixată, iar componenta tibială este îndepărtată ușor. Se examinează fractura tuberozității anterioare a tibiei, unde se identifică osul friabil, avascular, care se îndepărtează, fixându-se un Spacer cu antibiotic. Se verifică stabilitatea ligamentară și se ia decizia de a se monta un fixator extern. În timpul operației se efectuează o examinare bacteriologică a 6 zone ale genunchiului și se constată infecție cu *Proteus* și *Staphylococcus aureus*. Am administrat Cefazidimum 1grx2fl/zi timp de 14 zile în timpul spitalizării și 4 săptămâni de Levofloxacinum 500mg 2tab/zi și Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum 400mg/80mg 2x2tab/zi la domiciliu.

Se efectuează computer tomograf la 3 luni și se recoltează probe inflamatorii pentru a determina următorul curs terapeutic. Fixatorul extern este îndepărtat, examenul clinic revelează o altă instabilitate ligamentară, iar pacienta nu poate efectua extensia genunchiului. Se observă o scădere a probelor inflamatorii, dar nu în limite normale (fibrinogen 410mg/dL, PCR 6,6mg/dL și VSH 26mm/h).

La 6 luni după prima etapă a reviziei, markerii inflamatori se normalizează (fibrinogen 389mg/dL, PCR 2,99mg/dL și VSH 19mm/h), iar examenul local este normal. Din cauza lipsei tuberozității tibiale și a instabilității ligamentare, se ia decizia efectuării unei artrodeze de genunchi cu o tijă CM, iar pentru umplerea defectului osos se prepară o grevă osoasă din banca de os.

La 3 ani după artrodeza genunchiului, pacienta se prezintă la ambulatoriu cu ulcere varicoase suprainfectate și o fistulă la nivelul genunchiului care comunică cu zona artrodezei. Pacienta a fost în ultimul an la o consultație de dermatologie și la o consultație de chirurgie generală pentru ulcere varicoase, unde a primit tratament pentru aceste ulcere și i-a fost recomandat să meargă la un specialist ortoped, dar nu a respectat indicațiile.

Este recoltat examen bacteriologic care relevă o infecție cu *Morganella morganii*. Pacienta refuză internarea și primește tratament la domiciliu cu Cefotaxim 1grx2fl/zi timp de 21 de zile, fără succes. După 6 luni este internată în secția de ortopedie. La internare, se efectuează din nou examen bacteriologic cu antibiogramă, care reconfirmă infecția cu *Morganella*. Probele inflamatorii sunt crescute (PCR 49,6 mg/dL, fibrinogen 668,4 mg/dL și VSH 76mm/h). Se continuă prin îndepărtarea tijei de artrodeză, debridare, toaleta chimică și mecanică și tratamentul antibiotic [125]. În prima fază se începe fără succes tratamentul cu Cefotaxim 1grx2fl/zi timp de 2 săptămâni, apoi se adaugă Amikacinum 500mg/2gr 2fl/zi timp de încă 2 săptămâni. În această perioadă s-a efectuat examenul bacteriologic și antibiograma săptămânal. La antibiograma efectuată la 4 săptămâni de la internare s-a constatat că germele devenise rezistent la Cefotaxim. Cefotaxim a fost înlocuit cu Meropenem 1gr/zi și tratamentul a fost continuat timp de 2 luni fără succes. Apoi Piperacilinum + Tazobactamum 4g/0,5g 2fl/zi și Amikacinum 500mg/2ml 2fl/zi timp de 1 săptămână, apoi s-a înlocuit din nou Piperacilinum + Tazobactamum cu Piperacilinum 4g/0,5g timp de 2 săptămâni. Toate terapiile antibiotice au fost administrate pe baza antibiogramei și după consultarea medicului infecționist.

După tratament antibiotic și toalete chimice și mecanice repetate, plaga se închide. La externare, probele inflamatorii erau încă peste normal CRP 14,1 fibrinogen 558,0 și ESR 92. Pacientul a fost externat cu rana vindecată.

1.5. Discuții

Obiectivul principal al acestei lucrări a fost acela de a demonstra utilitatea monitorizării markerilor biologici, reprezentăți de viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C reactivă respectiv fibrinogen, în perioada post-operatorie a artroplastiei totale de șold și de genuchi. Acest lucru a fost realizat prin integrarea datelor obținute din formularul individual, analiza statistică efectuată în capitolul precedent și interpretarea rezultatelor regăsite în cadrul capitolului anterior.

Această lucrare a urmărit variația parametrilor biologici în perioada post-operatorie, respectiv durata necesară pentru normalizarea valorilor celor trei parametri studiați. Astfel, cunoscând aceste date s-a putut răspunde la cea de-a doua întrebare a acestui studiu și anume beneficiul adus de aceștia în diagnosticul precoce al infecției periprostetice.

În cadrul rezultatelor lotului fără infecții ale acestui studiu se poate observa tendința rapidă de creștere a proteinei C reactive, a vitezei de sedimentare a hematiilor, respectiv a fibrinogenului începând cu primele 24 de ore după intervenție. Făcând o corelație cu datele din literatura de specialitate și studiul de față se poate observa că valoarea maximă pentru proteina C reactivă a fost înregistrată în cea de a treia zi, în timp ce în unele studii este înregistrată în primele 48 de ore, cu normalizare completă între 14 respectiv 42 de zile. În studiul de față se evidențiază scăderea acestui

parametru spre valoarea de referință, aceasta fiind atinsă până în ziua 21 dacă nu sunt prezente complicații. Din literatură se cunoaște faptul că valoarea maximă atinsă de VSH după o intervenție ortopedică este în ziua a cincea, iar tendința lentă de normalizare a acestui parametru face posibilă revenirea la limite normale la 90 de zile după intervenție. Probând această ipoteză, putem exemplifica prin analiza datelor acestui studiu că valoarea maximă a VSH a fost înregistrată în cea de-a cincea zi, fiind înregistrate valori crescute și la externare, iar la pacienții evaluați și în ziua 21 au fost înregistrate valori ușor peste valoarea de referință. În cadrul acestui studiu a fost urmărită variația fibrinogenului, astfel s-a constatat faptul că acest marker traumatic crește în primele ore de la producerea leziunii, atinge valoarea maximă în cea de a treia respectiv a patra zi, având tendința de a reveni spre valoarea inițială în prima săptămână după intervenție. Diferențe semnificative minime au fost înregistrate între cele două grupuri din punct de vedere al valorilor atinse de fibrinogen. A fost observată o creștere mai accentuată a fibrinogenului în primul lot de pacienți, cel al artroplastiei de șold, respectiv normalizarea acestui parametru fiind influențată de complicațiile asociate în cel de-al doilea lot de pacienți studiați. În urma analizei statistice nu au fost înregistrate diferențe semnificative ale valorilor hemoglobinei.

În cadrul rezultatelor lotului fără infecții se pot observa diferențe semnificative minime între cele două loturi de pacienți din punct de vedere al tendinței de normalizare mai lente a parametrilor studiați în lotul de pacienți care au beneficiat de artroplastie totală de genunchi. Acest lucru putând fi explicat prin complicațiile asociate acestui lot.

Proteina C reactivă (PCR) a demonstrat o importanță crucială în evaluarea infecțiilor perioperatorii la pacienții supuși artroplastiei totale de șold și genunchi. În studiul nostru, s-a observat că nivelurile de PCR au fost semnificativ mai mari la pacienții cu infecții comparativ cu cei fără complicații. Această creștere este un indicator precoce al procesului inflamator și este esențială pentru diagnosticul și tratamentul prompt al infecțiilor.

Comparativ cu alți markeri inflamatori, PCR s-a dovedit a fi un indicator mai rapid și mai fiabil al infecției, oferind clinicienilor o unealtă valoroasă pentru intervenții timpurii. Acest lucru este susținut de cercetările lui Ghanem et al., care a arătat că nivelurile de PCR cresc rapid în prezența infecției și scad semnificativ odată cu tratamentul eficient.

În contextul infecției după PTȘ, valoarea PCR devine deosebit de semnificativă pentru infecția acută. O creștere notabilă a PCR peste nivelurile normale este observată în ziua a șasea după operație. Nivelurile de PCR sunt de patru ori mai mari decât cele normale, cu valori de aproximativ 111 mg/L, care ar trebui să fie de aproximativ 26,35 mg/L. Valorile obținute la acest grup de pacienți sunt mai mari decât în alte studii similare din literatura de specialitate [126].

În caz de infecție cronică, nivelurile sunt ușor mai ridicate, dar fără semnificație statistică.

După PTG, nivelurile de PCR în caz de infecție acută au prezentat un model intrigant. În ciuda prezumției de creștere a valorilor PCR în caz de infecție, aceste valori persistă sub valorile de bază. Nivelurile PCR în ziua 1 și în ziua 3 după operație sunt mai scăzute decât se preconiza, cu o valoare de numai 38 mg/L în ziua 1 și de numai 71mg/L în ziua 3. Acest rezultat este diferit de alte studii din literatura de specialitate care au arătat o creștere a numărului de pacienți cu infecție acută după PTG [65].

În caz de infecție cronică, nivelurile sunt mai ridicate, dar cu valori similare cu creșterea după PTG [127].

Prevalența ridicată a *Staphylococcus aureus*, o bacterie omniprezentă, evidențiază necesitatea de a aborda impactul său potențial asupra infecțiilor locului intervenției chirurgicale [67]. Cu toate acestea, faptul că doar o mică proporție (10,71%) a prezentat o formă nerezistentă de *Staphylococcus aureus*, ridică probleme deoarece tulpinile rezistente la antibiotice pot complica semnificativ strategiile de tratament.

Un procent semnificativ (61,29%) de pacienți care prezintă infecții cu germeni multipli subliniază natura complexă și complexitatea gestionării acestor cazuri. Identificarea a 19 agenți patogeni diferiți în cadrul cazurilor de infecție evidențiază marea diversitate a microorganismelor care contribuie la aceste infecții. Această diversitate necesită planuri de tratament personalizate și capacitatea de a adapta strategiile la agenții patogeni emergenți.

Punctul forte al studiului este că am urmărit eșantioanele inflamatorii pe o perioadă lungă de timp și pe un lot destul de mare.

Limitările studiului sunt că este un studiu retrospectiv, numărul de pacienți înscriși în studiu este redus, nu suntem siguri dacă toți pacienții infectați s-au mai întors la spitalul nostru și există mai multe tipuri de proceduri.

1.6. Concluzii

Concluzionând se remarcă faptul că proteina C reactivă rămâne un element biologic fundamental în evaluarea biologică a complicațiilor infecțioase, dar necesită completarea cu alte teste cu specificitate mai mare pentru diagnosticarea și tratamentul ulterior al infecțiilor periprostetice.

Rezultatele studiului arată că valorile PCR postoperatorii la pacienții cu infecție articulară după PTȘ și PTG prezintă valori mai ridicate pentru PTȘ și mai scăzute pentru PTG [123].

Studiul II

2.1. INTRODUCERE

Îmbunătățirile semnificative au redus rata infecției articulare periprotetice în ultimele decenii, dar infecția articulară periprotetică rămâne în continuare principala cauză a revizuirii după artroplastia genunchiului și șoldului. Chiar dacă unii factori de risc precum caracteristicile demografice sunt rareori schimbătoare, permit așteptări mai precise în ceea ce privește riscurile individuale ale infecției articulare periprotetice și, astfel, sunt de ajutor pentru luarea deciziilor preoperatorii. Alții, care cresc riscul infecției articulare periprotetice, dar sunt potențial modificabili, ar trebui optimizați înainte de artroplastia electivă. Odată cu creșterea numărului de artroplastii efectuate în fiecare an, creșterea corespunzătoare a numărului de infecții articulare periprotetice este, de asemenea, așteptată. Prevenirea este prima și cea mai bună strategie pentru a minimiza această complicație cu consecințe uneori devastatoare. În același timp cu interesele recente apărute în prevenție, au fost descrise mai multe strategii, dar majoritatea pun accent pe măsurile intraoperatorii și postoperatorii. Strategiile de reducere a infecției articulare periprotetice ar trebui să înceapă cu identificarea și optimizarea factorilor de risc preexistenți. Înțelegerea acestor factori de risc poate ajuta la identificarea pacienților cu risc crescut și screening-ul adecvat pentru condițiile medicale anterioare fiind esențial pentru dezvoltarea intervențiilor adecvate acestor pacienți. Mai mult, aceste intervenții ar trebui să fie integrate și să fie în conformitate cu principiile generale pentru infecția locală chirurgicală. Deși progresele remarcabile au avut realizări în ultimele decenii, multe întrebări cu privire la practica standardizată pentru a preveni aceste complicații rămân fără răspuns pentru moment [57].

