



مقایسه نتایج ترومبوپروفیلاکسی پس از تعویض مفصل زانو و هیپ با استفاده کلگزان و انوکسان

چکیده

زمینه: مشکلات ترومبوآمبولیک یکی از چالش برانگیزترین عوارض جراحی‌های تعویض مفصل است. هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH) یکی از داروهای مهم در ترومبوپروفیلاکسی است. این دارو با نام تجاری کلگزان در بسیاری از مناطق دنیا از جمله در ایران به فراوانی استفاده می‌شود. به تازگی این دارو با نام تجاری انوکسان در ایران تولید شده است. ما در این مطالعه به مقایسه کارایی و ایمنی این دو برند مختلف LMWH در ترومبوپروفیلاکسی پس از جراحی‌های تعویض مفصل زانو (TKA) و هیپ (THA) پرداختیم.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۶۰ بیمار دچار استئوآرتریت اولیه زانو یا هیپ که در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان اختر تحت TKA یا THA یک طرفه قرار گرفتند، بررسی شدند. بیماران به صورت تصادفی در یکی از دو گروه مساوی انوکسان یا کلگزان قرار گرفتند. در گروه THA، ۱۴ روز و در گروه TKA، ۲۱ روز دارو تجویز شد (۴۰ mg روزانه). بیماران مشکوک به مشکلات ترومبوآمبولیک با سونوگرافی داپلر بررسی شدند. بیماران سه ماه پیگیری شدند. در نهایت اطلاعات دو گروه با هم مقایسه شد.

یافته‌ها: موردی از مشکلات ترومبوآمبولیک یا هماتوم محل جراحی در بیماران مورد بررسی دیده نشد.

نتیجه‌گیری: انوکسان، یک LMWH مناسب و ایمن برای ترومبوپروفیلاکسی به دنبال تعویض مفصل هیپ یا زانو است و با توجه به اینکه در داخل کشور تولید می‌شود، می‌توان از آن به خوبی استفاده کرد که با صرفه‌جویی اقتصادی قابل توجهی همراه است. البته کارایی و ایمنی آن باید در مطالعات بیشتر و وسیع‌تری بررسی شود.

واژگان کلیدی: تعویض مفصل زانو، تعویض مفصل هیپ، هپارین با وزن مولکولی پایین، ترومبوپروفیلاکسی

دکتر اسماعیلی‌جاه علی اکبر ۱
دکتر کاظمی سیدمرتضی ۲
دکتر عباسیان محمدرضا ۳
دکتر کشاورز امیرحسین ۴
صفدری فرشاد ۵

۱- استاد گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- دانشیار گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- استادیار گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- دستیار ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵- کارشناس ارشد ارتزو پروتز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسئول: تهران - الهیه - بیمارستان اختر

تلفن: ۰۲۱-۲۲۶۰۶۶۱۴

نشانی الکترونیکی:

f.safdari.to@gmail.com

مقدمه

تعویض مفصل زانو (TKA) و هیپ (THA) جمله رایج‌ترین اعمال جراحی هستند که در سراسر دنیا انجام می‌شوند و نتایج مطلوبی به همراه داشته‌اند [۱-۳]. با توجه به افزایش سن جامعه، تغییر شیوه زندگی و شیوع روزافزون چاقی که به افزایش شیوع استئوآرتریت همراه است [۴، ۵]، انتظار می‌رود تا انجام این جراحی‌ها نیز به طور روزافزون افزایش یابد. علیرغم موفقیت‌ها و پیشرفت‌های فراوان، جراحی تعویض مفصل همچنان با برخی مشکلات و محدودیت‌ها همراه است. یکی از مشکلات شایع پس از TKA و THA، مشکلات ترومبوآمبولیک است که با موربیدیت شدید همراه و در بسیاری از مطالعات گزارش‌هایی مبنی بر مرگ و میر ناشی از این عوارض ارائه شده است [۶-۹].

