

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΡΗΤΑ
Α.Μ.: 20201029

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης έλαβα βοήθεια από ορισμένα άτομα που θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Πρωτίστως, ευχαριστώ θερμά την κα. Μήνα Ψυχογιού, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη καθοδήγησή της και τις επικοδομοϊκές συμβουλές της.

Ευχαριστώ, επίσης, την κα. Ασημίνα Σαφαρίκα, Βιοπαθολόγο και Διδάκτωρ του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Ακαδημαϊκή Υπότροφο του Ερευνητικού Εργαστηρίου της Δ' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ, καθώς και την κα. Αντιγόνη Κωτσάκη, Παθολόγο, και Διδάκτωρ του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Ακαδημαϊκή Υπότροφο του Ερευνητικού Εργαστηρίου της Δ' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ, για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσαν.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη συμπαράσταση και την υπομονή που επέδειξαν καθ'όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα χειρουργεία καρδιάς για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, των βαλβιδικών νόσων και του αορτικού διαχωρισμού αποτελούν σοβαρές και πολύπλοκες επεμβάσεις που συνοδεύονται από τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου, που σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, με την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη να αποτελεί ένα σημαντικό μέτρο πρόληψής τους.

Σκοπός: Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου στην καρδιοχειρουργική και η διερεύνηση του βέλτιστου χρόνου χορήγησης και της βέλτιστης διάρκειας και δοσολογία της.

Υλικό – Μέθοδος: Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 15 πρωτογενείς μελέτες που ανακτήθηκαν σύμφωνα με τη μεθοδολογία Prisma από τη βάση δεδομένων PubMed.

Αποτελέσματα: Η επίπτωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου ανήλθε στο 5%-17,95%. Οι κεφαλοσπορίνες και η βανκομυκίνη, ήταν τα πιο συχνά αντιβιοτικά εκλογής χωρίς διαφορά μεταξύ τους αναφορικά με την επίπτωση των λοιμώξεων. Δεν βρέθηκε υπεροχή των κεφαλοσπορινών 2^{ης} & 3^{ης} γενιάς. Ο συνδυασμός κεφαλοσπορίνης και βανκομυκίνης μειώνει σημαντικά την επίπτωση λοιμώξεων μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων. Ο βέλτιστος χρόνος έναρξης βρέθηκε να είναι 16-60 λεπτά προ της χειρουργικής τομής. Η συνέχιση της προφύλαξης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είναι απαραίτητη. Επί αποτυχίας διατήρησης υψηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου λόγω μεγάλων μεσοδιαστημάτων μεταξύ των δόσεων αυξάνεται η επίπτωση των λοιμώξεων. Η βέλτιστη αρχική δοσολογία κυμαίνεται μεταξύ 1-3g με επαναδοσολογία κάθε 8 ώρες μετεγχειρητικά για 24 ώρες. Η συνέχιση της κάλυψης >48 μειώνει τον κίνδυνο λοιμώξεων επί μεγάλης διάρκειας χειρουργικής επέμβασης και ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Συμπεράσματα: Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου στην καρδιολογία αλλά θα πρέπει να βασίζεται σε ένα εξατομικευμένο πλάνο λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, του χειρουργείου και της μικροβιακής οικολογίας του νοσοκομείου. Υπάρχει ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελετών για την αποσαφήνιση της βέλτιστης διάρκειας της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης.

Λέξεις-κλειδιά: Λοιμώξεις, καρδιοχειρουργικής, αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη

ABSTRACT

Introduction: Cardiac surgery for the management of coronary disease, valve disease and aortic dissection is a major and complex procedure, accompanied by the risk of surgical site infections, which are associated with high morbidity and mortality, with antimicrobial prophylaxis being an important measure for their prevention.

Aim: The evaluation of the effectiveness of antimicrobial prophylaxis in the surgical site infections reduction in cardio surgery and the investigation of the optimal time of its administration, duration and optimal dosage.

Material-Method: The sample of the study consisted of 15 primary studies retrieved based on PRISMA methodology by the data base PubMed.

