

고관절 전치환술후 이소성 골발생의 방지를 위한 저선량을 방사선 치료의 효과

연세대학교 의과대학 정형외과학교실, 치료방사선과학교실*

한창동 · 최종혁 · 서창옥*

— Abstract —

Prevention of Heterotopic Bone Formation after Total Hip Arthroplasty in High Risk Patient with Radiation Therapy

Chang Dong Han, M.D., Chong Hyuk Choi, M.D. and Chang Ok Suh, M.D.*

*Department of Orthopaedic Surgery and Radiation Therapy Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea*

Heterotopic ossification(HO) is a frequent complication of total hip arthroplasty(THA). If it is severe enough, it can convert a successful result of the operation into a poor one. Among several strategies that researches in recent years have tested, radiation therapy have been accepted to have efficacy for prevention of heterotopic ossification by many authors. While postoperative irradiation has been shown to lower the incidence of HO effectively in high risk patients following THA, patients in multiple dose protocols continue to develop some heterotopic ossification despite therapy and have some problems.

Nineteen patients received single dose exposure to 600 rad delivered within 48 hours of THA with shielding of prosthesis region. The patients were considered high risk group for developing HO because of hypertrophic osteoarthritis, post-traumatic osteoarthritis or the presence of previous formed ectopic bone. The average follow up period was 10.2 months(range 6 months - 2 years). At follow up study, all hips except one were classified as class I. All patients were asymptomatic at last follow up study and no component demonstrated subsidence or radiolucent line indicative of loosening.

The authors concluded that 600 rad, single fraction radiation therapy is cost effective, convenient and safe for prevention of HO after THR.

※ 통신저자: 한 창 동
서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 정형외과학교실

서 론

고관절 전치환술은 통증을 동반한 고관절 질환에 매우 유용한 치료방법이며, 술후 고관절 주위의 연부조직내에 발생하는 이소성 골형성은 주요한 합병증의 하나로 오래전부터 알려져 왔다^{6,17,25)}. 이소성 골형성의 발생빈도는 10%에서 90%까지 저자마다 매우 다양하게 보고되고 있으며, 이러한 차이는 종족간의 차이나 이소성 골형성에 대한 서로 다른 분류 및 방법의 차이에 기인하는 것으로 사료되나, 고관절의 기능장애에 장애를 미치는 이소성 골형성의 발생빈도는 약 5%의 발생빈도를 갖는다고 알려져 있다^{6,20,27)}. 고관절 전치환술후 대전자부의 불유합, 감염, 혈전색증, 술후 탈구등의 합병증은 술후 많은 문제를 야기시키며²¹⁾, 이러한 합병증의 방지를 위한 노력이 계속되고 있는것은 주지의 사실이다. 또한 이소성 골형성의 경우, 만일 매우 광범위하게 발생하였을 경우 고관절의 기능 장애는 물론, 심한 통증을 유발하기 때문에 그동안 그 발생의 방지를 위한 많은 연구가 진행되어 왔다.

고관절 전치환술후 이소성 골형성이 자주 발생하는 위험질환으로 기왕의 고관절전치환술후 이소성 골이 발생된 경우 높은 발생빈도를 보이며^{9,10,15)}, 특발성 과골 형성증(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), 광범위한 골극 형성을 동반한 비후성 골관절염, 강직성 척추염, 외상후 발생한 퇴행성 관절염등의 경우 이소성 골형성의 발생에 대한 위험 질환으로 알려져 있다^{3,5,7,11,28)}.