Este esențial de verificat dacă pacientul are alte infecții locale sau la distanță concomitente, cum ar fi infecția de tract urinar, iar cei cu infecții concomitente ar trebui să fie optimizați prin eradicarea infecției înainte de artroplastia electivă cu tratament antibioterapic adecvat. Același principiu se va aplica și pentru pacienții la care se descoperă preoperator infecții detectate la exudatul nazal, focare infecțioase dentare sau plica inghinală, care de asemenea necesită tratament înainte de intervenția chirurgicală [58].

2.2. Scop și obiective

Studiul de față își propune analiza infecțiilor preoperatorii ale pacienților care urmează a fi supuși intervențiilor de protezare de șold și genunchi. Pe parcursul timpului s-au demonstrat multiplele beneficii datorate analizelor preoperatorii în vederea depistării și tratării preoperatorii a infecțiilor asociate, care duc la o reducere a complicațiilor intra și postoperatorii.

Lucrarea de față își propune analiza intervențiilor chirurgicale de tip artroplastie de genunchi și de șold a pacienților din cadrul secției de Ortopedie a Spitalului Județean de Urgență Sibiu. Acest studiu are ca scop scoaterea în evidență a importanței depistării preoperatorii a infecțiilor asociate, în principal asimptomatice, și respectiv a tratării acestora preoperator. La momentul actual este considerat necesar a fi evidențiate rezultatele pozitive datorate depistării și tratării corespunzătoare a acestora, fiind un element important în longevitatea artroplastiei. De asemenea este important a evidenția categoria sau categoriile la care infecțiile preoperatorii se pozitivază cel mai frecvent, astfel

încât să nu se omită vreo infecție preoperatorie la categoria/categoriile la care infecția este cel mai frecvent prezentă.

Determinarea agentului patogen care a pozitivat infecția împreună cu examinarea aferentă este un obiectiv principal al acestei lucrări reprezentând și una din „materiile prime” ale acestui studiu. Este considerat esențial a se examina și care este cea mai frecventă examinare preoperatorie care determină rezultate pozitive la femei, respectiv la bărbați.

De asemenea, detectarea bacteriilor multirezistente este unul din obiectivele acestui studiu, acest aspect fiind deosebit de important pentru alegerea tratamentului corespunzător astfel încât să fie eficient.

2.3. MATERIALE ȘI METODE

În prima fază a studiului de față s-a realizat o analiză retrospectivă a 46 de pacienți internați în Secția Clinică Ortopedie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu la care s-a practicat o artroplastie de șold sau genunchi care au fost testați preoperator pentru detectarea de infecții concomitente.

Datele necesare au fost preluate și analizate din foile de observație clinică:

- Date personale: mediu de proveniență, gen, vârstă, ocupație
- Prezența sau absența infecției
- Agentul patogen incriminat
- Examinarea care a determinat rezultatele pozitive
- Răspunsul la tratament
- Bacterii multirezistente

Criteriile de includere ale pacienților în acest studiu sunt următoarele:

- o Pacienți internați și tratați în Secția Clinică Ortopedie și Traumatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu
- o Pacienți diagnosticați cu infecție periprotetică

2.4. Rezultate

După ce s-au analizat foile de observație și s-au studiat parametri clinici și paraclinici, s-a hotărât împărțirea pacienților după cum urmează:

2.4.1. Prezența sau absența infecțiilor preoperatorii

Pacienții asupra cărora s-a intervenit chirurgical pentru a se practica artroplastie de șold sau genunchi care au prezentat sau nu infecții preoperatorii la internarea pentru intervenția chirurgicală.

În urma examinărilor preoperatorii au fost detectate 16 infecții asimptomatice în rândul pacienților care urmează a fi supuși intervențiilor chirurgicale de șold și genunchi din totalul de 46 pacienți examinați, ceea ce reprezintă o treime din totalul pacienților. Acest rezultat ar trebui luat în considerare având în vedere că procentul de 34% este unul considerabil, 1 din 3 pacienți prezintă infecții asimptomatice la prezentarea în spital.

2.4.2. Agentul patogen implicat

Pacienții care au prezentat infecții decelate la examinările preoperatorii au fost împărțiți în funcție de agentul patogen implicat.

Rezultatele prezintă o discrepanță semnificativă în favoarea bacteriei Escherichia Coli care este prezentă în aproape 90% din cazuri față de stafilococ care este prezent în 12% din cazuri.

2.4.3. După examinarea care a detectat agentul patogen implicat

Pacienții examinați au fost împărțiți în funcție de agentul patogen implicat în raport cu examinarea care a pozitivat rezultatul.

Se poate decela că cel mai mare succes din punct de vedere al detectării infecțiilor preoperatorii asimptomatice este reprezentat de către urocultură care a determinat 12 rezultate pozitive din totalul de 16, respectiv un procent semnificativ de 75%. Pe de altă parte se observă că toate rezultatele pozitive detectate pe urocultură au fost pozivate de către bacteria E.coli, fără a detecta alte bacterii incriminate. Privind examinările exudatului faringian se poate afirma ca au fost detectate 4 rezultate pozitive din totalul de 16, doar o pătrime din totalul rezultatelor pozitive, dar spre deosebire de urocultură, cu ajutorul exudatului faringian au fost detectate atât E coli cât și Stafilococ în egală măsură, respectiv 2 rezultate pozitive pentru E.coli și 2 pentru Stafilococ.

2.4.4. Prezența bacteriilor multirezistente

Subiecții au fost împărțiți în funcție de prezența sau absența infecției respectiv, în funcție de rezistența la tratament.

Din totalul pacienților se decelează că un procent considerabil de pacienți nu prezintă infecții detectate preoperator (65%), dar la o treime dintre ei sunt prezente infecții asimptomatice (35%). Din acest procentaj, sunt prezente 22% infecții fără rezistență la tratament, iar la un procent semnificativ de 13% sunt prezente infecții cu bacterii multirezistente.

2.4.5. Răspunsul la tratament al pacienților detectați cu infecții preoperatorii

Pacienții selectați au fost împărțiți în funcție de răspunsul la tratament și agentul patogen care a determinat pozitivarea infecției.

În această figură se poate sesiza urocultura care a determinat cel mai mare procent din rezultatele pozitive determinate de examinările preoperatorii, detectând în totalitate E.coli, având un procent de 100% ca răspuns la tratament. Exudatul faringian, detectând jumătate E.coli și jumătate Stafilococ, de asemenea prezintă procentaj maxim în răspunsul la tratament, rezultând din cele două investigații un procent de 100% de răspuns la tratament. Urmărind figura 7 se poate constata că 13% din totalul infecțiilor sunt infecții cu bacterii multirezistente, respectiv 4 la urocultură și 2 la exudat faringian, dar în figura 8 se poate observa că deși sunt multirezistente, răspunsul la tratament este favorabil în toate cazurile.

2.5. Discuții

Prezența infecțiilor preoperatorii asimptomatice face ca atât pacienții cât și personalul medical să nu suspecteze prezența acestor infecții, care din punct de vedere statistic se constată că sunt suficient de numeroase cât să pună probleme unor pacienți, în special celor cu bacterii multirezistente.

Rezultatele statistice arată un procentaj de 34% infecții preoperatorii asimptomatice la pacienții care s-au prezentat pentru intervențiile chirurgicale de protezare de șold și genunchi, ceea ce înseamnă că 1 din 3 pacienți care se prezintă pentru intervențiile de artroplastie are o infecție asimptomatică asociată ce trebuie tratată astfel încât să nu disemineze agentul patogen ajungând la o infecție periprotetică.

În ceea ce privește agentul patogen incriminat, din acest studiu rezultă că aproape în exclusivitate, cu un procent masiv de 87,5% este prezentă bacteria *Escherichia Coli*. Diferența de procent este obținută de către *Stafilococ*, cu un procent de 12,5%. Rezultatele arată că atunci când pacientul se prezintă pentru intervenția chirurgicală, pacienții care prezintă o infecție asimptomatică asociată au o probabilitate foarte mare ca agentul patogen implicat să fie *Escherichia Coli*.

Analizând atât din privința examinării care a detectat agentul patogen cât și din privința agentului patogen incriminat, rezultă că urocultura a determinat trei sferturi din totalul infecțiilor asimptomatice detectate. Ceea ce e de remarcat este că urocultura deși a detectat trei sferturi din totalul infecțiilor, aceasta a detectat în exclusivitate doar *Escherichia Coli*, fără a detecta alte bacterii incriminate. Privind exudatul faringian, deși acesta a rezultat doar un sfert din totalul rezultatelor pozitive, se poate concluziona că acesta a determinat în egală măsură atât bacteria *Escherichia Coli* cât și *Stafilococ*.

Bacteriile multirezistente sunt o problemă de luat în calcul privind infecțiile asimptomatice preoperatorii, în acest studiu descoperindu-se că din totalul pacienților selectați, 13% dintre aceștia având infecție cu o bacterie multirezistentă. Acest aspect trebuie avut în vedere deoarece trebuie selectat tratamentul potrivit astfel încât acesta să fie eficient pentru bacteria multirezistentă.

Agentul patogen determinat de către examinările preoperatorii care prezintă multirezistență, este prezent în 67% din cazuri de către *Escherichia Coli*, iar restul de procente sunt reprezentate de către *Stafilococ*.

Despre răspunsul la tratament în infecțiile asimptomatice preoperatorii datele statistice arată rezultate îmbucurătoare deoarece urocultura, determinând cea mai mare parte din rezultatele pozitive preoperatorii, detectând exclusiv *Escherichia Coli*, are procent maximal de răspuns la tratament. Exudatul faringian prezintă de asemenea rezultate de 100% răspuns la tratament, deși acesta a detectat jumătate *Escherichia Coli* și jumătate *Stafilococ*. Trebuie menționat că în această statistică cu procentaj maxim de răspuns la tratament se află incluse și infecțiile cu bacterii multirezistente.

Calculând mai întâi pentru fiecare gen în parte pentru ca apoi să putem compara sexele între ele obținem un rezultat de 30% pacienți de sex masculin care prezintă infecție asimptomatică asociată prezentării, iar pentru sexul feminin un procentaj superior de 38%, această diferență fiind una notabilă și de așteptat datorită specificităților anatomice și fiziologice feminine, în principal datorate de uretra mai scurtă decât a bărbaților.

Screeningul preoperator are o valoare imensă în pregătirea adecvată a pacienților pentru PTȘ și PTG. Colectând probe pentru infecții urinare, exudat faringian și plicuri inghinale, chirurgii pot evalua starea generală de sănătate a pacientului și pot identifica potențiale surse de infecție. Această abordare proactivă de screening servește la minimizarea riscului de infecții postoperatorii, contribuind la asigurarea faptului că pacienții sunt în stare optimă pentru procedura chirurgicală iminentă. Acestea confirmă alte studii din literatura de specialitate [128].

2.6. Concluzii

Astfel, putem concluziona că studiul actual confirmă datele demonstrate de alte studii din literatură care au arătat un beneficiu în diagnosticarea, tratamentul infecțiilor asimptomatice preoperatorii și reducerea riscului de complicații infecțioase postoperatorii.

Depistarea preoperatorie a infecțiilor asimptomatice este semnificativ legată de infecțiile periprotetice. În grupul de pacienți, cu artroplastie de șold după fractură de col femural, 85% dintre cei care au dezvoltat o infecție periprotetică au avut o infecție asimptomatică preoperator. Cu toate acestea, agenții patogeni identificați preoperator sunt identici cu cei responsabili de infecții periprotetice în 50% din cazuri [123].

Studiul III

3. 1. Introducere

Acidul tranexamic (TXA) este un acid sintetic care limitează pierderile de sânge prin inhibarea fibrinolizei și a degradării trombilor. TXA saturează în mod reversibil situsul de legare a lizinei din plasminogen, împiedicând astfel interacțiunea protezei active, plasmina, cu situsul de legare de pe suprafața de fibrină, înhibând degradarea de fibrină de către plasmină. Acidul tranexamic (TXA) este disponibil sub numeroase forme intravenoase (IV), topice și orale și este utilizat pe scară largă în diferite specialități chirurgicale.

Un studiu recent arată ca utilizarea acidului tranexamic poate să scadă foarte mult necesitatea transfuziilor de sânge.

Datele referitoare la rezultatele perioperatorii, în special cele legate de evenimentele tromboembolice și renale, care constituie de cele mai multe ori îngrijorarea principală privind utilizarea agenților antifibrinolitici, sunt rare. Cu atât mai mult nu sunt date bazate pe populație care să detalieze rezultatele într-o cohortă mare în afara studiilor controlate randomizate, care adesea includ doar pacienți selectați pe baza unor criterii de includere stricte, care, practic, nu reflectă rezultatele practicii din lumea reală și sunt grevate de o validitate externă scăzută.