Results: The incidence of surgical site infections was 5%-17.95%. Cephaloporins and vancomycin were the most common antibiotics of choice without significant differences between them regarding the incidence of infections. 2nd and 3rd generation cephalosporins did not offer any advantage compared with the 1st generation. The combination of cefalosporin and vancomycin significantly reduces infection incidence among high-risk patients. The optimal time of initiation was found to be between 16 and 60-minutes prior incision. Continuing antimicrobial prophylaxis during surgery is necessary. Failure to preserve high plasma concentrations during surgery due to long gaps between doses increases infection incidence. The optimal initial dosage ranges between 1-3gr with redosing every 8 hours postoperatively fir 24h. Continuation of coverage >48 reduces the risk of infection after a surgery of long duration and in high-risk patients.

Conclusions: Antimicrobial prophylaxis is an effective measure to prevent surgical site infections in cardiac surgery but should be based on an individualized plan taking into account the characteristics of the patient, the surgery and the microbial ecology of the hospital. There is a need for further studies so as to clarify the optimal duration of antimicrobial prophylaxis.

Key-words: Infections, cardiac surgery, antimicrobial prophylaxis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Ευχαριστίες	2
	Περίληψη	3
	Abstract	4
	Εισαγωγή	6
	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1	Παθήσεις της Καρδιάς	9
1.1	Είδη καρδιακών παθήσεων	9
1.1.1	Στεφανιαία νόσος	9
1.1.2	Παθήσεις καρδιακών βαλβίδων	10
1.1.3	Αορτικός διαχωρισμός	11
1.2	Επιδημιολογία	12
2	Χειρουργική Αντιμετώπιση των Παθήσεων της Καρδιάς	14
2.1	Είδη καρδιοχειρουργικών παρεμβάσεων	14
3	Επιπλοκές Μετά από Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις	17
3.1	Παράγοντες κινδύνου	17
3.1.1	Προεγχειρητικοί παράγοντες	17
3.1.2	Διεγχειρητικοί παράγοντες	18
3.2	Μετεγχειρητικές επιπλοκές	19
4	Λοιμώξεις στην Καρδιοχειρουργική	21
4.1	Λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου	22
4.2	Αναπνευστικές λοιμώξεις	24
4.3	Αιματογενείς λοιμώξεις	25
5	Ο Ρόλος της Αντιμικροβιακής Χημειοπροφύλαξης την Καρδιοχειρουργική	27
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	30
1	Σκοπός και Στόχοι	31
2	Μεθοδολογία	31
3	Αποτελέσματα	33
3.1	Χαρακτηριστικά και περιορισμοί μελετών	33
3.2	Αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων	34
4	Συζήτηση	39
5	Συμπεράσματα-Προτάσεις	42
	Βιβλιογραφία	44

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος, στη χρόνια ή στην οξεία μορφή της που αφορά τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ), αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας, που παρά τις σύγχρονες μεθόδους αντιμετώπισής της, τα ποσοστά τους παραμένουν υψηλά. 8,9 εκατομμύρια θάνατοι αποδόθηκαν στη στεφανιαία νόσο μόνο το 2015, με εκτίμηση περαιτέρω αύξησης έως το 2030 (Zhang et al, 2018; Leong et al, 2017).

Οι βαλβιδικές νόσοι καθώς και ο αορτικός διαχωρισμός αποτελούν εξίσου σημαντικά καρδιολογικά προβλήματα, με την επίπτωση των πρώτων να ανέρχεται στα 33,4 εκατομμύρια (Huntley et al, 2019). Ο αορτικός διαχωρισμός παρά το γεγονός ότι δεν είναι τόσο συχνός συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα (30%) και χρήζει άμεσης χειρουργικής παρέμβασης (Ram et al, 2020).

Τα ανωτέρω καρδιολογικά νοσήματα σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής έχουν αυξήσει τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις προκειμένου να επιτευχθεί η ανακούφιση των συμπτωμάτων τους και να προαχθεί η ποιότητα ζωής των καρδιολογικών ασθενών. Η χειρουργική αντιμετώπιση διακρίνεται στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη και στην επιδιόρθωση ή αντικατάσταση των ανεπαρκών καρδιακών βαλβίδων, που πολλές φορές διεξάγονται ταυτόχρονα, αλλά και στην αντιμετώπιση του αορτικού διαχωρισμού, μέσω στερνοτομής και εφαρμογής καρδιοπληγίας και χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας (Pilarczyk et al, 2016; Werdan et al, 2014).