그동안 술후 고관절의 기능에 영향을 미치지 않고 이소성 골의 발생을 억제하기 위한 연구가 진행되었으며, 약물치료, 방사선 치료 및 수술수기등의 방법이 알려져 왔다. 특히 Coventry와 Scanlon이 1981년 최초로 이소성 골형성의 방지를 위한 방사선 치료방법을 소개한 이후로 여러 저자들에 의하여 그 유효성이 확인되었으며⁹⁾, 그 방사선 투여량도 점차 감소되고, 투여 방법도 간소화 되는 추세이다^{2,13,16,20)}. 그러나 한국인의 경우 이소성 골형성의 발생빈도가 높은 상태임에도 불구하고 이소

성 골의 발생억제를 위한 연구는 거의 진행된것이 없는 상태이다. 따라서 본 연구는 고관절 전치환술 후 이소성 골형성 발생의 방지를 위하여 위험질환군에 대한 술후 600rad의 저선량을 방사선 치료의 효과를 알아보고자 착수하였다.

연구대상 및 방법

1990년 7월 부터 1992년 5월까지 고관절전치환술후 이소성 골형성의 발생 방지를 위하여 방사선 치료를 받았던 환자 19례를 대상으로 하였으며, 남자가 14명, 여자가 5명이었으며, 나이는 30세에서 77세사이로 평균연령은 47세이었다. 모든 환자는 이소성 골형성 발생의 고위험군에 속하였으며, 그 질환별로는 비후성 골관절염 2례, 감염성 골관절염 6례, 강직성 척추염 3례, 외상성 골관절염 4례, 기왕의 이소성 골형성이 발생된 고관절의 재치환술한 경우가 2례로서 재치환술전 모두 class III의 이소골이 형성되어 있었으며, class IV의 이소성 골의 제거술을 시행한 경우가 2례이었다(Table 1). 모든 수술은 후외방 도달법을 통하여 수술하였으며, 수술도중 연부조직의 손상을 가능한 줄였으며, 창상의 봉합전에 골조각의 제거를 위하여 많은 량의 세척을 시행하였다.

Table 1. Preoperative diagnoses

Diagnosis	No. of Cases
Hypertrophic osteoarthritis	2
Ankylosing spondylitis	3
Post traumatic osteoarthritis	4
Post infectious osteoarthritis	6
Revision	2
Excision of class IV heterotopic ossification	2

모든 환자는 술후 24시간에서 48시간사이에 인공관절을 중심으로 전후방 투입구(Anteroposterior portal)을 이용하여 600rad의 방사선을 단 1회로 투여하였다. 방사선 치료전 Simulator를 이용하여 방사선 조사영역에서 비구와 대퇴부의 삽입물을 정확히 제외시켜 방사선이 주로 고관절 주위의 연부조직에 조사 되도록 하였으며, 골조적으로

방사선이 조사되지 않도록 하였다. 따라서 방사선 조사범위에 포함된 부위는 인공고관절 경부주위 및 대퇴부 소전자와 좌골돌기사이, 대전자와 장골사이의 외측부를 포함시켰다(Fig. 1). 방사선 조사영역이 결정되고 난후 Covalt 60으로 600rad의 방사선을 단 1회로 투여하였다.

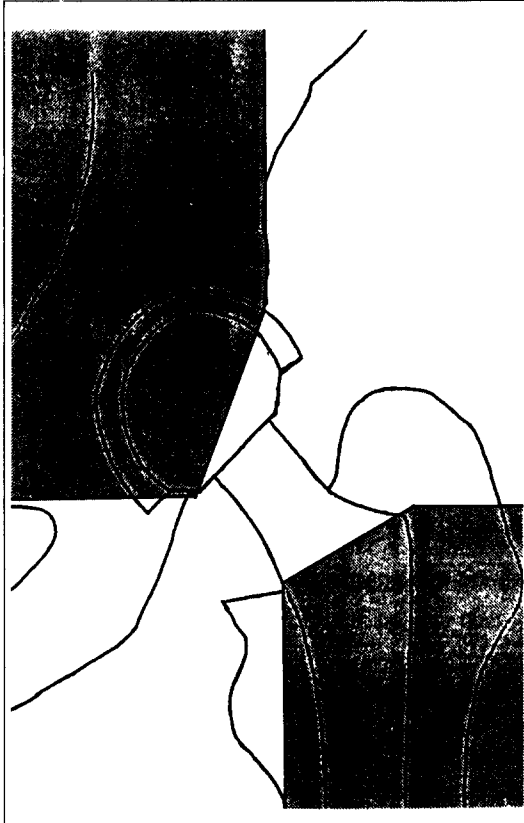


Fig. 1. Radiation exposure area after shielding of acetabular and femoral component regions