Administrarea IV și locală a acidului tranexamic pare a fi mai eficientă în reducerea necesarului de transfuzie și a cantității de sânge, fără a crește riscul de complicații tromboembolice în cazul artroplastiei totale de șold primare, în comparație cu administrarea IV sau locală.

Acidul tranexamic reduce considerabil pierderile de sânge într-o gamă largă de proceduri chirurgicale și îmbunătățește ratele de supraviețuire la pacienții tarați și traumatizați cu hemoragii severe. Deși, acționează, în principal, ca un inhibitor al fibrinolizei, are și un efect antiinflamator și poate contribui la atenuarea sindromului de răspuns inflamator sistemic întâlnit la unii pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă. Cu toate acestea, administrarea de acid tranexamic în doze mari a fost asociată cu convulsii și alte efecte adverse care măresc costul îngrijirii, iar administrarea de acid tranexamic pentru a reduce sângerarea perioperatorie trebuie să fie standardizată. Acidul tranexamic este bine tolerat, majoritatea reacțiilor adverse fiind considerate ușoare sau moderate. Evenimentele severe sunt rare în studii clinice, iar revizuirile literaturii de specialitate au arătat că acidul tranexamic este sigur în mai multe proceduri chirurgicale diferite.

3.2. Scop și obiective

Această lucrare urmărește eficacitatea acidului tranexamic dependentă de doză la pacienții care au fost supuși intervenției de artroplastie a șoldului și genunchiului, pacienți internați în Secția Clinică Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Dintre acești pacienți, douăzeci au primit o singură doză de acid tranexamic preoperator, în timp ce douăzeci au primit două doze de acid tranexamic.

Principalul obiectiv al acestei lucrări este de a investiga dacă o singură doză preoperatorie, administrată sub forma unei fiole de 500 mg/5ml cu treizeci de minute preoperator, are aceeași

eficacitate cu administrarea a două doze: una preoperator, la fel ca în cazul unei singure doze, și una postoperatorie, la opt ore după operație, fiecare doză constând în 500mg/5ml.

Un al doilea obiectiv este reprezentat de rata trombozei venoase profunde ca urmare a artroplastiei și a administrării acidului tranexamic.

Al treilea obiectiv este de a evidenția dacă se observă diferențe în ceea ce privește riscul hemoragiei și există diferențe din punct de vedere cantitativ în cazul în care se administrează două doze de acid tranexamic.

3.3. Materiale și metode

Lucrarea de față este un studiu observațional, prospectiv, care a inclus 40 de pacienți care au fost supuși intervenției de artroplastie de șold și genunchi. Pacienții au fost selectați în mod randomizat, 40 de pacienți care au fost operați consecutiv în cadrul Secției Clinice de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu [129]. Primul pacient a primit o doză de acid tranexamic, al doilea a primit două doze de acid tranexamic, al treilea o doză de acid tranexamic și tot așa până când ultimul a primit două doze de acid tranexamic.

Criteriile de diagnostic au inclus pentru tromboza venoasă: cavitate hipoeogenă sau fără ecou, semnal minim sau absent de flux sanguin în cazul trombozei și un puls Doppler care explică fie lipsa fluxului sanguin, fie lipsa de schimbare cu respirația. La toți pacienții s-a realizat profilaxia trombotică cu Enoxaparină 6000 UI administrat subcutanat. Inițierea terapiei a început cu o zi înainte de operație, continuând pentru 25 de zile postoperator.

În timpul operației, intra-articular s-au administrat două doze de Lidocaină 10 mg/ml, o doză de Adrenalină 1mg/ml; după operație nu s-a folosit drenaj. În timpul operației de PTG s-a folosit garoul, pacienții au fost mobilizați imediat postoperator, cu exerciții de susținere a greutateii (folosind un cadru de mers) și o gamă de mișcări pasive după ce ne-am consultat cu Departamentul de Reabilitare-Medicală. Pansamentul plăgii a fost efectuat în zilele 1, 3 și 14 după operație. Plaga a fost monitorizată pentru a evalua infecția superficială, hematumul sau seromul, echimozele majore, supurația și flictene.

Pacienții au fost monitorizați pe parcursul a trei faze distincte:

Faza preoperatorie:

- recoltare hemoleucogramă pentru a vedea valorile hemoglobinei cu o zi anterior operației

Faza postoperatorie :

- recoltare hemoleucogramă ziua 1 post-operator pentru a fi observată valoarea hemoglobinei
- recoltare hemoleucogramă în ziua cinci postoperator pentru a fi observată valoarea hemoglobinei
- ziua șase s-a efectuat ecografia Doppler a membrelor inferioare bilateral pentru a urmări semne de tromboză venoasă

Post externare :

- în ziua douăzeci și opt post-operator, la șapte zile de la terminarea tratamentului profilactic antitrombotic, s-a efectuat cea de-a doua ecografie Doppler a membrelor inferioare bilateral pentru a urmări semne de tromboză venoasă

Criterii de includere: Pacienții internați în Secția Clinică Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, care au suferit intervenția de artroplastie a șoldului și genunchiului.

Criterii de excludere: Pacienții cu antecedente de TVP, pacienții care prezentau o infecție, pacienții cu tratament anticoagulant pentru patologii cardiologice, pacienții cu hemoglobină preoperatorie mai mică de 11 g/dl pentru femei și mai mică de 13 g/dl pentru bărbați, pacienții cu screening inadecvat în perioada post-operatorie. În timpul urmăririi, doi pacienți din grupul cu două doze au fost pierduți, aceștia neprezentându-se la urmărirea post-operatorie la 30 de zile.

3.4. Rezultate

3.4.1. Distribuția în funcție de valoarea hemoglobinei la internare

Valorile hemoglobinei la internare se situează între 11 și 15 mg/dl.

Dintre cei 38 de pacienți incluși în lot: 13 pacienți au valori ale hemoglobinei la internare cuprinse între 11-13 mg/dl; 22 de pacienți au valori ale hemoglobinei la internare cuprinse între 13-15 mg /dl; 2 pacienți au valori ale hemoglobinei la internare mai mari de 15 mg/ dl.

Dintre pacienți: 58% au avut hemoglobina la internare în intervalul 13-15 mg /dl, un procent mai mic de 34 % din pacienți au avut hemoglobina la internare în intervalul 11-13 mg / dl, în timp ce un procent de 5 % din pacienți au avut hemoglobina la internare mai mare de 15 mg/dl.

Minimum Hb la internare a fost de 11 mg/dl, maximum la internare fiind de 16 mg/ dl, iar valoarea medie 13.3421 mg/ dl.

3.4.2. Valoarea hemoglobinei în funcție de numărul dozelor de acid tranexamic administrate

În cazul pacienților cărora le-a fost administrată o singură doză de acid tranexamic, valoarea medie a Hb în ziua 1 postoperator este 11,4250 mg/dl cu o deviație standard de 1,28672.

În cazul pacienților cărora le-au fost administrate două doze de acid tranexamic, valoarea medie a hemoglobinei în ziua 1 este de 11,5889 mg/dl cu o deviație standard de 1,39364.

În cazul pacienților care au primit o singură doză de acid tranexamic, valoarea medie a hemoglobinei în ziua 5 este de 10,5600 mg/dl cu o deviație standard de 1,32602.

În cazul pacienților care au primit două doze de acid tranexamic, valoarea medie a hemoglobinei în ziua 5 este de 10,7333 mg/dl, cu o deviație standard de 1,51619.

În cazul pacienților cu o singură doză de acid tranexamic administrate, valoarea medie a diferenței Hb între ziua preoperatorie și ziua 1 este de 1,8900.

În cazul pacienților cu două doze de acid tranexamic administrate, valoarea medie a diferenței Hb în ziua 1 și ziua 5 este de 1, 8500.

În cazul pacienților cu o singură doză de acid tranexamic administrată valoarea medie a diferenței Hb în ziua 1 și ziua 5 este de .8700.

În cazul pacienților cu două doze de acid tranexamic administrat, valoarea medie a diferenței Hb în ziua 1 și ziua 5 este de .8556.

3.4.3. Distribuția în funcție de numărul de doze de acid tranexamic administrate

Dintre cei 38 de pacienți, 18 pacienți au primit 2 doze, iar 20 de pacienți au primit 1 doză. 47% dintre pacienții incluși în studiu au primit o doză de acid tranexamic și într-un procent de 53% dintre pacienți au primit două doze de acid tranexamic.

3.4.9. Distribuția în funcție de numărul dozelor de acid tranexamic administrate și necesarul transfuzional

Dintre cei cu 1 doză de acid tranexamic administrată, 3 pacienți au primit transfuzie sanguină.

Dintre cei cu 2 doze de acid tranexamic administrate, 2 pacienți au primit transfuzie sanguină.

În cazul ambelor cohorte, un subset de pacienți a necesitat transfuzii de sânge. În grupul cu acid tranexamic în doză unică, trei pacienți au primit transfuzii, dintre care doi au fost transfuzați imediat după operație, în timp ce unul dintre pacienți a necesitat o transfuzie după măsurarea hemoglobinei de control la cinci zile postoperator. În mod asemănător, în cadrul grupului cu acid tranexamic administrat în două doze, doi pacienți au necesitat transfuzii, ambele administrate imediat după operație.

Ecografia Doppler

Examinările ecografice Doppler au relevat un caz singular de tromboză parțială a venei femurale la o femeie de 66 de ani (1,28%). Interesant este faptul că administrarea intravenoasă a acidului tranexamic nu a fost asociată cu un risc ridicat de evenimente trombo-embolice venoase.

Complicații

Nu au existat complicații majore ale plăgii; niciun pacient nu a avut nevoie de pansament suplimentar sau de îngrijire a plăgii pentru infecție superficială, hematom sau serom. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă între grupuri.

3.5. Discuții

Rezultatele studiului nostru arată că utilizarea TXA nu crește semnificativ incidența trombozei venoase simptomatice. Utilizarea TXA în artroplastia totală de genunchi, ca metodă de rutină pentru prevenirea anticoagulării, nu conduce la o incidență crescută a TEV simptomatice postoperatorii. În grupul nostru, incidența TVP este de numai 1,28%, comparativ cu alte studii în care aceasta este mai mare, de aproximativ 8,6% [130]. Într-un alt studiu care a comparat incidența TVP la pacienții cărora li s-a administrat TXA intraarticular și la cei cărora nu li s-a administrat TXA, rata TVP a fost de 4,3%. Acest studiu a arătat, ca și studiul nostru, că nu există nicio diferență în ceea ce privește incidența TVP între cele două grupuri [131].

Pacientului care a fost diagnosticat cu tromboză venoasă profundă i-a fost prescris Rivaroxaban, inițial în doză de 15 mg de două ori pe zi timp de 7 zile și ulterior în doză de 20 mg o dată pe zi timp de 23 de zile. La 30 de zile postoperator, la reevaluare, nu au existat semne de tromboză venoasă sau evenimente tromboembolice venoase. De menționat este faptul că dintre toți pacienții acesta avea IMC cel mai mare și a făcut parte din grupul care a primit o singură doză de acid tranexamic, de remarcat fiind faptul ca toți pacienții cu două doze de acid tranexamic au rămas fără tromboze.

IMC este recunoscut ca fiind un predictor independent pentru TV, dar nu este concludent dacă administrarea TXA a jucat un rol decisiv în evenimentul trombotic [132]. În plus, numeroase studii au investigat incidența VT în urma procedurilor ortopedice. Într-un studiu realizat de Bin Abd Razak și colab., în rândul a 531 de pacienți asiatici supuși unei artroplastii totale unilaterale a genunchiului fără anticoagulare postoperatorie, doar 4 persoane (0,75%) au prezentat TEV simptomatic, inclusiv un caz de embolie pulmonară simptomatică [133]. În schimb, o meta-analiză realizată de Januel et al., care a inclus 44.844 de cazuri de artroplastie totală de șold sau artroplastie totală de genunchi, cu anticoagulare, a raportat rate globale de apariție a TEV simptomatic, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară după artroplastia totală de genunchi de 1,09%, 0,63% și 0,27%, respectiv [134].

Într-un studiu retrospectiv realizat de Poeran și colab., care a acoperit 870 000 de pacienți supuși înlocuirii șoldului sau genunchiului pe parcursul a șase ani în 510 spitale din SUA, tromboza venoasă profundă a apărut la 0,4% dintre pacienții care au primit TXA și ușor mai mult, la 0,5%, la cei care nu au primit TXA [135]. În plus, un corp substanțial de literatură indică faptul că TXA are un profil de siguranță satisfăcător, fără nicio creștere observată a riscului de TEV. Aceste constatări sunt similare cu rezultatul obținut de noi [109], [136], [137], [138], [139], [140].