Οι χειρουργικές αυτές παρεμβάσεις χαρακτηρίζονται από πολλές προκλήσεις καθώς οι ασθενείς είναι συνήθως προχωρημένης ηλικίας, με επιβαρυσμένη υγεία και πολλαπλή συννοσηρότητα (Azarfarin et al, 2014). Επιπλέον, υπάρχουν πολλοί διεγχειρητικοί παράγοντες όπως η παρατεταμένη διάρκεια του χειρουργείου, η εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής καθώς και ο κίνδυνος πολλαπλών μεταγγίσεων που σε συνδυασμό με τη στερνοτομή αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, με τις λοιμώξεις να αποτελούν μια σοβαρή επιπλοκή που ωστόσο μπορεί να προληφθεί (Dimitropoulou et al, 2014; Sun et al, 2019).

Οι λοιμώξεις μεταξύ καρδιοχειρουργημένων διακρίνονται στις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου, τις αναπνευστικές λοιμώξεις και τις λοιμώξεις αιματικής ροής. Εξ' αυτών, οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου, επιφανειακές ή εν τω βάθει, με τις

δεύτερες να σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα, ανέρχονται έως και στο 27,7% των καρδιοχειρουργημένων (Vesteinsdottir et al, 2019).

Για την πρόληψη των λοιμώξεων, κυρίως αυτών του χειρουργικού πεδίου, η χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης, εκτός από την τήρηση όλων των κανόνων υγιεινής, αποτελεί ένα σημαντικό μέτρο. Αφορά στη χορήγηση αντιβιοτικών προ της διενέργειας της χειρουργικής τομής, κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τους εξατομικευμένους παράγοντες του ασθενούς όσο και τα χαρακτηριστικά του χειρουργείου, καθώς και στη συνέχισή της μετεγχειρητικά (Hillis et al, 2012; Boe et al, 2022).

Ωστόσο, οι κυριότερες προκλήσεις που σχετίζονται με την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην καρδιοχειρουργική αφορούν την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού, την σωστή επιλογή της δοσολογίας αλλά και του χρόνου και τη διάρκεια χορήγησής της, διότι υπάρχει ο κίνδυνος ανεπαρκούς κάλυψης του ασθενούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση λοιμώξεων και από την άλλη πλευρά ο κίνδυνος εμφάνισης πολυανθεκτικών μικροοργανισμών (Hutschala et al, 2007; Tamma et al, 2017).

Λόγω των ανωτέρω, ο κύριος σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων στην καρδιοχειρουργική και ως επιμέρους στόχος τέθηκε η διερεύνηση του βέλτιστου χρόνου χορήγησης της και της βέλτιστης διάρκειας και δοσολογία της.

Η μελέτη χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο αφορά στη βιβλιογραφική ανασκόπηση του υπό μελέτη ζητήματος και συμπεριλαμβάνει 5 κεφάλαια. Το πρώτο αφορά τις παθήσεις της καρδιάς και την επιδημιολογία τους, το δεύτερο ασχολείται με τη χειρουργική αντιμετώπισή τους και το τρίτο αφορά στις επιπλοκές και τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισής τους. Τα επόμενα δύο κεφάλαια αφορούν τις λοιμώξεις στην καρδιοχειρουργική καθώς και το ρόλο της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης για την πρόληψη τους.

Το δεύτερο μέρος αφορά στην συστηματική ανασκόπηση. Συμπεριλαμβάνει το σκοπό και τη μεθοδολογία της έρευνας και εν συνεχεία παρουσιάζονται τα αποτελέσματα τα οποία συζητούνται στο κεφάλαιο της συζήτησης, καταλήγοντας στα κύρια συμπεράσματα που προέκυψαν καθώς και σε ορισμένες προτάσεις.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Παθήσεις της Καρδιάς