모든 환자는 술전, 술후 직후, 술후 6주, 3개월, 6개월, 1년의 주기적인 방사선 촬영을 시행하였으며, 고관절 전후방사진 및 측방사진을 촬영하여 술후 직후의 사진과 추시기간 동안의 방사선 사진을 비교하여 술후 이소성 골형성의 발생여부를 관찰하였다. 이소성 골형성의 분류는 Brooker등에 의한 방법에 의하여 분류하였으며, 방사선 조사에 대한 인공관절부의 이완등의 합병증의 발생을 알아보기 위하여, 비구의 경우 DeLee와 Charnley등의 방법으로, 대퇴부의 경우 Gruen의 방법으로 각각 인공관절 삽입부의 이완을 조사하여 삽입물과 골접

촉부의 방사선 음영의 길이를 측정하였다.

결 과

1례만을 제외한 모든례에서 술후 이소성 골형성의 발생은 관찰되지 않았으며, 이소성 골형성이 발생된 1례는 술전 class IV의 이소성 골형성이 발생되어 이소성 골의 제거를 시행한 예로서 class I에 속하여 고관절의 기능에 아무런 영향이 없었다(Table 2). 또한 모든례에서 방사선 조사후 유발될 수 있는 일반적인 합병증이나 기능장애는 관찰되지 않았으며, 비구 및 대퇴인공관절 삽입부의 이완이나 위치의 변동, 골흡수등의 소견도 관찰되지 않아 방사선 조사에 의한 인공관절의 안정도에 대한 영향은 없는것으로 판단 되었다. 또한 창상의 지연치유, 감염등의 소견은 없었으며 모두 정상 치유되었다. 또한 수술시 대퇴골 전자부의 절골술을 시행한 예에서는 방사선 조사영역에서 절골술부위를 제외시켜 조사하였으며, 모두 술후 약 4개월째 정상 골유합된 소견을 관찰할 수 있었다. 재수술을 필요로 한 경우는 없었으며, 고관절 전치환술후 모두 보조구등의 도움없이 정상보행이 전례에서 가능하였다.

Table 2. Comparison of preoperative HO with HO after irradiation

Class	Preoperative HO	HO after irradiation
Class 0	15	18
Class I	0	1
Class II	0	0
Class III	2	0
Class IV	2	0

고 찰

고관절 전치환술후 이소성 골형성이 심하게 발생되었을 경우 고관절의 심한 통증 및 운동장애를 유발시켜 재수술등의 치료를 요할수 있다. 이소성 골형성의 발생빈도는 저자에 따라 매우 다양하게 보고되고 있으나, 이중 임상적으로 중요한 이소성 골형성의 발생은 약 5%에서 유발된다고 알려져 있다^{6,27}. 저자들의 경우 한국인에서 전반적인 이소성 골형성의 발생빈도는 약 42%로 발표한바 있다¹⁴. 이소성 골의 발생원인은 정확히 알려져 있지 않으나 Pluripotential mesenchymal cell이 자극을

받아 골아세포로 변형되고 이것이 유골을 형성한후 결과적으로 골조직을 형성한다고 일반적으로 알려져 있으며, Chalmer등은 이소성 골형성의 발생시 골전구세포(Osteogenic precursor cell), 유발인자(Inducing agent), 골형성을 위한 환경조성(Enviornment conductive to osteogenesis)의 3가지 요인이 가장중요하다고 하였다⁸⁾.