میزان بروز DVT پس از THA بدون ترومبوپروفیلاکسی بین ۴۰٪-۶۰٪ است که از این میان، ۳٪-۵٪ موارد سیمپتوماتیک می‌باشد. این میزان در افرادی که تحت TKA قرار گرفته‌اند، ۴۰٪-۸۵٪ گزارش شده است [۱۰-۱۲]. اگرچه در برخی مطالعات نشان داده شده است که میزان بروز مشکلات ترومبوآمبولیک پس از جراحی‌های مازور ارتوپدی و بدون انجام پروفیلاکسی در جوامع آسیایی نسبت به جوامع غربی پایین‌تر است [۱۳، ۱۴]، اما در هر حال بروز چنین مشکلاتی، هر چند اندک، بسیار نگران‌کننده است و انجام اقدامات پیشگیرانه بسیار لازم و ضروری به نظر می‌رسد. بدین ترتیب جراحان ارتوپدی با یک وضعیت متناقض در پیشگیری از بروز ترومبوآمبولیسم و مرگ احتمالی ناشی از آن و در عین حال جلوگیری از عوارض ناشی از خونریزی در بیمارانی که اغلب دچار بیماری‌های همراه هستند، روبه‌رو می‌باشند.

تاکنون داروهای فراوانی برای ترومبوپروفیلاکسی شیمیایی معرفی شده‌اند که در این میان انوکسپارین (LMWH) با نام تجاری کلگزان (Clexane®, Sanofi-Aventis, France) یکی از پرمصرف‌ترین آن‌ها است و به فراوانی در مراکز درمانی و نیز امور تحقیقاتی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۵-۱۷]. توجه به این مسأله بسیار حایز اهمیت است که کلگزان یک داروی نسبتاً گران است و بیماران باید تعداد زیادی از آن را پس از تعویض مفصل استفاده کنند. لذا هزینه سنگینی بر بیماران و سیستم بهداشت و درمان

۱- total knee arthroplasty

۲- total hip arthroplasty

۳- Low molecular-weight heparin

تحمل می‌شود. به علاوه در سال‌های اخیر مشکلاتی مانند تحریم سبب گردید تا تهیه این دارو برای بسیاری از بیماران مشکل و زمان بر باشد. اخیراً یکی از شرکت‌های دارویی ایرانی همین دارو را با نام تجاری انوکسان تهیه و به بازار عرضه کرده و مدعی است که این دارو از کارایی و ایمنی قابل رقابت با کلگزان برخوردار است. تا جایی که ما می‌دانیم تاکنون هیچ مطالعه‌ای به مقایسه این دو برند مختلف انوکسپارین نپرداخته است. ما در این مطالعه به مقایسه کارایی انوکسان و کلگزان در ترومبوپروفیلاکسی به دنبال تعویض مفصل زانو و هیپ پرداختیم.

روش کار

در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۶۰ بیمار (ASA class I or II) که در ۶ ماهه دوم سال ۱۳۹۳ در بیمارستان اختر تحت TKA (۴۰ بیمار) یا THA (۲۰ بیمار) یک طرفه قرار گرفتند، بررسی شدند. پیش از انجام مطالعه با بیماران در مورد اهداف و روش انجام مطالعه صحبت شد و از آنان درخواست شد تا در صورت تمایل برای همکاری، فرم رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه را امضا نمایند. تمام بیماران دچار استئوآرتریت اولیه شدید بودند. بیماران دچار اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت روماتوئید در مطالعه بررسی نشدند. شرایط خروج از مطالعه عبارت بود از بیماری‌های انعقادی، سابقه مشکلات ترومبوآمبولیک، سابقه جراحی عروق، congestive heart failure، بیماری کبدی شدید و alanine aminotransferase بالاتر از حد نرمال، مشکلات کلیوی شدید ($\text{creatinine clearance} < 30 \text{ ml/min}$)، مصرف کورتیکواستروئید یا داروهای ضد انعقاد و بدخیمی. بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مساوی کلگزان و انوکسان تقسیم شدند.