1.1. Είδη καρδιακών παθήσεων

1.1.1. Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος διακρίνεται στη χρόνια στεφανιαία νόσο και στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ). Επί χρόνιας στεφανιαίας νόσου στην περίπτωση που παρατηρείται συμπτωματολογία σχετική με τη νόσο, καθώς αρκετοί ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί, η κυριότερη αφορά την στηθάγχη. Επί στηθάγχης, ο ασθενής βιώνει συμπτώματα έντονης δυσφορίας στο στήθος είτε κατά την προσπάθεια, όπου και η στηθάγχη ονομάζεται σταθερή ή στηθάγχη προσπάθειας, είτε βιώνει απότομη επιδείνωση των συμπτωμάτων τόσο κατά την ηρεμία όσο και επί απουσίας κάποιου αιτιολογικού παράγοντα, περίπτωση η οποία ονομάζεται ασταθής στηθάγχη. Η διαφορά των δύο ειδών στηθάγχης έγκειται στο ότι η σταθερή οφείλεται στη σταθερή ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί στένωση σε τουλάχιστον μια αρτηρία, ενώ η δεύτερη ανήκει στα ΟΣΣ (Teich et al, 2015).

Τα ΟΣΣ παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα που οφείλονται σε οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου λόγω εξέγκωσης ή ρήξης αθηρωματικής πλάκας, με τη δεύτερη να προκαλεί τη δημιουργία θρόμβου οδηγώντας σε Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ). Ο θρόμβος έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της αιματικής ροής, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στη νέκρωση τμήματος του μυοκαρδίου (Teich et al, 2015). Τα ΟΣΣ διακρίνονται στην Ασταθή Στηθάγχη (ΑΣ), στο ΟΕΜ με ανάρση του διαστήματος ST (STEMI) και στο ΟΕΜ άνευ ανάρσης του διαστήματος ST (NSTEMI) (Chapman et al, 2018).

Οι ομοιότητες των τριών διαφορετικών τύπων ΟΣΣ έγκεινται στους παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησής τους, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, της φλεγμονώδους απόκρισης αλλά και της θρομβογένεσης (Konig & Klauss, 2011). Αναλυτικότερα, ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης ΟΣΣ είναι η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας της οποίας η βαρύτητα, το λιπιδικό προφίλ αλλά και ο βαθμός της φλεγμονώδους απόκρισης καθώς και η αιματική ροή καθορίζουν το εάν τελικά θα προκληθεί ΟΣΣ (Konig & Klauss, 2011; Roffi et al, 2016). Σε κάθε περίπτωση όμως, ο κύριος μηχανισμός εμφάνισης ΟΣΣ είναι η προοδευτική απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών που περιορίζει την αιματική ροή προς το

μυοκάρδιο και προκαλεί χρόνια ισχαιμία με επακόλουθη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας (Marini et al, 2017).

Οι διαφορές των ΟΣΣ, ωστόσο, καθορίζουν όχι μόνο τη διάγνωση αλλά και τη θεραπεία εκλογής. Πιο συγκεκριμένα, η ΑΣ συνοδεύεται από μέτριας βαρύτητας συμπτωματολογίας, ενώ επί ΟΕΜ η μυοκαρδιακή ισχαιμία οδηγεί σε νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων, αύξηση ή πτώση μυοκαρδιακών βιοδεικτών καθώς και διακριτές μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (Ibanez et al, 2018). Επί ΑΣ παρατηρείται στηθάγχη στην προσπάθεια χωρίς να συνυπάρχουν σημεία και συμπτώματα βλάβης ή νέκρωσης των καρδιομυοκυττάρων. Επί STEMI παρατηρούνται πρωτοεμφανιζόμενες αλλά εμμένουσες ανασπάσεις του ST διαστήματος και λόγω ύπαρξης ενδοστεφανιαίου θρόμβου εκδηλώνεται είτε ολική, είτε επαπειλούμενη απόφραξη ενός επικάρδιου αγγειακού στελέχους. Το αποτέλεσμα αυτών είναι η νέκρωση του πάχους του τοιχώματος του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση ενός NSTEMI υπάρχει πρόκληση μυοκαρδιακής βλάβης χωρίς όμως ανασπάση του ST διαστήματος (Shah et al, 2018; Roffi et al, 2016).