Analiza comparativă a nivelurilor de hemoglobină la prima zi postoperatorie a evidențiat o scădere relativ uniformă în ambele grupuri de studiu. A fost observată o diferență marginală de aproximativ 0,04 g/dl, indicând o scădere medie ușor mai mare a hemoglobinei în rândul pacienților din grupul cu două doze de acid tranexamic comparativ cu grupul cu o singură doză. Scăderea medie după prima zi PO a fost de 1,89 g/dl pentru pacienții care au primit o doză și de 1,85 g/dl pentru pacienții cu două doze. Aceste modificări ale nivelului Hb sunt comparabile cu alte studii găsite în literatură [141].

Această consistență în reducerea hemoglobinei a persistat la evaluarea postoperatorie din ziua a cincea, pacienții cu o singură doză de acid tranexamic prezentând o scădere medie ușor mai mare de aproximativ 0,015 g / dl. Scăderea medie după ziua a cincea PO a fost de 0,87 g/dl pentru pacienții care au primit 1 doză și 0,855 g/dl pentru pacienții care au primit 2 doze. Grupul cu doză dublă a

prezentat un declin comparabil, ceea ce consolidează răspunsul consistent la medicament în ambele grupuri. Aceste rezultate sunt diferite de cele constatate în alte studii care au urmărit Hb timp de cinci zile [142].

Studiul nostru a constatat că nu există nicio diferență observată între cele două grupuri în ceea ce privește scăderea Hb în prima zi PO și, de asemenea, în a cincea zi PO, la fel ca unele studii din literatura de specialitate. Studiul lui Andrew G Golz efectuat pe un grup de aproximativ 1 500 de pacienți împărțiți în două grupuri, la fel ca în studiul nostru, a arătat că nu au existat diferențe între grupul care a primit o doză și grupul care a primit două doze, spre deosebire de alte studii din literatura de specialitate în care a existat o diferență [143]. Studiul efectuat de Xiang-Dong Wu pe un grup de aproximativ 360 de pacienți arată că, în cazul administrării mai multor doze, scăderea nivelului de Hb este mai mică [142].

O altă constatare a acestui studiu este că nu există nicio diferență în ceea ce privește necesarul de transfuzii de sânge. Ambele grupuri au demonstrat un model similar, cu câte două paciente care au necesitat din nou transfuzii postoperatorii imediate. Singura diferență a fost din punct de vedere demografic; în grupul cu două doze au existat două femei care au avut nevoie de transfuzie de sânge, în timp ce în grupul cu o doză, doi bărbați au avut nevoie de transfuzie de sânge. La intervalul postoperator de cinci zile, un singur pacient a necesitat o transfuzie, în grupul cu o singură doză de acid tranexamic. Acest pacient a avut și cea mai mare scădere a valorii Hb între prima și a cincea zi, cu 2,8 puncte. Necesitățile de transfuzie sanguină au fost foarte scăzute, doar 13% dintre pacienți având nevoie de transfuzie sanguină, confirmând datele din literatura de specialitate [144]. Studiul nostru arată că nu există diferențe semnificative între aceste două grupuri, comparativ cu alte studii care au comparat o doză cu două doze, o doză administrată intravenos și una intraarticular [145].

Într-o meta-analiză realizată de Reale și colab. realizată în bazele de date Pub Med, Web of Science și Cochrane Library în decursul lunii ianuarie 2020, referitoare la complicațiile utilizării acidului tranexamic, au fost identificate 140 de articole care documentau 9067 de pacienți cărora li s-a administrat acid tranexamic. În mod particular, 82 de studii s-au axat pe artroplastia genunchiului, 41 pe artroplastia șoldului și alte 17 pe alte intervenții chirurgicale, precum reconstrucția ligamentului încrucișat anterior, fracturi intertrohanteriene și menisectomii. Protocolul de administrare intravenoasă al acidului tranexamic a fost studiat în 111 articole, cel intraarticular în 45, iar cel oral în 7. Nu au fost sesizate diferențe în ceea ce privește complicațiile tromboembolice între grupul care a primit acid tranexamic și grupul de control, nici în populația totală (2,4 % și 2,8 %), nici în alt grup bazat pe procedura chirurgicală și calea de administrare a acidului tranexamic. Aceștia au concluzionat că per total TXA nu a crescut riscul de complicații tromboembolice venoase, indiferent de calea de administrare, susținând utilizarea acidului tranexamic în siguranță la pacienții care urmează intervenții chirurgicale în sfera ortopedică [146].

Yong -Ze – Yang și colab. au realizat o meta-analiză care combină datele din 5 studii care au comparat eficacitatea și siguranța unei doze fixe de 1 g de acid tranexamic administrată intravenos cu două doze de câte 1 g administrate intravenos pentru artroplastia de șold sau de genunchi. Această meta-analiză a inclus studii controlate randomizate și studii de cohortă care au comparat eficacitatea și siguranța diferitelor doze de acid tranexamic pentru artroplastia șoldului și genunchiului. Cinci studii de cohortă care au inclus 5542 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere. Această meta-analiză a arătat ca 1 doză de 1 g și 2 doze de 1 g iv de acid tranexamic au aceeași eficacitate în ceea ce

privește reducerea pierderilor de sânge, a ratei de transfuzie sanguină, a nivelului de hemoglobină postoperatorii și a șederii postoperatorii în spital după artroplastia șoldului și a genunchiului fără a crește riscul de complicații postoperatorii. În cazul pacienților cu risc ridicat de complicații tromboembolice, poate fi preferată o singură doză de acid tranexamic de 1 g pe toată durata intervenției chirurgicale [147].

Nu am constatat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește complicațiile plăgii, cum ar fi infecțiile superficiale, hematumul sau serumul. Aceste constatări sunt comparabile cu datele din alte studii care au efectuat o urmărire a PO a plăgii la pacienții care au primit TXA [148].

Punctele forte ale studiului sunt faptul că a fost un studiu prospectiv pe un grup de pacienți selectați randomizat. A fost investigată și TVP subclinică, nu numai la pacienții simptomatici. Urmărirea a fost efectuată până în ziua 30 PO, la câteva zile după încetarea protecției anticoagulante.

Limitarea studiului a fost reprezentată de faptul că am avut un număr redus de pacienți.

3.6. Concluzii

În mod notabil, studiul abordează posibilele complicații, în special cele referitoare la incidența trombozei venoase profunde (TVP). Constatările indică faptul că nu există un risc crescut de TVP în grupul pacienților care au primit două doze de acid tranexamic. Absența unui risc crescut de tromboză venoasă profundă (TVP) în rândul celor care au primit o a doua doză susține și mai mult ipoteza că doza suplimentară s-ar putea să nu fie necesară [129].

În concluzie, aceste dovezi convingătoare expuse sugerează că administrarea unei a doua doze de acid tranexamic poate să nu fie necesară așa cum reiese din analiza nivelului de hemoglobină și a necesarului transfuzional [129].

Un prim argument este reprezentat de faptul că în cazul valorilor hemoglobinei nu s-a observat niciun avantaj dacă se administrează a doua doză de acid tranexamic. Astfel, au fost observate reduceri comparabile ale hemoglobinei în cazul pacienților care au primit o singură doză și cei cărora le-au fost administrate două doze. Acest aspect evidențiază că o doză suplimentară nu duce la o scădere mai substanțială a nivelului de hemoglobină și nici nu conferă avantaje în ceea ce privește gestionarea postoperatorie a transfuziei sângelui [129].

Cu atât mai mult, analiza cerințelor de transfuzii de sânge validează ideea cum că o a doua doză de acid tranexamic ar putea să nu fie justificată. Date nu evocă nicio tendință perceptibilă de reducere a nevoilor de transfuzii în rândul pacienților care au primit a doua doză, comparativ cu cei care au primit o singură doză. Acest lucru nuanțează faptul că doza suplimentară nu aduce beneficii tangibile în ceea ce privește atenuarea probabilității de transfuzii postoperatorii [129].

CONCLUZII GENERALE

Intervențiile chirurgicale de protezare totală a șoldului și a genunchiului reprezintă soluții terapeutice frecvent utilizate pentru ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcționalității în rândul pacienților cu afecțiuni articulare degenerative. Cu toate acestea, aceste proceduri nu sunt lipsite de riscuri, iar complicațiile postoperatorii pot avea un impact semnificativ asupra rezultatelor clinice și asupra calității vieții pacienților. De la infecții periprotetice și tromboze venoase profunde, până la dislocări și deteriorări ale protezelor, gestionarea acestor complicații este esențială pentru succesul pe termen lung al intervențiilor chirurgicale.

Studiul evidențiază importanța monitorizării proteinelor inflamatorii, cum ar fi proteina C reactivă (PCR), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și fibrinogenul, în diagnosticul precoce al infecțiilor periprotetice. Aceste evaluări nu doar că facilitează identificarea rapidă a posibilelor complicații, dar sunt și esențiale pentru monitorizarea eficienței tratamentului la pacienții afectați. Studiile au arătat că acești markeri inflamatori au prezentat o creștere semnificativă în primele 12-24 de ore după intervenția chirurgicală, atingând valori maxime pe parcursul zilelor 5, 7 și 21. Normalizarea acestor markeri se produce treptat, de obicei în decurs de câteva săptămâni, ceea ce subliniază necesitatea unei monitorizări atente și continue în perioada postoperatorie.

În cadrul acestei lucrări, s-au identificat diferențe semnificative, dar minime, în ceea ce privește variația și tendința de normalizare a parametrilor analizați între cele două grupuri de pacienți. Cu toate acestea, a fost observată o tendință mai lentă de normalizare a valorilor la pacienții care au beneficiat de artroplastie totală de genunchi, în comparație cu cei care au suferit o artroplastie totală de șold. Această constatare sugerează că intervențiile chirurgicale la nivelul genunchiului pot necesita un timp mai îndelungat pentru a ajunge la parametrii normali.

Rezultatele studiului au demonstrat că proteina C reactivă (PCR) reprezintă un marker sensibil și specific în diagnosticarea timpurie a infecțiilor postoperatorii, manifestându-se prin creșteri semnificative în rândul pacienților afectați. Această observație subliniază crucialitatea monitorizării nivelurilor de PCR în perioada perioperatorie, deoarece o detectare rapidă a modificărilor poate facilita intervenții rapide și eficiente, contribuind astfel la îmbunătățirea rezultatelor clinice și la reducerea complicațiilor postoperatorii.

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu sunt aliniate cu cele prezentate în literatura de specialitate, întărind conceptul că utilizarea markerilor inflamatori și hematologici poate avea un impact semnificativ asupra managementului pacienților care au suferit artroplastii totale. Această abordare permite o evaluare mai precisă a stării clinice a pacienților și facilitează luarea unor decizii informate în tratamentul postoperator, contribuind astfel la optimizarea procesului de recuperare și la reducerea riscurilor asociate intervențiilor chirurgicale.

O monitorizare riguroasă a parametrilor biologici perioperatorii, în special a proteinei C reactive (PCR), joacă un rol esențial în identificarea timpurie și gestionarea eficientă a infecțiilor. Această abordare nu doar că îmbunătățește rezultatele clinice, dar contribuie și la reducerea morbidității asociate intervențiilor de artroplastie totală la nivelul șoldului și genunchiului. Prin implementarea unor

procoale de monitorizare adecvate, se pot facilita intervenții rapide, care să minimizeze complicațiile postoperatorii și să optimizeze recuperarea pacienților.

Proteina C reactivă rămâne un marker biologic de bază pentru evaluarea complicațiilor infecțioase, având un rol important în detectarea proceselor inflamatorii. Totuși, pentru diagnosticarea și gestionarea adecvată a infecțiilor periprotetice, se impune să fie utilizate și alte teste pentru o specificitate mai ridicată, care să ofere o acuratețe mai mare în identificarea tipului și severității infecției. Această abordare integrată poate contribui semnificativ la îmbunătățirea intervențiilor terapeutice și la prevenirea complicațiilor pe termen lung.

Rezultatele studiului evidențiază diferențe semnificative în valorile PCR postoperatorii la pacienții cu infecție articulară, observându-se niveluri mai ridicate față de normal ale acestui marker inflamator la cei care au avut o infecție după o protezare totală a șoldului (PTȘ). În comparație cei care au beneficiat de o protezare totală a genunchiului (PTG), valorile sunt mai scăzute la cei cu infecții față de favoarea normală. Aceste diferențe sugerează că tipul de articulație protezată poate influența răspunsul inflamator postoperator în contextul unei infecții

Screeningul preoperator joacă un rol esențial în pregătirea riguroasă a pacienților pentru intervenții de PTȘ și PTG. Prin recoltarea de probe pentru analiza infecțiilor urinare, a exudatului faringian și a pluurilor inghinale, chirurgii pot evalua atât starea generală de sănătate a pacientului, cât și posibilele surse de infecție, care ar putea compromite succesul intervenției. Această abordare preventivă de screening contribuie la reducerea riscului de infecții postoperatorii și asigură faptul că pacienții se află în cea mai bună stare posibilă pentru a face față procedurii chirurgicale. Observațiile acestui studiu sunt în concordanță cu concluziile din literatura de specialitate, care susțin importanța screeningului preoperator în prevenirea complicațiilor.