پس از انجام معاینات بالینی و رادیولوژیک اولیه و تأیید نیاز به تعویض مفصل زانو یا هیپ به دلیل استئوآرتریت شدید توسط جراح ارتوپد، یک فرم اطلاعاتی حاوی سؤالاتی در مورد وضعیت بالینی زمینه‌ای بیماران (ابتلا به دیابت، هایپرتانسیون، هورمون تراپی، مصرف و ...) تکمیل شد. همچنین فرم ارزیابی احتمال بروز ترومبوآمبولیسم American academy of chest physicians (ACCP) تکمیل شد. تمام جراحی‌ها توسط یک جراح واحد و در شرایط یکسان انجام شد. در THA از پروتزهای غیرسیمانی و در TKA از پروتزهای سیمانی استفاده شد.



مقایسه داده‌های کمی از independent samples t-test و برای مقایسه داده‌های کیفی از آزمون کای دو استفاده شد. در این مطالعه، $p < 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک و زمینه‌ای بیماران دو گروه در جدول ۱ با یکدیگر مقایسه شده و نشان می‌دهد که دو گروه اختلاف آماری معناداری از نظر میانگین سنی، توزیع جنسی، body mass index (BMI)، بیماری‌های زمینه‌ای و ریسک بروز مشکلات ترومبوامبولیک ندارند. تمام بیماران دو گروه، در معرض خطر بالای بروز مشکلات ترومبوامبولیک قرار داشتند. همچنین فراوانی نوع جراحی در هر دو گروه یکسان بود. پنج بیمار در گروه کلگزان ($7/16\%$) و یک بیمار در گروه انوکسان ($3/3\%$) بر اساس معاینات بالینی روزانه مشکوک به DVT تشخیص داده شدند ($p=0.085$). البته در بررسی این بیماران با استفاده از سونوگرافی داپلر، هیچ یافته مثبتی وجود نداشت. گفتنی است که در این مطالعه در هیچیک از دو گروه موردی از هماتوم محل جراحی دیده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

مشکلات ترومبوامبولیک یکی از مهم‌ترین نگرانی‌ها پس از جراحی‌های مهم ارتوپدی از جمله آرتروپلاستی است. اگرچه در

برای ترومبوپروفیلاکسی، دوز اول دارو ظرف ۶ تا ۸ ساعت اول پس از جراحی به صورت زیرجلدی در ناحیه شکم تزریق شد. بیمارانی که تحت THA قرار گرفتند تا ۱۴ روز و بیمارانی که تحت TKA قرار گرفتند تا ۲۱ روز پس از جراحی باید دارو را مصرف می‌نمودند (40 mg روزانه). بیماران در روز اول پس از جراحی راه‌اندازی شدند و برنامه توانبخشی آغاز گردید. ویزیت روزانه بیماران تا زمان ترخیص که معمولاً بین ۵ تا ۷ روز طول می‌کشید، توسط متخصص ارتوپدی انجام و وجود علائم تشکیل (deep venous thrombosis) (DVT) علامت‌دار بررسی شد. شایان ذکر است که این جراح ارتوپد، از نوع داروی بیماران اطلاع نداشت. این علائم در جدول ۱ ارائه شده است. همچنین زخم جراحی بیماران معاینه و بروز مشکلات ناشی از انوکسپارین مانند هماتوم محل جراحی بررسی شد. گفتنی است که در این مطالعه اگر دو مورد از ۶ مورد علائم مذکور، وجود داشت، بیمار مشکوک به DVT سیمپتوماتیک در نظر گرفته و برای سونوگرافی داپلر ارجاع داده می‌شد. در زمان ترخیص اطلاعات کاملی در مورد DVT و علائم آن به بیماران و همراهان آن‌ها داده شد و از آنان درخواست گردید تا در صورت مشاهده هر گونه علائم مشکوک DVT، فوراً با پزشک خود تماس بگیرند تا در صورت نیاز اقدامات بعدی انجام شود. بیماران به صورت هفتگی تا ۴ هفته و سپس به صورت ماهانه تا پایان ماه سوم پس از جراحی به بیمارستان مراجعه و مورد معاینه قرار گرفتند. در نهایت اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ver. ۱۶ بین دو گروه مقایسه شد. برای