Μια ακόμη διαφορά μεταξύ των δύο τύπων ΟΕΜ είναι ότι επί STEMI η βλάβη που οδηγεί σε ΟΕΜ εντοπίζεται για το 50,6% των περιπτώσεων σε μια μόνο αρτηρία, ενώ επί NSTEMI σε ποσοστό 62,5% εντοπίζεται σε πολλαπλές αρτηρίες. Ωστόσο, υπάρχουν και ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αλλοιώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες σε ποσοστό 8% για τα STEMI και στο 10,3% για τα NSTEMI (Bacci et al, 2015).

1.1.2. Παθήσεις καρδιακών βαλβίδων

Επί στένωσης ή ανεπάρκειας των καρδιακών βαλβίδων, λόγω πάχυνσης και δυσκαμψίας των γλωχινών τους, δυσχεραίνεται το έργο τους, το οποίο είναι να κατευθύνουν το αίμα προς τις καρδιακές κοιλότητες, και οδηγούν στην πρόκληση αρρυθμιών αλλά και θρόμβων επιβαρύνοντας την καρδιακή λειτουργία (Sacks & Yohanathan, 2007).

Οι καρδιακές βαλβίδες διακρίνονται στην αορτική, στη μιτροειδή, στην τριγλώχινα και στην πνευμονική. Ως κύριες αιτιολογίες της στένωσης της αορτικής βαλβίδας αποτελούν η αθηροσκληρωτική νόσος, οι συγγενείς ανωμαλίες, ο ρευματικός πυρετός αλλά και η προχωρημένη ηλικία που σχετίζεται με την επασβέστωση της βαλβίδας. Σε πολλές περιπτώσεις παρατηρείται ταυτόχρονη

επασβέστωση όχι μόνο της αορτής αλλά και των στεφανιαίων αγγείων καθώς και συμφύσεις, συγγενούς αιτιολογίας (Αργυρίου & Σακελλαρίδης, 2011).

Η διάταση της αορτικής ρίζας και του αορτικού δακτυλίου οδηγούν στην ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας λόγω απουσίας στεγανοποίησής της, κατάσταση που οδηγεί στην παλινδρόμηση του αίματος κατά τη διαστολή από την αορτή προς την αριστερή κοιλία. Όταν η αορτική βαλβίδα είναι δυσπλαστική, η ανεπάρκεια της προκαλείται από τη στένωση και την πρόπτωση της μεγαλύτερης γλωχίνας της. Στην περίπτωση ενδοκαρδίτιδας, μια από τις κύριες αιτίες ανεπάρκειας όχι μόνο της αορτικής βαλβίδας αλλά όλων των καρδιακών βαλβίδων, παρατηρείται διάβρωση αλλά και πρόπτωση των αορτικών γλωχινών (Αργυρίου & Σακελλαρίδης, 2011).

Στην περίπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η στένωσή της οφείλεται στην επασβέστωση τόσο του μιτροειδικού δακτυλίου όσο και της υποβαλβιδικής συσκευής, καθώς και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, με επιπλέον αιτιολογικούς παράγοντες τη συγγενή στένωση, ιδιαίτερα όταν αυτή εμφανίζεται σε μικρή ηλικία. Οι καταστάσεις αυτές περιορίζουν τη βαλβιδική κινητικότητα λόγω της πάχυνσης αλλά και της επασβέστωσης των δομών της, με επακόλουθη δημιουργία συμφύσεων στα χείλη των γλωχινών (Αργυρίου & Σακελλαρίδης, 2011). Η ανεπάρκειά της, εκτός από την πρόπτωσή της, οφείλεται στην απουσία στεγανής σύγκλεισης των γλωχινών της, οδηγώντας κατά τη συστολή της αριστερής κοιλίας στην αιματική παλινδρόμηση από την αριστερή κοιλία στον αριστερό κόλπο (Goldstone et al, 2017).

Επί πρόπτωσης και στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας συνυπάρχει στένωση και ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας με ίδιους αιτιολογικούς παράγοντες ενώ στην περίπτωση της πνευμονικής βαλβίδας, η ανεπάρκειά της οφείλεται κυρίως στην πνευμονική υπέρταση, για την οποία ευθύνεται η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας καθώς και οι χρόνιες πνευμονοπάθειες (Στεφανάδης, 2005).