Identificarea infecțiilor asimptomatice înainte de operație are legătură semnificativă cu incidența infecțiilor periprotetice. În grupul de pacienți care au suferit artroplastie de șold după fractura colului femural, 85% dintre cei care au dezvoltat ulterior o infecție periprotetică prezentau o infecție asimptomatică înainte de intervenție. Cu toate acestea, în 50% din cazuri agenții patogeni identificați preoperator au fost identici cu cei implicați în infecțiile periprotetice, sugerând o variabilitate a surselor infecțioase și importanța monitorizării continue.

În privința agenților patogeni identificați, rezultatele acestui studiu arată că bacteria *Escherichia coli* este prezentă aproape în exclusivitate, fiind responsabilă de 87,5% dintre cazurile de infecție. Restul procentelor sunt atribuite *Stafilococului*, care a fost identificat în 12,5% dintre cazuri. Aceste rezultate subliniază că la pacienții care prezintă infecții asimptomatice în momentul prezentării pentru intervenția chirurgicală există o probabilitate foarte mare ca *Escherichia coli* să fie agentul patogen predominant implicat în infecțiile periprotetice.

Datele statistice obținute în ceea ce privește răspunsul la tratament al infecțiilor asimptomatice preoperatorii indică rezultate încurajatoare pentru gestionarea eficientă a acestor infecții. Urocultura, fiind sursa principală de rezultate pozitive în faza preoperatorie și detectând în mod exclusiv bacteria *Escherichia coli*, a arătat un răspuns maxim la tratamentul administrat, ceea ce demonstrează o sensibilitate ridicată a acestui agent patogen la terapiile aplicate. În paralel, exudatul nazal a înregistrat și el o rată de succes de 100% în eradicarea infecțiilor identificate, chiar dacă agenții

patogeni detectați au fost mai variați, incluzând atât *Escherichia coli*, cât și *Stafilococul* în proporții aproximativ egale. Un aspect deosebit de important, care subliniază eficiența abordărilor terapeutice actuale, este faptul că acest procentaj maxim de răspuns la tratament se menține chiar și în cazul infecțiilor cauzate de bacterii multirezistente. Aceasta sugerează că tratamentele aplicate au fost suficient de puternice și specifice pentru a combate și acele infecții care ar putea fi mai dificil de tratat în alte condiții clinice. Astfel, rezultatele subliniază importanța screeningului preoperator și a tratamentului țintit, care pot contribui la prevenirea infecțiilor periprotetice și la optimizarea stării de sănătate a pacienților înainte de intervenție.

Studiul actual vine în sprijinul rezultatelor prezentate de alte cercetări din literatura de specialitate, confirmând beneficiile semnificative ale diagnosticării și tratamentului infecțiilor asimptomatice preoperatorii. Aceste constatări subliniază importanța abordării proactive a infecțiilor asimptomatice, care contribuie nu doar la reducerea riscului de complicații postoperatorii, ci și la îmbunătățirea stării generale de sănătate a pacienților înainte de intervenția chirurgicală. Astfel, screeningul și tratamentul preoperator dovedesc o valoare esențială în cadrul unui plan de pregătire chirurgicală bine fundamentat și eficient.

Un aspect notabil al studiului este abordarea complicațiilor posibile, în special a celor legate de incidența trombozei venoase profunde (TVP). Constatările sugerează că nu există un risc crescut de TVP în rândul pacienților care au fost tratați cu două doze de acid tranexamic. Aceste rezultate sugerează o reevaluare a protocoalelor de tratament preoperator, având în vedere că riscurile asociate cu administrarea de medicamente suplimentare ar putea să nu fie justificate în contextul beneficiilor clinice.

Dovezile convingătoare prezentate în acest studiu sugerează că administrarea unei a doua doze de acid tranexamic ar putea să nu fie necesară. Această concluzie este susținută de analiza nivelului de hemoglobină și a necesarului transfuzional, care indică faptul că rezultatele clinice obținute nu justifică o doză suplimentară. Astfel, se impune o reconsiderare a protocolului terapeutic, având în vedere eficiența dovedită a dozelor inițiale și impactul pozitiv asupra gestionării riscurilor asociate cu transfuzia de sânge.

Un prim argument în sprijinul acestei concluzii este faptul că, în ceea ce privește valorile hemoglobinei, nu s-au observat avantaje semnificative asociate cu administrarea celei de-a doua doze de acid tranexamic. Analizând datele, s-a constatat că pacienții care au primit o singură doză au prezentat reduceri comparabile ale hemoglobinei cu cei cărora le-au fost administrate două doze. Acest rezultat sugerează că o doză suplimentară de acid tranexamic nu contribuie la o scădere mai pronunțată a nivelului de hemoglobină și, prin urmare, nu oferă beneficii în ceea ce privește gestionarea transfuziei sanguine în perioada postoperatorie. Astfel, se conturează o clarificare a rolului acidului tranexamic, evidențiind eficiența administrării unei singure doze în prevenirea pierderilor de sânge fără a necesita intervenții suplimentare.

Analiza cerințelor de transfuzie de sânge susține și mai mult ideea că administrarea unei a doua doze de acid tranexamic ar putea să nu fie justificată. Datele obținute din studiu nu indică o tendință clară de reducere a necesarului de transfuzii în rândul pacienților care au primit această doză suplimentară, comparativ cu cei care au fost tratați cu o singură doză. Aceasta sugerează că administrarea unei doze adiționale nu oferă beneficii semnificative în ceea ce privește reducerea

riscurilor de transfuzie postoperatorie, subliniind astfel nevoia de a reconsidera strategiile de tratament în acest context.

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu sunt în deplină concordanță cu cele prezentate în literatura de specialitate, consolidând conceptul conform căruia utilizarea markerilor inflamatori și a parametrilor hematologici are un impact semnificativ asupra managementului pacienților care au fost supuși unei artroplastii totale. Acest lucru se datorează faptului că acești markeri pot oferi informații valoroase despre starea de sănătate a pacientului, ajutând la identificarea precoce a posibilelor complicații și la monitorizarea răspunsului la tratament. Prin integrarea acestor date în procesul decizional, medicii pot elabora strategii personalizate de tratament care să răspundă nevoilor specifice ale fiecărui pacient.

Această abordare nu doar că facilitează luarea unor decizii informate în tratamentul postoperator, dar contribuie și la optimizarea procesului de recuperare, prin reducerea timpului de spitalizare și a riscurilor asociate intervențiilor chirurgicale. În plus, un management atent al markerilor inflamatori poate îmbunătăți rezultatele pe termen lung, sprijinind astfel pacienții pentru atingerea unei funcții optime a articulațiilor și pentru o calitate superioară a vieții. Prin urmare, integrarea acestor markeri în evaluarea clinică nu este doar benefică, ci devine o componentă esențială în îngrijirea postoperatorie a pacienților.

Contribuții personale și elemente de originalitate ale tezei

Proteina C reactivă este un element biologic fundamental în evaluarea biologică a complicațiilor infecțioase; momentan, încă necesită completarea cu alte teste cu specificitate mai mare pentru diagnosticarea și tratamentul ulterior al infecțiilor periprotetice. Studiul efectuat ar putea fi un prim pas în aprofundarea acestor valori ale PCR postoperator la pacienții cu infecție articulară. Am observat că PCR are valori mai ridicate pentru mai mult timp în cazul infecțiilor după PTȘ și contrar așteptărilor în cazul PTG prezintă valori mai scăzute. Studiul realizat ar putea furniza un punct de pornire pentru investigarea mai detaliată a valorilor postoperatorii ale PCR la pacienții cu infecție articulară.

Analiza infecțiilor asimptomatice demonstrează beneficiul tratamentului acestor infecții preoperatorii pentru a reduce riscului de complicații infecțioase postoperatorii. În grupul de pacienți cu artroplastie de șold după fractură de col femural, 85% dintre cei care au dezvoltat o infecție periprotetică au avut și o infecție asimptomatică preoperator. Agenții patogeni identificați preoperator sunt identici cu cei responsabili de infecții periprotetice în 50% din cazuri.

Studiul demonstrează că nu avem o incidență mai mare a trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare după administrarea de acid tranexamic la pacienții la care s-a efectuat artroplastie totală de șold și genunchi, indiferent de doza administrată. Am descoperit și că nu avem nici o diferență semnificativă a nivelului de scădere al hemoglobinei postoperator, indiferent de doza de acid tranexamic administrată pacienților.

Limitele cercetărilor proprii

În primul rând, una din limitările importante ale studiului de față este numărul relativ mic de pacienți înrolați în studii.

Altă limitare destul de importantă în această cercetare este lipsa unui follow-up suficient de bun al pacienților postoperator.



- [1] O. Ethgen, O. Bruyère, F. Richy, C. Dardennes, and J.-Y. Reginster, "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*, vol. 86, no. 5, pp. 963–974, May 2004, doi: 10.2106/00004623-200405000-00012.
- [2] L. M. March *et al.*, "Outcomes after hip or knee replacement surgery for osteoarthritis. A prospective cohort study comparing patients' quality of life before and after surgery with age-related population norms," *Med J Aust*, vol. 171, no. 5, pp. 235–238, Sep. 1999.
- [3] E. H. Lawson, M. M. Gibbons, A. M. Ingraham, P. G. Shekelle, and C. Y. Ko, "Appropriateness criteria to assess variations in surgical procedure use in the United States," *Arch Surg*, vol. 146, no. 12, pp. 1433–1440, Dec. 2011, doi: 10.1001/archsurg.2011.581.
- [4] R. L. Kane *et al.*, "Total knee replacement," *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, no. 86, pp. 1–8, Dec. 2003.
- [5] D. B. Bumpass and R. M. Nunley, "Assessing the value of a total joint replacement," *Curr Rev Musculoskelet Med*, vol. 5, no. 4, pp. 274–282, Oct. 2012, doi: 10.1007/s12178-012-9139-6.
- [6] K. S. O. K, L. E. M. F., and H. M., "Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030," *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, vol. 89, no. 4, Apr. 2007, doi: 10.2106/JBJS.F.00222.
- [7] J. D. Katz, S. Agrawal, and M. Velasquez, "Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome," *Curr Opin Rheumatol*, vol. 22, no. 5, pp. 512–519, Sep. 2010, doi: 10.1097/BOR.0b013e328333bfb4b.
- [8] S. F. Lanes *et al.*, "Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis and osteoarthritis in a managed care setting: the importance of drug and surgery costs," *Arthritis Rheum*, vol. 40, no. 8, pp. 1475–1481, Aug. 1997, doi: 10.1002/art.1780400816.
- [9] J. Aronson, "Osteoarthritis of the young adult hip: etiology and treatment," *Instr Course Lect*, vol. 35, pp. 119–128, 1986.
- [10] I. Marin and N. Capro, "ETAPE DECISIVE ÎN DEZVOLTAREA SERVICIULUI TRAUMATOLOGIE ȘI ORTOPEDIE DIN REPUBLICA MOLDOVA".
- [11] E. L. Kuyinu, G. Narayanan, L. S. Nair, and C. T. Laurencin, "Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes," *J Orthop Surg Res*, vol. 11, p. 19, Feb. 2016, doi: 10.1186/s13018-016-0346-5.
- [12] J. A. Jordan and B. Burns, "Anatomy, Abdomen and Pelvis: Hip Arteries," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Oct. 19, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542174/>
- [13] S. Chung, "The arterial supply of the developing proximal end of the human femur:," *The Journal of Bone & Joint Surgery*, vol. 58, no. 7, pp. 961–970, Oct. 1976, doi: 10.2106/00004623-197658070-00011.
- [14] L. Hirtler, A. Lübbers, and C. Rath, "Vascular coverage of the anterior knee region - an anatomical study," *J Anat*, vol. 235, no. 2, pp. 289–298, Aug. 2019, doi: 10.1111/joa.13004.
- [15] K. Bakri, A. Y. Shin, and S. L. Moran, "The Vascularized Medial Femoral Corticoperiosteal Flap for Reconstruction of Bony Defects within the Upper and Lower Extremities," *Semin Plast Surg*, vol. 22, no. 3, pp. 228–233, Aug. 2008, doi: 10.1055/s-2008-1081405.
- [16] S. Hugon, A. Koninckx, and O. Barbier, "Vascularized osteochondral graft from the medial femoral trochlea: anatomical study and clinical perspectives," *Surg Radiol Anat*, vol. 32, no. 9, pp. 817–825, Nov. 2010, doi: 10.1007/s00276-010-0629-1.
- [17] A. S. Reddy and R. W. Frederick, "Evaluation of the intraosseous and extraosseous blood supply to the distal femoral condyles," *Am J Sports Med*, vol. 26, no. 3, pp. 415–419, 1998, doi: 10.1177/03635465980260031201.
- [18] G. K. Gupta, P. Kumar, S. Rani, and A. Kumari, "Morphological study of the menisci of the knee joint in human cadaver in Jharkhand population," *J Family Med Prim Care*, vol. 11, no. 8, pp. 4723–4729, Aug. 2022, doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_2416_21.
- [19] "Fractura de col femural," *Ortopedie explicata*. Simptome si tratament. Accessed: Oct. 19, 2024. [Online]. Available: <https://www.lectiadeortopedie.ro/traumatologia-membrului-inferior/fractura-de-col-femural/>
- [20] J. Dargel, J. Oppermann, G.-P. Brüggemann, and P. Eysel, "Dislocation following total hip replacement," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 111, no. 51–52, pp. 884–890, Dec. 2014, doi: 10.3238/arztebl.2014.0884.
- [21] A. Siddiqi, B. D. Springer, A. F. Chen, and N. S. Piuze, "Diagnosis and Management of Intraoperative Fractures in Primary Total Hip Arthroplasty," *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 29, no. 10, pp. e497–e512, May 2021, doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00818.
- [22] J. E. Phillips, T. P. Crane, M. Noy, T. S. J. Elliott, and R. J. Grimer, "The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 88, no. 7, pp. 943–948, Jul. 2006, doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17150.