이소성 골형성의 발생에 대한 고위험군의 질환이 많이 알려져 있으며 술후 이소성 골형성의 방지를 위하여 모든환자에게 치료를 하기보다는 고위험군 환자만을 대상으로 한 치료가 효과적인 것으로 알려져 있다. 가장 높은 발생빈도를 보이는 고위험질환으로는 기왕의 고관절 전치환술후 이소성 골이 발생되어 동측 혹은 반대측에 다시 고관절 재치환술이나 전치환술을 시행하는 경우에서 가장 높은 발생빈도를 보이며, 그외에 특발성 과골형성증(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis), 비후성 골관절염, 심한 골극을 형성하는 외상성 골관절염, 강직성 척추염등의 질환이 고위험 질환으로 알려져 있으며^{3,6,29)}, 저자들의 경우 특히 강직성 척추염의 경우 83%, 고관절유합 75%, 화농성 관절염 58%, 결핵성 관절염 52%로서 특히 높은 발생빈도를 보였으며, 이소성 골형성이 발생된 경우, 임상적으로 심한 고관절의 기능장애를 유발하는 것은 class IV의 경우에서만 관찰되었고, 전체 이소성 골형성이 발생된 계중 class IV의 발생빈도는 약 1%이며, 임상적으로 중요한 가장 위험성이 높은 질환으로 결핵성 관절염을 보고한바 있다¹⁴⁾.

이소성 골형성의 발생 방지를 위하여 여러 방법이 시도되었으며 그중에서 수술수기의 방법, 약물치료및 방사선 치료등의 방법이 대표적인 것으로 알려져 있다. 이소성 골형성의 방지를 위하여 수술시 관절주위의 연부조직의 손상을 가능한한 줄이고 대퇴 외전근의 과도한 견인을 피해야 함은 일반적으로 알려진 사실이다. 또한 골막의 제거를 가능한 줄이고, 피사조직의 완전 절제및 골편의 제거를 위하여 철저한 수술부위의 세척과, 완전한 지혈등의 방법이 알려져 있다. 그러나 이러한 방법은 통상적으로 정형외과 수술의 기본적인 방법으로서 이러한 수술수기가 이소성 골형성의 방지에 완전한 효과를 갖는것은 아니다²¹⁾.

약물치료 방법으로는 diphosphonate(disodi-

um etidronate ethane hydroxydiphosphate)와 non-steroidal antiinflammatory agents (NSAID)가 임상적으로 사용되었다^{10,24)}. 그러나 diphosphonate는 투여기간중에는 mineralization을 억제하나 투여 중단후에는 골조직의 형성에 아무런 영향을 미치지 못하며, 장기간 투여시 골량의 감소를 유발하는 단점이 있어 사용에 많은 어려움이 있는것으로 알려져 있다^{12,23)}. NSAID는 현재까지 알려진 약제중에는 가장 효과적이라고 알려져 있으며 저자들에 따라 이소성 골형성 방지에 좋은 결과를 보인다고 보고되고 있다. 그러나 NSAID약물도 사용시 일반적인 위장계통의 부작용이 많으며, 최근의 연구결과에 의하면, 수술전후의 indomethacin의 투여는 porous implant의 interface strength와 maximum failure load에 장애를 미친다는 보고가 있다. 따라서 NSAID의 사용은 cemented implant의 경우 사용이 가능하나, bony ingrowth가 요구되는 인공관절의 경우 그 사용에 제한이 따르는 단점이 있다^{1,9,26)}. 본 연구에서는 대상환자에게 이소성 골형성의 발생을 억제하기 위하여 NSAID나 Diphosphonate등의 약물은 투여하지 않았다.