جدول ۱- مقایسه اطلاعات زمینه‌ای و دموگرافیک بیماران دو گروه

گروه	انوکسان ($n=30$)	کلگزان ($n=30$)	P-value
سن (سال)	$61/8 \pm 15/6$	$63/2 \pm 11$	۰/۶۹۷
جنس	مرد	۱۴ ($46/6\%$)	۰/۱۹۴
	زن	۱۶ ($53/4\%$)	
Body mass index (kg/m^2)	≤ 30	۲۲ ($73/3\%$)	۰/۲۷۳
	> 30	۸ ($26/7\%$)	
هایپرتانسیون	۹ (30%)	۱۶ ($53/3\%$)	۰/۰۶۷
دیابت	۳ (10%)	۷ ($23/3\%$)	۰/۱۶۶
مصرف دخانیات	۱ ($3/3\%$)	۳ (10%)	۰/۳۰۱
عروق واریسی	۲ ($6/7\%$)	۷ ($23/3\%$)	۰/۰۷۱
بیماری کاردیوواسکولار	۱ ($3/3\%$)	۳ (10%)	۰/۳۰۱
هورمون تراپی	۴ ($13/3\%$)	۱ ($3/3\%$)	۰/۳۵۳

مطالعات اخیر نشان داده شده است که میزان آمبولی ریوی (PE)^۴ کشنده کاهش چشمگیری (بین صفر تا ۰/۲٪) پیدا کرده است [۲۰-۱۸] اما همچنان به عنوان یک مشکل مهم و نگران‌کننده مطرح است. در حال حاضر با وجود ترومبوپروفیلاکسی، ۱/۱٪ و ۰/۵٪ از بیمارانی که به ترتیب تحت TKA و THA قرار می‌گیرند قبل از ترخیص از بیمارستان، دچار مشکلات ترومبوآمبولیک می‌شوند [۷]. از سوی دیگر یکی از نگرانی‌های مهم در این مورد این است که بسیاری از موارد ترومبوآمبولیسم و به دنبال آن PE علامت‌دار پس از ترخیص از بیمارستان رخ می‌دهد. Oster و همکارانش با بررسی اطلاعات ثبت شده در بانک‌های اطلاعاتی ایالات متحده بیان کردند که به طور کلی ۲/۲٪ از بیمارانی که تحت جراحی‌های مهم ارتوپدی قرار گرفته‌اند، ظرف ۹۰ روز اول پس از بستری در بیمارستان، دچار ترومبوآمبولیسم می‌شوند. آن‌ها عنوان کردند که ۶۰٪ این موارد پس از ترخیص از بیمارستان دچار این مشکل شدند [۲۱].

بدین ترتیب استفاده از یک روش ترومبوپروفیلاکسی مناسب بسیار لازم و ضروری به نظر می‌رسد. علیرغم داروهای متعددی که بدین منظور معرفی شده‌اند، هنوز انتخاب دارویی که با کارایی بالاتر و عوارض کمتری همراه باشد، مورد بحث و اختلاف نظر است [۶، ۹، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۲۲]. آسپیرین یک داروی مؤثر و ایمن برای ترومبوپروفیلاکسی است که در بسیاری از موارد می‌توان به خوبی از آن بهره برد [۲۳]. اما از آنجا که بروز ترومبوآمبولیسم بسیار خطرناک و نگران‌کننده است، ترجیح داده می‌شود که در مواردی که risk factorهای DVT وجود ندارند از آسپیرین استفاده شود. LMWH که با نام انوکسپارین نیز شناخته می‌شود، یکی از داروهای شناخته شده و بسیار پر کاربرد به منظور ترومبوپروفیلاکسی پس از جراحی‌های مهم است که در مطالعات متعددی کارایی و ایمنی آن تأیید شده است [۶، ۱۵، ۱۶].