- [23] C. H. Kim, J.-H. Yoo, Y.-K. Lee, Y.-Y. Won, and J.-S. Park, "Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: A Survey of the Korean Hip Society," *Hip Pelvis*, vol. 35, no. 3, pp. 200–205, Sep. 2023, doi: 10.5371/hp.2023.35.3.200.
- [24] S. Martelli, F. Taddei, L. Cristofolini, E. Schileo, N. Rushton, and M. Viceconti, "A new hip epiphyseal prosthesis: design revision driven by a validated numerical procedure," *Med Eng Phys*, vol. 33, no. 10, pp. 1203–1211, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.medengphy.2011.05.010.
- [25] K. G. Mann, K. Brummel, and S. Butenas, "What is all that thrombin for?," *J Thromb Haemost*, vol. 1, no. 7, pp. 1504–1514, Jul. 2003, doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x.
- [26] W. D. Fisher, "Impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty," *Can J Surg*, vol. 54, no. 5, pp. 344–351, Oct. 2011, doi: 10.1503/cjs.007310.
- [27] O. E. Dahl *et al.*, "Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery," *Thromb Res*, vol. 80, no. 4, pp. 299–306, Nov. 1995, doi: 10.1016/0049-3848(95)00180-y.
- [28] M. A. McNally, R. Bahadur, E. A. Cooke, and R. A. Mollan, "Venous haemodynamics in both legs after total knee replacement," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 79, no. 4, pp. 633–637, Jul. 1997.
- [29] S. R. Kahn and S. Shivakumar, "What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery," *Res Pract Thromb Haemost*, vol. 4, no. 3, pp. 366–376, Mar. 2020, doi: 10.1002/rth2.12323.
- [30] W. H. Geerts *et al.*, "Prevention of venous thromboembolism," *Chest*, vol. 119, no. 1 Suppl, pp. 132S–175S, Jan. 2001, doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.132s.
- [31] Y. Yamashita, T. Morimoto, and T. Kimura, "Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective," *J Cardiol*, vol. 79, no. 1, pp. 79–89, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jjcc.2021.08.026.
- [32] H. C. Sagi *et al.*, "Venous Thromboembolism Prophylaxis in Orthopaedic Trauma Patients: A Survey of OTA Member Practice Patterns and OTA Expert Panel Recommendations," *J Orthop Trauma*, vol. 29, no. 10, pp. e355–362, Oct. 2015, doi: 10.1097/BOT.0000000000000387.
- [33] G. H. Guyatt, E. A. Akl, M. Crowther, D. D. Gutterman, and H. J. Schuünemann, "Executive Summary," *Chest*, vol. 141, no. 2 Suppl, pp. 7S–47S, Feb. 2012, doi: 10.1378/chest.1412S3.
- [34] Q. Wei *et al.*, "Aspirin versus LMWH for VTE prophylaxis after orthopedic surgery," *Open Med (Wars)*, vol. 18, no. 1, p. 20230760, Aug. 2023, doi: 10.1515/med-2023-0760.
- [35] F. S. Drescher, B. E. Sirovich, A. Lee, D. H. Morrison, W. H. Chiang, and R. J. Larson, "Aspirin versus anticoagulation for prevention of venous thromboembolism major lower extremity orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis," *J Hosp Med*, vol. 9, no. 9, pp. 579–585, Sep. 2014, doi: 10.1002/jhm.2224.
- [36] "Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture | PCORI." Accessed: Oct. 02, 2024. [Online]. Available: <https://www.pcori.org/research/pcori-literature/aspirin-or-low-molecular-weight-heparin-thromboprophylaxis-after-fracture>
- [37] J. E. Farey, V. V. G. An, V. Sidhu, S. Karunaratne, and I. A. Harris, "Aspirin versus enoxaparin for the initial prevention of venous thromboembolism following elective arthroplasty of the hip or knee: A systematic review and meta-analysis," *Orthop Traumatol Surg Res*, vol. 107, no. 1, p. 102606, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.otsr.2020.04.002.
- [38] V. S. Sidhu *et al.*, "CRISTAL (a cluster-randomised, crossover, non-inferiority trial of aspirin compared to low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in hip or knee arthroplasty, a registry nested study): statistical analysis plan," *Trials*, vol. 22, p. 564, Aug. 2021, doi: 10.1186/s13063-021-05486-0.
- [39] S. B. Deitelzweig, S. C. McKean, A. N. Amin, D. J. Brotman, A. K. Jaffer, and A. C. Spyropoulos, "Prevention of venous thromboembolism in the orthopedic surgery patient," *Cleve Clin J Med*, vol. 75 Suppl 3, pp. S27–36, Apr. 2008, doi: 10.3949/ccjm.75.suppl_3.s27.
- [40] F. Salamanna *et al.*, "Key Components, Current Practice and Clinical Outcomes of ERAS Programs in Patients Undergoing Orthopedic Surgery: A Systematic Review," *J Clin Med*, vol. 11, no. 14, p. 4222, Jul. 2022, doi: 10.3390/jcm11144222.
- [41] K. Alsheikh *et al.*, "Efficacy and Safety of Thromboprophylaxis Post-Orthopedic Surgery," *Cureus*, vol. 13, no. 11, p. e19691, Nov. 2021, doi: 10.7759/cureus.19691.
- [42] E. J *et al.*, "Review of Therapeutic Options for the Prevention of VTE in Total Joint Arthroplasty," *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, vol. 5, no. 1, Mar. 2020, doi: 10.3390/geriatrics5010018.
- [43] A. Jones and R. A. Al-Horani, "Venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopedic Surgeries and Factor XIa Inhibitors," *Med Sci (Basel)*, vol. 11, no. 3, p. 49, Aug. 2023, doi: 10.3390/medsci11030049.
- [44] R. D. Hull *et al.*, "Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators," *Arch Intern Med*, vol. 160, no. 14, pp. 2199–2207, Jul. 2000, doi: 10.1001/archinte.160.14.2199.
- [45] R. D. Hull *et al.*, "Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review," *Arch Intern Med*, vol. 161, no. 16, pp. 1952–1960, Sep. 2001, doi: 10.1001/archinte.161.16.1952.

- [46] O. Cs, M. Ja, Z. Kj, and C. De, "A Century of Heparin," *The Annals of thoracic surgery*, vol. 108, no. 3, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.03.104.
- [47] J. Hirsh, V. Fuster, J. Ansell, J. L. Halperin, American Heart Association, and American College of Cardiology Foundation, "American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy," *Circulation*, vol. 107, no. 12, pp. 1692–1711, Apr. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000063575.17904.4E.
- [48] P. S, S. R, P. Cv, and P. N, "Warfarin," PubMed. Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261922/>
- [49] H. N. Tun, M. T. Kyaw, E. Rafflenbeul, and X. L. Suástegui, "Role of Direct Oral Anticoagulants for Post-operative Venous Thromboembolism Prophylaxis," *Eur Cardiol*, vol. 17, p. e11, May 2022, doi: 10.15420/ecr.2021.55.
- [50] T. Am, K. S, and S. G, "Diagnostic tests and strategies in venous thromboembolism," *Phlebology*, vol. 27 Suppl 2, 2012, doi: 10.1258/phleb.2012.012s35.
- [51] Y. Jiang, J. Li, Y. Liu, and W. Zhang, "Diagnostic accuracy of deep vein thrombosis is increased by analysis using combined optimal cut-off values of postoperative plasma D-dimer levels," *Exp Ther Med*, vol. 11, no. 5, pp. 1716–1720, May 2016, doi: 10.3892/etm.2016.3125.
- [52] A. Shahi, M. M. Kheir, M. Tarabichi, H. R. S. Hosseinzadeh, T. L. Tan, and J. Parvizi, "Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 99, no. 17, pp. 1419–1427, Sep. 2017, doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [53] C.-T. Wu, B. Chen, J.-W. Wang, S.-H. Yen, and C.-C. Huang, "Plasma D-dimer is not useful in the prediction of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in patients using rivaroxaban for thromboprophylaxis," *J Orthop Surg Res*, vol. 13, p. 173, Jul. 2018, doi: 10.1186/s13018-018-0883-1.
- [54] X. Fan *et al.*, "The value of D-dimer, ESR and CRP in the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis of Lower Limbs After Hip and Knee Joint Replacement," Feb. 04, 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-171633/v1.
- [55] C. Molugu, G. Fisher, B. Hirons, D. Hughes, and S. Raftery, "P151 V-DimERS Study - Value of D-Dimers in Estimating Risk of Significant Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis," *Thorax*, vol. 68, no. Suppl 3, pp. A144–A144, Dec. 2013, doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204457.301.
- [56] A. Wedlund and A. Voslar, "Is the D-dimer test a viable option for the detection of PE?," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 55, no. supplement 1, pp. 2708–2708, May 2014.
- [57] H.-Y. Lin *et al.*, "Deep vein thrombosis after major orthopedic surgery in Taiwan: A prospective cross-sectional study and literature review," *J Formos Med Assoc*, vol. 121, no. 8, pp. 1541–1549, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.jfma.2021.12.027.
- [58] V. Mula, S. Parikh, S. Suresh, A. Bottle, M. Loeffler, and M. Alam, "Venous thromboembolism rates after hip and knee arthroplasty and hip fractures," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 21, no. 1, p. 95, Feb. 2020, doi: 10.1186/s12891-020-3100-4.
- [59] A. J. Tande, E. O. Gomez-Urena, E. F. Berbari, and D. R. Osmon, "Management of Prosthetic Joint Infection," *Infect Dis Clin North Am*, vol. 31, no. 2, pp. 237–252, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.idc.2017.01.009.
- [60] I. Ivarsson, O. Wahlström, K. Djerf, and S. A. Jacobsson, "Revision of infected hip replacement. Two-stage procedure with a temporary gentamicin spacer," *Acta Orthop Scand*, vol. 65, no. 1, pp. 7–8, Feb. 1994, doi: 10.3109/17453679408993707.
- [61] F. Leung, C. J. Richards, D. S. Garbuz, B. A. Masri, and C. P. Duncan, "Two-stage Total Hip Arthroplasty: How Often Does It Control Methicillin-resistant Infection?," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 469, no. 4, p. 1009, Dec. 2010, doi: 10.1007/s11999-010-1725-6.
- [62] C. Toulson *et al.*, "Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on 'our institution's' experience from 1989 to 2003," *J Arthroplasty*, vol. 24, no. 7, pp. 1051–1060, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.arth.2008.07.004.
- [63] K. R. Berend, J. Adolph V Lombardi, M. J. Morris, A. G. Bergeson, J. B. Adams, and M. A. Sneller, "Two-stage Treatment of Hip Periprosthetic Joint Infection Is Associated With a High Rate of Infection Control but High Mortality," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 471, no. 2, p. 510, Sep. 2012, doi: 10.1007/s11999-012-2595-x.
- [64] W. R. Murray, "Use of antibiotic-containing bone cement," *Clin Orthop Relat Res*, no. 190, pp. 89–95, Nov. 1984.
- [65] R. E. de Paula, F. B. Loures, F. Rondon, R. P. e Albuquerque, P. V. Maia, and J. M. Barreto, "Evaluation of the serum level of CRP for diagnosing acute periprosthetic infection after TKA*," *Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences*, vol. 21, no. 1, Art. no. 1, Jun. 2022, doi: 10.12957/bjhbs.2022.68178.
- [66] A. Zahar and T. A. Gehrke, "One-Stage Revision for Infected Total Hip Arthroplasty," *Orthop Clin North Am*, vol. 47, no. 1, pp. 11–18, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.ocl.2015.08.004.
- [67] J. Charnley, "Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room," *Clin Orthop Relat Res*, vol. 87, pp. 167–187, Sep. 1972, doi: 10.1097/00003086-197209000-00020.