방사선 치료는 인공관절에 대한 부작용과 bony ingrowth에 거의 영향이 없다고 보고되고 왔다. 방사선 투여의 작용기전으로는 방사선이 급속히 분화하는 세포의 DNA 내용을 변화시켜 pluripotent mesenchymal cell의 골아세포로의 분화를 방지하여 골형성과 meneralization을 억제함으로써 작용한다고 알려져 있다³⁾. 1981년 Coventry와 Scanlon이⁹⁾ 최초로 임상적으로 이소골 형성의 위험질환군에 대하여 방사선 투여를 시작한 후 비교적 합병증이 적고 유효한 결과를 발표한 이래로 많은 저자들이 방사선 투여에 대한 시기, 투여량및 투여 방법등에 대하여 많은 보고가 있었으며, 점차로 그 투여량의 최소화및 투여방법이 간편화되는 경향이 있다^{4,13,20)}. 투여방법에 대하여 수차례의 분할조사의 경우 최초의 투여시에 이미 골형성의 과정은 진행되기 시작하며 골형성방지의 critical dose가 투여될때 까지는 수회의 투여가 필요하다. 따라서 골형성을 방지하기 위한 방사선량은 치료 시작후 수일이 경과될때까지 적정량에 도달하지 못하여, 이것은 분할조사시 치료를 조기

에 시행하더라도 경우에 따라 이소골형성의 발생이 높게 발생하는 결과가 초래되어 분할조사의 단점이 보고되어 왔다^{13, 18)}. 따라서 저선량의 방사선을 단 1회로 투여함으로써 방사선 투여에 의한 부작용을 줄이고 이소골 형성의 방지에 대한 Critical dose를 얻기 위한 연구가 진행되었으며, 본 연구의 경우 술후 48시간 이내에 600rad의 저선량의 방사선을 단 1회 투여함으로써 좋은 결과를 얻을 수 있었으며, 이것은 700rad를 1회에 투여한 Headley등¹³⁾의 보고 및 600rad를 투여한 Lo등¹⁸⁾의 보고와 거의 일치하였다. 방사선의 투여시기에 대하여는 Kennedy등¹⁶⁾은 술후 4일이내의 투여를 보고하였으며, Headley는 3일이내의 투여를 보고하여 술후 초기에 투여함으로써 좋은 결과를 얻을 수 있다고 하였으며, 본 연구의 경우는 술후 2일 이내에 투여하여 좋은 결과를 얻어 투여시기는 술후 직후에 투여할수록 이소골 형성의 방지에 효과적임을 알 수 있었다.

Porous implant의 사용후 방사선의 영향을 알아보기 위한 동물실험결과 일시적인 bony ingrowth의 억제효과가 있었으나 시간의 경과후 bony ingrowth는 대조군과 비교하여 같아진다는 보고가 있었고¹⁹⁾ 이것은 porous implant를 사용한 환자에게도 술후 방사선 조사시 초기의 bony ingrowth의 감소는 수주후 정상으로 회복되므로 방사선 조사가 가능하다는 것을 시사하였다. 또한 Hedley등¹³⁾은 저선량의 방사선 조사는 bony ingrowth에 아무런 영향을 미치지 않는다고 하였으나 아직까지 확실한 결론은 없는 상태이다. 저자들의 경우 방사선 조사후 비구 및 대퇴부의 implant주위의 loosening을 추시관찰기간동안 조사하였으나, 모든 환자에서 implant주위의 골음영이나 골흡수등의 소견은 관찰되지 않았으며, 환자에게도 이완을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않았다. 일반적으로 수술중 대전자부의 절골술을 시행한 경우 방사선 조사에 의한 절골술부위의 불유합이 가장 흔하게 발생한다고 알려져 있으며 저자에 따라 약 11.5%-43%의 빈도로 보고되고 있다^{4, 9)}. 본 연구의 경우 절골술을 시행한 4례에서 절골술부는 3개월에서 6개월사이에 모두 골유합 되었으며, 방사선 조사후 이완의 소견이 없고, 불유합등의 소견이 관찰되지 않은것은 방사선 량이 600rad의 저

선량이었으며, 또한 방사선 조사시 조사영역에서 simulator를 이용하여 implant주위와 골절부를 shielding하여 방사선 조사영역에서 제외시킨 결과로 사료된다.