1.1.3. Αορτικός διαχωρισμός

Πρόκειται για μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση, αν και σπάνια, που οφείλεται στη ρήξη σε ένα σημείο του έσω χιτώνα της αορτής, με αποτέλεσμα την εισροή αίματος στο τοίχωμα της το οποίο και διαχωρίζεται κατά μήκος. Η συνέπεια είναι η δημιουργία ενός ψευδούς αυλού με λεπτό και αδύναμο τοίχωμα που μπορεί να

συνυπάρχει με στένωση και/ή απόφραξη αορτικών κλάδων (Αργυρίου & Σακελλαρίδης, 2011).

Ανάλογα με το σημείο εντοπισμού του αορτικού διαχωρισμού, αυτός διακρίνεται στον τύπο A και B με τον πρώτο να εντοπίζεται στην ανιούσα αορτή και στο αορτικό τόξο και ο δεύτερος στην κατιούσα θωρακική αορτή. Ένας ακόμη διαχωρισμός αφορά στον χρόνο εμφάνισης του διαχωρισμού σύμφωνα με τον οποίο εμφανίζεται οξύ, υποξύς ή χρόνιος διαχωρισμός. Ωστόσο, επί τύπου A η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση για τη διάσωση της ζωής (Singh & Mehta, 2015).

Παρά τη σπανιότητα του, ο αορτικός διαχωρισμός έχει ως κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες την αθηροσκλήρωση και την υπέρταση, καθώς και το ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής. Η προχωρημένη ηλικία και η υψηλή αρτηριακή πίεση σχετίζονται με την πρόκληση αυτόματου αορτικού διαχωρισμού. Εκτός αυτών των αιτιολογικών παραγόντων, ο αορτικός διαχωρισμός ενδέχεται να είναι μια σοβαρή επιπλοκή των χειρουργείων καρδιάς ιδιαίτερα όταν εμπλέκεται η ανιούσα αορτή (Ram et al, 2020; Singh & Mehta, 2015).

1.2. Επιδημιολογία

Η ισχαιμική στεφανιαία νόσος αποτελεί κύρια αιτία θνητότητας με εκτίμηση ότι ευθύνεται για 1,8 εκατομμύρια θανάτους κάθε έτος στην Ευρώπη, αριθμός που αντιστοιχεί στο 20% όλων των θανάτων (Townsend et al, 2016) με την επίπτωση του STEMI να αφορά 43 και 144 περιπτώσεις ανά 10.000 πληθυσμού ετησίως με συχνότερη επίπτωση στα νεότερης ηλικίας άτομα κυρίως ανδρικού φύλου (Khera et al, 2015).

Ωστόσο, υπάρχει σημαντική διακύμανση της επίπτωσης των OEM τόσο μεταξύ των χωρών όσο και μεταξύ των δύο φύλων, με τους ten Haaf et al (2019) να εκτιμούν ότι στην Ολλανδία ο κύριος λόγος καρδιαγγειακού θανάτου για το 11,0% των γυναικών και το 15,6% των ανδρών ήταν το OEM. Οι Andrikopoulos et al (2016) βρήκαν ότι στην Ελλάδα μεταξύ 800 ασθενών με ΟΣΣ η επίπτωση του STEMI ανήλθε στο 51% και του NSTEMI στο 38%. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) έχει εκτιμηθεί ότι η μέση ηλικία εμφάνισης ΟΣΣ είναι τα 68 έτη με υψηλότερη επίπτωση μεταξύ ανδρών (αναλογία 3/2) με ετήσια επίπτωση 780.000 περιπτώσεις, με τα NSTEMI να ανέρχονται στο 70% εξ' αυτών (Sanchis-Gomar et al, 2016).

Παρά το γεγονός ότι, κυρίως λόγω της σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης και της δευτερογενούς πρόληψης, η βραχυπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη θνητότητα λόγω στεφανιαίας νόσου έχει μειωθεί, παραμένει σε υψηλά επίπεδα. Το 2015, 8,9 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν στη στεφανιαία νόσο (Zhang et al, 2018), με εκτίμηση ότι οι ασθενείς με ΟΕΜ διατρέχουν έως και έξι φορές περισσότερο κίνδυνο θνητότητας (Leong et al, 2017). Σύμφωνα με τους Khan et al (2020) η παγκόσμια επίπτωση της στεφανιαίας νόσου εκτιμήθηκε στις 1.655 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού και εκτιμάται, ότι έως το 2030 η επίπτωση θα ξεπεράσει τις 1.845 περιπτώσεις ανά ίδιο αριθμό πληθυσμού.