- [68] P. Hernigou, C.-H. Flouzat-Lachianette, R. Jalil, S. Uirassu Batista, I. Guissou, and A. Poignard, "Treatment of Infected Hip Arthroplasty," *Open Orthop J*, vol. 4, pp. 126–131, Mar. 2010, doi: 10.2174/1874325001004010126.
- [69] R. Fleaca, S. I. C. Mitariu, V. Oleksik, M. Oleksik, and M. Roman, "Mechanical Behaviour of Orthopaedic Cement Loaded with Antibiotics in the Operation Room," *Mat.Plast.*, vol. 54, no. 2, pp. 402–407, Jun. 2017, doi: 10.37358/MP.17.2.4860.
- [70] B. Wj, "Microbiology of the infected total joint arthroplasty," *Seminars in arthroplasty*, vol. 5, no. 3, Jul. 1994, Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10155152/>
- [71] P. G. Hope, K. G. Kristinsson, P. Norman, and R. A. Elson, "Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci," *J Bone Joint Surg Br*, vol. 71, no. 5, pp. 851–855, Nov. 1989, doi: 10.1302/0301-620X.71B5.2584258.
- [72] A. V. Pisciotta, D. W. Westring, C. DePrey, and B. Walsh, "Mitogenic effect of phytohaemagglutinin at different ages," *Nature*, vol. 215, no. 5097, pp. 193–194, Jul. 1967, doi: 10.1038/215193a0.
- [73] A. G. Gristina, "Biofilms and chronic bacterial infections," *Clinical Microbiology Newsletter*, vol. 16, no. 22, pp. 171–176, Nov. 1994, doi: 10.1016/0196-4399(94)90037-X.
- [74] M. D. Roman *et al.*, "Are There Any Changes in the Causative Microorganisms Isolated in the Last Years from Hip and Knee Periprosthetic Joint Infections? Antimicrobial Susceptibility Test Results Analysis," *Microorganisms*, vol. 11, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2023, doi: 10.3390/microorganisms11010116.
- [75] F. Iannotti *et al.*, "Prevention of Periprosthetic Joint Infection (PJI): A Clinical Practice Protocol in High-Risk Patients," *Tropical Medicine and Infectious Disease*, vol. 5, no. 4, Art. no. 4, Dec. 2020, doi: 10.3390/tropicalmed5040186.
- [76] S. A. Gómez-Ochoa, B. B. Espín-Chico, N. A. García-Rueda, A. Vega-Vera, and J. L. Osma-Rueda, "Risk of Surgical Site Infection in Patients with Asymptomatic Bacteriuria or Abnormal Urinalysis before Joint Arthroplasty: Systematic Review and Meta-Analysis," *Surg Infect (Larchmt)*, vol. 20, no. 3, pp. 159–166, Apr. 2019, doi: 10.1089/sur.2018.201.
- [77] A. F. Widmer, "New Developments in Diagnosis and Treatment of Infection in Orthopedic Implants," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, no. Supplement_2, pp. S94–S106, Sep. 2001, doi: 10.1086/321863.
- [78] S. Battistelli, M. Fortina, S. Carta, R. Guerranti, F. Nobile, and P. Ferrata, "Serum C-Reactive Protein and Procalcitonin Kinetics in Patients Undergoing Elective Total Hip Arthroplasty," *BioMed Research International*, vol. 2014, no. 1, p. 565080, 2014, doi: 10.1155/2014/565080.
- [79] X.-X. Chen, T. Wang, J. Li, and H. Kang, "Relationship between Inflammatory Response and Estimated Complication Rate after Total Hip Arthroplasty," *Chin Med J (Engl)*, vol. 129, no. 21, pp. 2546–2551, Nov. 2016, doi: 10.4103/0366-6999.192772.
- [80] G. Falzarano *et al.*, "Use of Common Inflammatory Markers in the Long-Term Screening of Total Hip Arthroprosthesis Infections: Our Experience," *Adv Orthop*, vol. 2017, p. 9679470, 2017, doi: 10.1155/2017/9679470.
- [81] Q. Zhou *et al.*, "Changes of Hemoglobin and Hematocrit in Elderly Patients Receiving Lower Joint Arthroplasty without Allogeneic Blood Transfusion," *Chin Med J (Engl)*, vol. 128, no. 1, pp. 75–78, Jan. 2015, doi: 10.4103/0366-6999.147817.
- [82] G. Vicenti *et al.*, "Serum biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection: consolidated evidence and recent developments," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 23, no. 2 Suppl, pp. 43–50, Apr. 2019, doi: 10.26355/eurrev_201904_17473.
- [83] A. Markanday, "Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians," *Open Forum Infect Dis*, vol. 2, no. 3, p. ofv098, Sep. 2015, doi: 10.1093/ofid/ofv098.
- [84] O. Bilgen, T. Atici, K. Durak, null Karaeminogullari, and M. S. Bilgen, "C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty," *J Int Med Res*, vol. 29, no. 1, pp. 7–12, 2001, doi: 10.1177/147323000102900102.
- [85] M. O, G. G, G. Mc, N. M, and M. F, "Postoperative physiopathological analysis of inflammatory parameters in patients undergoing hip or knee arthroplasty," *International journal of tissue reactions*, vol. 23, no. 4, 2001, Accessed: Oct. 05, 2024. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11771779/>
- [86] C. Jennewein, N. Tran, P. Paulus, P. Ellinghaus, J. A. Eble, and K. Zacharowski, "Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation," *Mol Med*, vol. 17, no. 5–6, pp. 568–573, 2011, doi: 10.2119/molmed.2010.00146.
- [87] D. Davalos and K. Akassoglou, "Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease," *Semin Immunopathol*, vol. 34, no. 1, pp. 43–62, Jan. 2012, doi: 10.1007/s00281-011-0290-8.
- [88] S. M. Klim *et al.*, "Fibrinogen - A Practical and Cost Efficient Biomarker for Detecting Periprosthetic Joint Infection," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 8802, Jun. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-27198-3.
- [89] P. E. Di Cesare, E. Chang, C. F. Preston, and C. Liu, "Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 87, no. 9, pp. 1921–1927, Sep. 2005, doi: 10.2106/JBJS.D.01803.
- [90] K. L. Becker, R. Snider, and E. S. Nylen, "Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations," *Crit Care Med*, vol. 36, no. 3, pp. 941–952, Mar. 2008, doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB.

- [91] L. Simon, F. Gauvin, D. K. Amre, P. Saint-Louis, and J. Lacroix, "Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis," *Clin Infect Dis*, vol. 39, no. 2, pp. 206–217, Jul. 2004, doi: 10.1086/421997.
- [92] D. L. *et al.*, "Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections," *International journal of immunopathology and pharmacology*, vol. 24, no. 2, Jun. 2011, doi: 10.1177/039463201102400216.
- [93] M. Ettinger *et al.*, "Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure," *Clin Infect Dis*, vol. 61, no. 3, pp. 332–341, Aug. 2015, doi: 10.1093/cid/civ286.
- [94] P. Kragstbjerg, H. Holmberg, and T. Vikerfors, "Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations," *Eur J Surg*, vol. 161, no. 1, pp. 17–22, Jan. 1995.
- [95] V. Mandalia, K. Eyres, P. Schranz, and A. Toms, "Evaluation of patients with a painful total knee replacement," *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, vol. 90, pp. 265–71, Apr. 2008, doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20140.
- [96] J. White, M. Kelly, and R. Dunsmuir, "C-reactive protein level after total hip and total knee replacement," *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, vol. 80-B, no. 5, pp. 909–911, Sep. 1998, doi: 10.1302/0301-620X.80B5.0800909.
- [97] K. Nazem, M. Motififard, and M. Yousefian, "Variations in ESR and CRP in total knee arthroplasty and total hip arthroplasty in Iranian patients from 2009 to 2011," *Adv Biomed Res*, vol. 5, p. 148, 2016, doi: 10.4103/2277-9175.187403.
- [98] A. Saleh, J. George, M. Faour, A. K. Klika, and C. A. Higuera, "Serum biomarkers in periprosthetic joint infections," *Bone Joint Res*, vol. 7, no. 1, pp. 85–93, Feb. 2018, doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323.
- [99] Shang G. *et al.*, "Diagnostic values of serum fibrinogen and D-dimer for periprosthetic joint infection," *Chinese Journal of Orthopaedic Trauma*, pp. 383–388, 2021.
- [100] A. Rava, M. Bruzzone, U. Cottino, E. Enrietti, and R. Rossi, "Hip Spacers in Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection: A Review of Literature," *Joints*, vol. 7, no. 2, pp. 56–63, Oct. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1697608.
- [101] P. Ch, L. Yk, and K. Kh, "Lower Urinary Tract Infection and Periprosthetic Joint Infection after Elective Primary Total Hip Arthroplasty," *Hip & pelvis*, vol. 29, no. 1, Mar. 2017, doi: 10.5371/hp.2017.29.1.30.
- [102] L. Kong, J. Cao, Y. Zhang, W. Ding, and Y. Shen, "Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis," *Int Wound J*, vol. 14, no. 3, pp. 529–536, Jun. 2017, doi: 10.1111/iwj.12640.
- [103] S.-H. Baek, "Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection," *World Journal of Orthopedics*, vol. 5, no. 3, pp. 362–367, Jul. 2014, doi: 10.5312/wjo.v5.i3.362.
- [104] R. Millner and B. Becknell, "Urinary Tract Infections," *Pediatr Clin North Am*, vol. 66, no. 1, pp. 1–13, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.002.
- [105] G. Godaly, I. Ambite, and C. Svanborg, "Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility," *Curr Opin Infect Dis*, vol. 28, no. 1, pp. 88–96, Feb. 2015, doi: 10.1097/QCO.0000000000000127.
- [106] J. Parvizi and K.-H. Koo, "Should a Urinary Tract Infection Be Treated before a Total Joint Arthroplasty?," *Hip Pelvis*, vol. 31, no. 1, pp. 1–3, Mar. 2019, doi: 10.5371/hp.2019.31.1.1.
- [107] V. W. Chan *et al.*, "Preoperative optimization to prevent periprosthetic joint infection in at-risk patients," *J Orthop Surg (Hong Kong)*, vol. 28, no. 3, p. 2309499020947207, 2020, doi: 10.1177/2309499020947207.
- [108] J. Cordero-Ampuero, E. González-Fernández, D. Martínez-Vélez, and J. Esteban, "Are Antibiotics Necessary in Hip Arthroplasty With Asymptomatic Bacteriuria? Seeding Risk With/Without Treatment," *Clin Orthop Relat Res*, vol. 471, no. 12, pp. 3822–3829, Dec. 2013, doi: 10.1007/s11999-013-2868-z.
- [109] L. Peng, Y. Zeng, Y. Wu, J. Yang, F. Pei, and B. Shen, "Preoperative bacteriuria positivity on urinalysis increases wound complications in primary total hip arthroplasty regardless of the urine culture result," *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 22, no. 1, p. 834, Sep. 2021, doi: 10.1186/s12891-021-04725-4.
- [110] A. I. Ribau, J. E. Collins, A. F. Chen, and R. J. Sousa, "Is Preoperative Staphylococcus aureus Screening and Decolonization Effective at Reducing Surgical Site Infection in Patients Undergoing Orthopedic Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis With a Special Focus on Elective Total Joint Arthroplasty," *J Arthroplasty*, vol. 36, no. 2, pp. 752–766.e6, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.arth.2020.08.014.
- [111] M. C. Weiser and C. S. Moucha, "The Current State of Screening and Decolonization for the Prevention of Staphylococcus aureus Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 97, no. 17, pp. 1449–1458, Sep. 2015, doi: 10.2106/JBJS.N.01114.
- [112] E. Jeans, R. Holleyman, D. Tate, M. Reed, and A. Malviya, "Methicillin sensitive staphylococcus aureus screening and decolonisation in elective hip and knee arthroplasty," *J Infect*, vol. 77, no. 5, pp. 405–409, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.012.