방사선 치료는 국소적인 치료방법으로서 심한 전신적 작용은 거의 유발되지 않는다. 과거에는 방사선 조사후 육종의 발생가능성으로 그 치료가 상당히 제한되어왔다. 그러나 최근의 연구결과에 의하면 300rad이하의 방사선의 국소적인 투입후 골육종의 발생에 대한 보고는 없다. 또한 Neuhauser 등은 복부와 골반의 종양에 대한 방사선치료후 성장기 아동에서 척추의 성장에 변화가 온다고 발표한 바 있으나, 이러한 변화는 2000rad이하의 방사선 치료시에는 발생되지 않는다고 알려져 있다⁶⁾.

본 연구의 경우 방사선 조사는 고위험질환군을 대상으로만 하여, 비록 그 대상환자의 수도 적었고, 또한 대조군을 설정한 연구가 아니므로 고관절 전치환술후 이소성 골형성의 발생방지에 방사선 조사가 효과적이라고 단언할수는 없으나, 일반적인 이소성 골형성의 발생빈도와 비교시 방사선 조사는 이소성 골형성의 발생방지에 매우 유용한 방법이라고 사료된다. 또한 방사선 조사는 1회로 시행하였으며, 이것은 수회에 걸친 분할치료보다 경제적이고 환자에게도 편리한 방법으로 사료된다. 또한 이 방법은 수술후 방사선 치료가 유용한 타 기관으로의 전원시에도 환자에게 매우 유용한 방법이다. 또한 저선량의 용량이므로 방사선 자체에 의한 육종 발생의 가능성이 없으나, 특히 280rad의 방사선 투여후 이소골형성이 발생된다는 보고가 있으므로 600rad이하로의 용량의 감소는 그 결과가 확실하지 않다.

요약 및 결론

1990년 5월부터 1992년 7월까지 연세대학교 의과대학 정형외과에서 고관절 전치환술을 시행받은 환자중 이소골 형성의 고위험군에 속하였던 환자 19례를 대상으로 600rad의 방사선 조사후 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 1례를 제외한 모든례에서 술후 최소 6개월의 추시기간 동안 이소성골형성이 발생되지 않았으며, 1례에서만 class I의 이소골 형성이 관찰되었다.

2. 방사선 조사후 전례에서 인공관절의 이완이나 bony ingrowth의 장애등의 소견은 관찰되지 않았으며, 대퇴골 대전자부의 골절부도 정상유합되었다.

3. 모든환자에서 방사선 조사후 상처부위의 합병증은 관찰되지 않았다.