Όσον αφορά στην επιδημιολογία των βαλβιδικών νόσων, εκτιμάται ότι η επίπτωσή τους λόγω ενδοκαρδίτιδας ανέρχεται στα 33,4 εκατομμύρια άτομα (Huntley et al, 2019). Οι βαλβιδικές νόσοι, κυρίως της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας, με εκτίμηση ότι το 13% ατόμων >73 ετών εμφανίζουν μέτριας βαρύτητας αορτικής ή μιτροειδούς βαλβιδικής νόσου (Sondergaard et al, 2017; Brinkley & Gelfand, 2013).

Όσον αφορά στον Αορτικό Διαχωρισμό η θνητότητα εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 30% των ασθενών με διπλασιασμό του ποσοστού αυτού επί μη έγκαιρης αναγνώρισής του. Επιπλέον, το 60% των περιπτώσεων παρατηρείται κατά τη διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και το 17% κατά τη διενέργεια αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας ή συνδυασμό των δύο αυτών χειρουργικών επεμβάσεων (Ram et al, 2020).

2. Χειρουργική Αντιμετώπιση των Παθήσεων της Καρδιάς

Για την αντιμετώπιση και την ανακούφιση των συμπτωμάτων τόσο της στεφανιαίας νόσου όσο και των βαλβιδικών νόσων, εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή, διενεργείται διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική (Percutaneous Coronary Intervention – PCI) καθώς και διαδερμική εμφύτευση βαλβίδων (TAVI) ή βαλβιδοπλαστική που αποτελούν επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης πρώτης γραμμής (Andrikopoulos et al, 2016). Ωστόσο, παρά τα πλεονεκτήματα που προσφέρουν, επί αποτυχίας τους ή επί αντενδείξεων εφαρμογής τους, η θεραπεία εκλογής είναι μόνο η χειρουργική αντιμετώπιση, η οποία διενεργείται υπό γενική αναισθησία, καταστολή και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (Oliveira et al, 2013).

2.1. Είδη καρδιοχειρουργικών παρεμβάσεων

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Coronary Artery Bypass Grafting – CABG) είναι η χειρουργική παρέμβαση επαναγγείωσης που στοχεύει στην αποκατάσταση της αιματικής ροής, της καρδιακής δυσλειτουργίας και της νέκρωσης των ιστών λόγω στεφανιαίας νόσου, καθώς και στον έλεγχο των συμπτωμάτων της (Oliveira et al, 2013).

Πρόκειται για ένα σοβαρό χειρουργείο καθώς χρήζει στερνοτομής έτσι ώστε να είναι εφικτή η παράκαμψη των πασχόντων αρτηριών, χρησιμοποιώντας μοσχεύματα προερχόμενα από τον ίδιο τον ασθενή. Τα κυριότερα μοσχεύματα αφορούν στην έσω μαστική, γαστροεπιπλοϊκή και κερκιδική αρτηρία και τη σαφήνη φλέβα. Το πλεονέκτημα των αρτηριακών μοσχευμάτων έγκειται στο ότι διατηρούν τη βατοτητά τους για περισσότερα έτη σε σχέση με τα φλεβικά (Στεφανάδης, 2005).

Η πιο κλασσική εκ των τριών τύπων της CABG είναι αυτή κατά την οποία εφαρμόζεται καρδιοπνευμονική παράκαμψη (Cardiopulmonary bypass – CPB), δηλαδή καρδιοπληγία και εξωσωματική κυκλοφορία με την ταυτόχρονη εφαρμογή υποθερμίας προκειμένου να μειωθεί η απαίτηση του οργανισμού για οξυγόνο. Οι δύο επόμενοι τύποι της CABG αφορούν στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε πάλλουσα καρδιά. Στον πρώτο τύπο απουσιάζει η καρδιοπληγία αλλά διατηρείται η χρήση της CPB με την τεχνική αυτή να ονομάζεται on-pump CABG, ενώ στο δεύτερο τύπο, off-pump CABG, δεν χρησιμοποιείται ούτε καρδιοπληγία αλλά ούτε CPB. Τα πλεονεκτήματα των δυο τελευταίων τεχνικών είναι ότι υπάρχει μικρότερου χρόνου

ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής αλλά και μειωμένη συχνότητα διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών (Eleveli et al, 2011).