- [113] J. J. C. Clark, J. T. Abildgaard, J. Backes, and R. J. Hawkins, "Preventing infection in shoulder surgery," *J Shoulder Elbow Surg*, vol. 27, no. 7, pp. 1333–1341, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jse.2017.12.028.
- [114] A. Ss, B. F, K. B, and H. Fs, "Risk factors, diagnosis and management of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty," *Expert review of medical devices*, vol. 16, no. 12, Dec. 2019, doi: 10.1080/17434440.2019.1696673.
- [115] F.-C. Kuo, P.-Y. Lin, J.-W. Wang, P.-C. Lin, M. S. Lee, and A. F. Chen, "Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis," *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 3163–3170, 2018, doi: 10.2147/DDDT.S175407.
- [116] H. Yazdi *et al.*, "Tranexamic Acid Is Associated With Reduced Periprosthetic Joint Infection After Primary Total Joint Arthroplasty," *J Arthroplasty*, vol. 35, no. 3, pp. 840–844, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.arth.2019.10.029.
- [117] M. R. Klement, F. G. Padua, W. T. Li, M. Detweiler, and J. Parvizi, "Tranexamic Acid Reduces the Rate of Periprosthetic Joint Infection After Aseptic Revision Arthroplasty," *J Bone Joint Surg Am*, vol. 102, no. 15, pp. 1344–1350, Aug. 2020, doi: 10.2106/JBJS.19.00925.
- [118] R. J. M. Morrison, B. Tsang, W. Fishley, I. Harper, J. C. Joseph, and M. R. Reed, "Dose optimisation of intravenous tranexamic acid for elective hip and knee arthroplasty: The effectiveness of a single pre-operative dose," *Bone Joint Res*, vol. 6, no. 8, pp. 499–505, Aug. 2017, doi: 10.1302/2046-3758.68.BJR-2017-0005.R1.
- [119] X.-D. Wu, D. Wu, Y. Liu, and W. Huang, "Letter to the Editor: Combined Intravenous and Intraarticular Tranexamic Acid Does Not Offer Additional Benefit Compared with Intraarticular Use Alone in Bilateral TKA: A Randomized Controlled Trial," *Clin Orthop Relat Res*, vol. 478, no. 4, pp. 909–911, Apr. 2020, doi: 10.1097/CORR.0000000000001158.
- [120] K. Migita *et al.*, "Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study," *Arthritis Res Ther*, vol. 16, no. 4, p. R154, Jul. 2014, doi: 10.1186/ar4616.
- [121] C. Perka, C. von Heymann, H. Lier, L. Kaufner, and S. Treskatsch, "Die perioperative Gabe von Tranexamsäure," *Z Orthop Unfall*, vol. 161, no. 5, pp. 532–537, Oct. 2023, doi: 10.1055/a-2055-8178.
- [122] H. Lier *et al.*, "Tranexamsäure und Endoprothetik: zwischen „off label use“ und „evidence-based medicine“,“ *Der Anaesthetist*, vol. 70, no. 7, p. 614, Jun. 2021, doi: 10.1007/s00101-021-00989-6.
- [123] B.-A. Bocea *et al.*, "Diagnostic Values of Serum Inflammatory Biomarkers after Hip and Knee Arthroplasty in Patients with Periprosthetic Joint Infection," *Healthcare*, vol. 12, no. 15, Art. no. 15, Jan. 2024, doi: 10.3390/healthcare12151511.
- [124] B. A. Bocea *et al.*, "Challenges and Complications in Treating Total Knee Arthroplasty in Morbidly Obese Patients," *Cureus*, vol. 16, no. 10, p. e71433, Oct. 2024, doi: 10.7759/cureus.71433.
- [125] M. D. Roman *et al.*, "Extraction of Broken Interlocking Tibial Nails: A Review of Surgical Techniques and Practical Management," *Applied Sciences*, vol. 13, no. 3, Art. no. 3, Jan. 2023, doi: 10.3390/app13031645.
- [126] S. Rohe, S. Böhle, G. Matziolis, B. Jacob, G. Wassilew, and S. Brodt, "C-reactive protein during the first 6 postoperative days after total hip arthroplasty cannot predict early periprosthetic infection," *Arch Orthop Trauma Surg*, vol. 143, no. 6, pp. 3495–3503, 2023, doi: 10.1007/s00402-022-04565-4.
- [127] J. M. Barretto, F. B. Loures, R. S. P. E. Albuquerque, F. das N. Bezerra, R. V. Faro, and N. T. Cavanellas, "Evaluation of serum levels of C-reactive protein after total knee arthroplasty," *Rev Bras Ortop*, vol. 52, no. 2, pp. 176–181, 2017, doi: 10.1016/j.rboe.2016.05.009.
- [128] R. Weale, F. El-Bakri, and K. Saeed, "Pre-operative asymptomatic bacteriuria: a risk factor for prosthetic joint infection?," *J Hosp Infect*, vol. 101, no. 2, pp. 210–213, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.011.
- [129] B.-A. Bocea *et al.*, "Incidence of Subclinical Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty Is Not Correlated with Number of Tranexamic Acid Doses," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 13, no. 13, Art. no. 13, Jan. 2024, doi: 10.3390/jcm13133834.
- [130] L.-H. Chung, W.-M. Chen, C.-F. Chen, T.-H. Chen, and C.-L. Liu, "Deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in asian patients without prophylactic anticoagulation," *Orthopedics*, vol. 34, no. 1, p. 15, Jan. 2011, doi: 10.3928/01477447-20101123-05.
- [131] Y. B. Joo, Y. M. Kim, B. K. An, C. W. Lee, S. T. Kwon, and J.-H. Song, "Topical Tranexamic Acid Can Be Used Safely Even in High Risk Patients: Deep Vein Thrombosis Examination Using Routine Ultrasonography of 510 Patients," *Medicina*, vol. 58, no. 12, Art. no. 12, Dec. 2022, doi: 10.3390/medicina58121750.
- [132] H. Peng *et al.*, "Effect of tranexamic acid on symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing primary total knee arthroplasty," *Arch Med Sci*, vol. 16, no. 3, pp. 603–612, 2020, doi: 10.5114/aoms.2020.92444.
- [133] H. R. Bin Abd Razak, A. T. Soon, I. D. Dhanaraj, and A. H. C. Tan, "Incidence of clinically significant venous thromboembolic events in Asian patients undergoing total knee arthroplasty without anticoagulation," *J Arthroplasty*, vol. 27, no. 6, pp. 1128–1132, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.arth.2011.09.024.

- [134] J.-M. Januel *et al.*, “Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review,” *JAMA*, vol. 307, no. 3, pp. 294–303, Jan. 2012, doi: 10.1001/jama.2011.2029.
- [135] J. Poeran *et al.*, “Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety,” *BMJ*, vol. 349, p. g4829, Aug. 2014, doi: 10.1136/bmj.g4829.
- [136] Y. Zeng *et al.*, “Intravenous Combined with Topical Administration of Tranexamic Acid in Primary Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial,” *Orthop Surg*, vol. 9, no. 2, pp. 174–179, May 2017, doi: 10.1111/os.12287.
- [137] A. Dahuja, G. Dahuja, V. Jaswal, and K. Sandhu, “A prospective study on role of tranexamic acid in reducing postoperative blood loss in total knee arthroplasty and its effect on coagulation profile,” *J Arthroplasty*, vol. 29, no. 4, pp. 733–735, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.arth.2013.09.002.
- [138] J. A. Karam, M. R. Bloomfield, T. M. DiIorio, A. M. Irizarry, and P. F. Sharkey, “Evaluation of the efficacy and safety of tranexamic acid for reducing blood loss in bilateral total knee arthroplasty,” *J Arthroplasty*, vol. 29, no. 3, pp. 501–503, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.arth.2013.08.005.
- [139] J. Tan, H. Chen, Q. Liu, C. Chen, and W. Huang, “A meta-analysis of the effectiveness and safety of using tranexamic acid in primary unilateral total knee arthroplasty,” *J Surg Res*, vol. 184, no. 2, pp. 880–887, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.jss.2013.03.099.
- [140] H. Zhang, J. Chen, F. Chen, and W. Que, “The effect of tranexamic acid on blood loss and use of blood products in total knee arthroplasty: a meta-analysis,” *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, vol. 20, no. 9, pp. 1742–1752, Sep. 2012, doi: 10.1007/s00167-011-1754-z.
- [141] D. L. Phan, J. B. Rinehart, and R. Schwarzkopf, “Can tranexamic acid change preoperative anemia management during total joint arthroplasty?,” *World J Orthop*, vol. 6, no. 7, pp. 521–527, Aug. 2015, doi: 10.5312/wjo.v6.i7.521.
- [142] X.-D. Wu *et al.*, “Efficacy of a three-day prolonged-course of multiple-dose versus a single-dose of tranexamic acid in total hip and knee arthroplasty,” *Ann Transl Med*, vol. 8, no. 6, p. 307, Mar. 2020, doi: 10.21037/atm.2020.02.99.
- [143] A. G. Golz, H. K. Yee, B. J. Davis, W. H. Adams, and N. M. Brown, “One Dose Versus Two Doses of Intravenous Tranexamic Acid in Total Joint Arthroplasty,” *J Am Acad Orthop Surg*, vol. 29, no. 11, pp. e555–e562, Jun. 2021, doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00658.
- [144] N. Stoicea *et al.*, “Tranexamic acid use during total hip arthroplasty: A single center retrospective analysis,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, no. 21, p. e10720, May 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000010720.
- [145] K. Oremus, “Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty,” *Annals of Translational Medicine*, vol. 3, no. Suppl 1, Art. no. Suppl 1, May 2015, doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.35.
- [146] D. Reale, L. Andriolo, S. GURSOY, M. Bozkurt, G. Filardo, and S. Zaffagnini, “Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” *Biomed Res Int*, vol. 2021, p. 6961540, 2021, doi: 10.1155/2021/6961540.
- [147] M. M. Peng Zhang, M. M. Jifeng Li, and M. M. Xiao Wang, “Combined versus single application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Int J Surg*, vol. 43, pp. 171–180, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.ijssu.2017.05.065.
- [148] M.-K. Kim, S.-H. Ko, Y.-C. Nam, Y.-S. Jeon, D.-G. Kwon, and D.-J. Ryu, “Optimal Release Timing of Drain Clamping to Reduce Postoperative Bleeding after Total Knee Arthroplasty with Intraarticular Injection of Tranexamic Acid,” *Medicina*, vol. 58, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2022, doi: 10.3390/medicina58091226.

Listă abrevieri

TVP - Tromboza venoasă profundă

EP - Embolia pulmonară

ACL – Ligament încrucișat anterior

PCL – Ligament încrucișat posterior

PTȘ – proteză totală de șold

PTG- proteză totală de genunchiului

TEV – trombembolism venos

DOAC - anticoagulantelor directe

LMWH - heparinei cu greutatea moleculară mică

HNF - heparinei nefracționate

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

PCR – proteina C reactivă

MSSA - Staphylococcus Aureus sensibil la meticilină

MRSA - Stafilococ auriu meticilino-rezistent

Hb – Hemoglobină

Tijă CM – tijă centro-medulară

TXA – acid tranexamic

IV – intravenos

IMC – indece de masă corporală

Listă publicații

Bocea, B.-A.; Roman, M.-D.; Ion, N.C.I.; Fleaca, S.R.; Mohor, C.-I.; Popa, D.A.; Mihaila, R.-G. Diagnostic Values of Serum Inflammatory Biomarkers after Hip and Knee Arthroplasty in Patients with Periprosthetic Joint Infection. Healthcare 2024, 12, 1511. <https://doi.org/10.3390/healthcare12151511>

Bocea, B.-A.; Catrina, B.-I.; Roman, M.-D.; Ion, N.C.I.; Fleaca, S.R.; Mohor, C.-I.; Raluca, A.O.; Moga, S.-I.; Mihaila, R.G. Incidence of Subclinical Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty Is Not Correlated with Number of Tranexamic Acid Doses. J. Clin. Med. 2024, 13, 3834. <https://doi.org/10.3390/jcm13133834>

Bocea B A, Roman M D, Fleaca R S, et al. (October 14, 2024) Challenges and Complications in Treating Total Knee Arthroplasty in Morbidly Obese Patients. Cureus 16(10): e71433. doi:10.7759/cureus.71433

Roman, M.D.; Bocea, B.-A.; Ion, N.-I.-C.; Vorovenci, A.E.; Dragomirescu, D.; Birlutiu, R.-M.; Birlutiu, V.; Fleaca, S.R. Are There Any Changes in the Causative Microorganisms Isolated in the Last Years from Hip and Knee Periprosthetic Joint Infections? Antimicrobial Susceptibility Test Results Analysis. Microorganisms 2023, 11, 116. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010116>

Roman, M.D.; Fleacă, S.R.; Mohor, C.I.; Bacila, C.; Bratu, D.; Teodoru, A.; Bocea, B.-A.; Boicean, A.G. Extraction of Broken Interlocking Tibial Nails: A Review of Surgical Techniques and Practical Management. Appl. Sci. 2023, 13, 1645. <https://doi.org/10.3390/app13031645>