انوکسپارین یکی از مهم‌ترین مدالیته‌های ترومبوپروفیلاکسی در ایران محسوب می‌شود و در بسیاری از مراکز درمانی، پس از تعویض مفصل هیپ یا زانو، از این دارو استفاده می‌شود. انوکسپارین مورد استفاده در حال حاضر، ساخت شرکت معتبر Sanofi Aventis کشور فرانسه با نام تجاری کلگزان است. این دارو، نسبتاً گران قیمت است و شاهد آن بودیم که اخیراً با توجه به تحریم‌های صورت گرفته از سوی غرب، مشکلاتی نیز برای برخی از بیماران نیازمند به آن به وجود آمده است. بدین

۴- pulmonary embolism

ترتیب و بر اساس نیازسنجی جامعه ایران، یکی از شرکت‌های داروسازی داخلی اقدام به تولید انوکسپارین با نام تجاری انوکسان نموده و این دارو را با قیمت بسیار مناسب‌تری به بازار عرضه کرده است. از آنجایی که اعتماد کافی در رابطه با استفاده از انوکسان در بین جراحان ارتوپدی وجود نداشت و با توجه به قیمت پایین انوکسان و تأیید دارو از سوی نهادهای زیربط وزارت بهداشت، ما تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه به مقایسه کارایی انوکسان و کلگزان در ترومبوپروفیلاکسی پس از تعویض مفصل هیپ یا زانو بپردازیم. خوشبختانه، در این مطالعه مشاهده نمودیم که هیچ یک از بیماران دو گروه در مدت بستری در بیمارستان و نیز در پیگیری‌های بعدی دچار ترومبوآمبولیسم نشدند. باید توجه نمود که بیماران دو گروه از نظر سن، جنس، میزان مصرف دخانیات، BMI و بیماری‌های زمینه‌ای همسان بودند. به علاوه، تمام بیماران مورد بررسی در مطالعه بر اساس راهکار ارائه شده از سوی ACCP دارای ریسک بالای ترومبوآمبولیسم بودند. البته ۵ بیمار در گروه کلگزان و یک بیمار در گروه انوکسان بر اساس معاینات بالینی، مشکوک به VTE بودند که خوشبختانه بررسی‌های بیشتر با استفاده از سونوگرافی داپلر، عدم وجود چنین مشکلاتی را نشان داد.

مطالعه حاضر نیز مانند تمام مطالعات دیگر محدودیت‌هایی داشت. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر تعداد کم بیماران بود. به نظر می‌رسد در مطالعات بعدی نیاز است تا بیماران بیشتری مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرند تا نتایج مطمئن‌تری به دست آید. از سوی دیگر، می‌دانیم که ابزار gold standard برای تشخیص DVT حتی بدون DVT بدون علامت، سونوگرافی است [۲۴]. اما باید توجه داشت که این روش بسیار تهاجمی است و از سوی دیگر در مطالعات مختلفی کارایی تشخیصی قابل قبول سونوگرافی داپلر نشان داده شده است [۲۷-۲۵].

در پایان و به عنوان نتیجه‌گیری باید گفت که بر اساس نتایج مطالعه حاضر، انوکسان یک LMWH مناسب و ایمن برای ترومبوپروفیلاکسی به دنبال تعویض مفصل هیپ یا زانو است و با توجه به تولید آن در داخل کشور می‌توان از آن به جای کلگزان استفاده کرد. باید توجه نمود که مصرف این داروی تولید داخل با صرفه جویی ارزش قابل توجهی نیز همراه می‌باشد. البته نیاز است تا در آینده در مطالعات بیشتر و وسیع تری، کارایی و ایمنی این دارو ارزیابی شود.