고관절 전치환술후 이소성 골형성의 발생위험이 있는 환자에 대하여 비구및 대퇴골의 implant부위의 shielding후 술후 2일 이내에 단 1회의 600rad의 방사선 조사는 인공관절의 합병증없이 이소성 골의 발생방지에 매우 유용한 방법으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Allen H, Wase A and Bear WT : Indomethacin and aspirin; effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand*, 51:595-600, 1980.
- 2) Anthony P, Keys H, Evarts CM, Rubin P and Lush C : Prevention of heterotopic bone formation with early post operative irradiation in high risk patients undergoing total hip arthroplasty. Comparison of 10.00Gy vs 20.00Gy schedules. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 13:365-369, 1987.
- 3) Ayers DC, Evarts CM and Parkinson JR : The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg*, 68-A:1429-1430, 1986.
- 4) Ayers DC, Pellegrini VD Jr and Evarts CM : Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop*, 263:87-93, 1991.
- 5) Blasingame JP, Resnick D, Coutts RD and Danzig LA : Extensive spinal osteophytosis as a risk factor for heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 161:191-197, 1981.
- 6) Brooker AF, Bowerman JW, Tobinson RA and Riley LH Jr : Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and method of classification. *J Bone Joint Surg*, 55-A:1629-1632, 1973.
- 7) Bundrick TJ, Cook DE and Resnik CS : Heterotopic bone formation in patients with DISH following total hip replacement. *Radiology*, 155:595-597, 1985.
- 8) Chalmers J, Gray CH and Rush J : Observations on the induction of bone in soft tissue. *J Bone Joint Surg*, 57-B:36-42, 1975.
- 9) Coventry MB and Scanlon PW : The use of radiation to discourage ectopic bone(a nine-year study in surgery about the hip). *J Bone Joint Surg*, 63-A:201-208, 1981.
- 10) DeLee J, Ferrari A and Charnley J : Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop*, 121:54-59, 1976.
- 11) Fahrner H, Kock P and Ballmer P : Ectopic ossification following total hip arthroplasty. is diffuse idiopathic skeletal hyperostosis a risk factor? *Br J Rheumatol*, 27:187-190, 1988.
- 12) Felisch HA, Russell RG, Bisaz S, Muhlbauer RC and Williams DA : The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *European J Clin Invest*, 1:12-18, 1970.
- 13) Hedley AK, Mead LP and Hendren DH : The prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty using 600 rad in a single dose. *J Arthroplasty*, 4:319-325, 1989.
- 14) Han CD, Choi Ch and Han Dy : Heterotopic ossification after total hip arthroplasty in Korea. WPOA 12th meeting, Jakarta, Indonesia, Oct. 21-28, 1992.
- 15) Hsu JD, Sakimura I and Stauffer ES : Heterotopic ossification around the hip joint in spinal cord injured patients. a long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg*, 60-A:769-775, 1978.
- 16) Kennedy WF, Gruen TA, Chessin H, Gasparini G and Thompson W : Radiation therapy to prevent heterotopic ossification after cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 262:185-191, 1991.
- 17) Lazansky MG : Complications revisited. The debit side of total hip replacement. *Clin Orthop*, 95:96, 1973.
- 18) Lo TCM, Healy WL and Covall DJ : Heterotopic bone formation after hip surgery. prevention with single-dose postoperative hip irradiation. *Radiology*, 168:851-854, 1988.
- 19) Longo JA, Hedley Ak and Weinstein Am :

- Comparative effects of EHDP, indomethacin and irradiation on bone ingrowth in a porous polyethylene rabbit model. *Eur Soc Biomet*, 195-201, 1985.
- 20) **Maloney WJ, Jastry M, Willett C, Mulroy RD Jr and Harris WH** : Prophylaxis for heterotopic bone formation after total hip arthroplasty using low-dose radiation in high-risk patients. *Clin Orthop*, 280:230-234, 1992.
 - 21) **Nolan MB, Declan R and Fitzgerald Jr R** : Complications of total hip arthroplasty treated by reoperation. *J Bone Joint Surg*, 57-A:977-981, 1975.
 - 22) **Nollen OS and Slooff TJJH** : Para-articular ossifications after total hip replacement. *Acta Orthop Scand*, 44:230-241, 1973.
 - 23) **Plasmans CMT, Kuypers W and Slooff TJJH** : The effect of tetrahydroxy-1, 1-diphosphonic acid (EHDP) on matrix induced ectopic bone formation. *Clin Orthop*, 132:233-243, 1978.
 - 24) **Riegler H and Harris CM** : Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Clin Orthop*, 117:209-216, 1976.
 - 25) **Rittert MA and Vaughan RB** : Ectopic ossification after total hip arthroplasty. Predisposing factors, frequency and effect on results. *J Bone Joint Surg*, 59A:345-351, 1977.
 - 26) **Ro J, Sudmann E and Morton PF** : Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand*, 47:588, 1976.
 - 27) **Shaffer B** : A critical review heterotopic ossification in total hip replacement. *J Bone Joint Surg*, 49-A:55-74, 1989.
 - 28) **Taylor AR, Kandar BA and Arden GP** : Ectopic ossification following total hip replacement. *J Bone Joint Surg*, 134-139, 1976.
 - 29) **Warren SB** : Heterotopic ossification after total hip replacement. *Orthop Rev*, XIX:603-611, 1990.