- 1- Shan L, Shan B, Suzuki A, Nouh F, Saxena A. Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(2):156-68.
- 2- Paulsen A. Patient reported outcomes in hip arthroplasty registries. *Dan Med J* 2014;61(5):B4845.
- 3- Liu XW, Zi Y, Xiang LB, Wang Y. Total hip arthroplasty: a review of advances, advantages and limitations. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):27-36.
- 4- Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(1):5-15.
- 5- Thijssen E, van Caam A, van der Kraan PM. Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(4):588-600.
- 6- Chari A, Khokhar A, Murray D, McNally M, Pandit H. Venous thromboembolism and its prophylaxis in elective total hip arthroplasty: an international perspective. *Hip Int* 2012;22(1):1-8.
- 7- Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al; IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA* 2012;307(3):294-303.
- 8- Baser O. Prevalence and economic burden of venous thromboembolism after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *Am J Manag Care* 2011;17(1 Suppl):S6-8.
- 9- Sharrock NE, Gonzalez Della Valle A, Go G, Lyman S, Salvati EA. Potent anticoagulants are associated with a higher all-cause mortality rate after hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(3):714-21.
- 10- Fisher WD. Impact of venous thromboembolism on clinical management and therapy after hip and knee arthroplasty. *Can J Surg* 2011;54(5):344-51.
- 11- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- 12- Xing K. H, Morrison G, Lim W, Douketis J, Oduyungbo A, Crowther M. Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over? A systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis Research* 2008;123:24-34.
- 13- Lee WS, Kim KI, Lee HJ, Kyung HS, Seo SS. The incidence of pulmonary embolism and deep vein thrombosis after knee arthroplasty in Asians remains low: a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(5):1523-32.
- 14- Kanchanabat B, Stapanavatr W, Meknavin S, Soorapanth C, Sumanasrethakul C, Kanchanasuttirak P. Systematic review and meta-analysis on the rate of postoperative venous thromboembolism in orthopaedic surgery in Asian patients without thromboprophylaxis. *Br J Surg* 2011;98(10):1356-64.
- 15- Shoda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S, Kadono Y, Tanaka S. Prophylactic effect of fondaparinux and enoxaparin for

preventing pulmonary embolism after total hip or knee arthroplasty: A retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Mod Rheumatol* 2015;1-5.

16- Mirdamadi A, Dashtkar S, Kaji M, Pazhang F, Haghpanah B, Gharipour M. Dabigatran versus Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A randomized clinical trial. *ARYA Atheroscler* 2014;10(6):292-7.

17- Zou Y, Tian S, Wang Y, Sun K. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(7):660-4.

18- Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement: results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:896-899.

19- Gonzalez Della Valle A, Serota A, Go G, Sorriaux G, Sculco TP, Sharrock NE, et al. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;444:146-153.

20- Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:863-870.

21- Oster G, Ollendorf DA, Vera-Llonch M, Hagiwara M, Berger A, Edelsberg J. Economic

consequences of venous thromboembolism following major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother* 2004;38:377-382.

22- Rachidi S, Aldin ES, Greenberg C, Sachs B, Streiff M, Zeidan AM. The use of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective major orthopedic surgery. *Expert Rev Hematol* 2013;6(6):677-95.

23- An VV, Phan K, Levy YD, Bruce WJ. Aspirin as thromboprophylaxis in hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty* 2016;pii: S0883-5403(16)30052-3.

24- Rolfe MW, Solomon DA. Lower extremity venography: still the gold standard. *Chest* 1999;116:853-4.

25- Andrews EJ Jr, Fleischer AC. Sonography for deep venous thrombosis: current and future applications. *Ultrasound Q* 2005; 21:213-25.

26- Grady-Benson JC, Oishi CH, Hanson PB, Colwell CW Jr, Otis SM, Walker RH. Routine postoperative duplex ultrasonography screening and monitoring for the detection of deep vein thrombosis. A survey of 110 total hip arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 1994;307:130-41.

27- Dhupar S, Iorio R, Healy WL, Dhimitri K. A comparison of discharge and two-week duplex ultrasound screening protocols for deep vein thrombosis detection following primary total joint arthroplasty. *J Bone Joint S Am* 2006;88:2380-5.