Κατά τη διάρκεια της CABG λόγω εμφάνισης του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής υπάρχει ανάγκη διεγχειρητικής χρήσης της ενδοαορτικής αντλίας (Intra-Aortic Balloon Pump – IABP), η οποία βελτιώνει το σύνδρομο κατά 30%. Εκτός αυτού του συνδρόμου, επιπλέον ενδείξεις για τη χρήση της είναι η σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξώθησης κάτω του 30%, σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια καθώς και αποτυχία διακοπής της CPB (Nowak Macken et al, 2015; Pilarczyk et al, 2016).

Επί χρόνιας στεφανιαίας νόσου οι ενδείξεις για την ανάγκη διενέργειας CABG συμπεριλαμβάνουν τη νόσο τριών αγγείων με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<50%) και νόσο ενός ή δύο αγγείων χωρίς σημαντικές αλλοιώσεις αλλά επί ύπαρξης παραγόντων υψηλού κινδύνου ισχαιμίας. Η νόσος στελέχους με στένωση <50%, βλάβη στο εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιώντα και περισπώμενης αρτηρίας >70% είναι ενδείξεις CABG τόσο επί χρόνιας στεφανιαίας νόσου όσο και επί ΟΣΣ. Επιπλέον, τα ΟΣΣ χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης και επί ενδείξεων που αφορούν τις μηχανικές επιπλοκές, προερχόμενες κυρίως από STEMI αλλά και επί εμμένουσας ισχαιμίας που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αγωγή. Εκτός αυτών, η CABG διενεργείται επί αποτυχίας PCI ή επί πρόκλησης οξείας ρήξης ή απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας κατά την εκτέλεσή της, ως επείγουσα αντιμετώπιση, καθώς και επί ανατομικών προβλημάτων που καθιστούν τη διενέργεια PCI αδύνατη. Επί σοβαρής αρρυθμίας, αναπνευστικής ανεπάρκειας και μη προσπελάσιμων αγγείων η CABG αντενδείκνυται (Werdan et al, 2014; Βαβουρανάκης κ.σ., 2005).

Όσον αφορά στη χειρουργική αντιμετώπιση των βαλβιδικών νόσων, ο στόχος της είναι είτε η επιδιόρθωση είτε η αντικατάσταση της πάσχουσας βαλβίδας, έτσι ώστε να επιτευχθεί στεγανοποίηση και μείωση της επιβάρυνσης της καρδιάς με ταυτόχρονο έλεγχο των συμπτωμάτων στένωσης ή ανεπάρκειάς της (Κόλλιας, 2016).

Και σε αυτή την περίπτωση διενεργείται στερνοτομή και γίνεται χρήση CPB όπως και κατά την CABG και πολλές φορές οι δύο επεμβάσεις διενεργούνται ταυτόχρονα. Όσον αφορά στις ενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση των βαλβιδικών νόσων, και πιο συγκεκριμένα για την αορτική βαλβίδα αυτές αφορούν τη συμπτωματική στένωση άνω των 50mmHg κατά Gradient ή την ασυμπτωματική αλλά με στένωση άνω των 75

mmHg. Επιπλέον ενδείξεις αποτελούν η ανεπάρκεια με συνυπάρχουσα σοβαρή στεφανιαία νόσο ή με κλάσμα εξώθησης κάτω του 40% καθώς και η συνύπαρξη ανευρύσματος ανιούσης αορτής (Αγγέλη & Στεφανάδης, 2005).

Επί παθήσεων της μιτροειδούς βαλβίδας οι ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης αφορούν τη σοβαρή συμπτωματική στένωσή της, την οξεία ανεπάρκεια της ή ανεπάρκεια που επιβαρύνει την καρδιακή λειτουργία καθώς και συνύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης ή απουσία απόκρισης στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (Καστελλάνος, 2005).

Στην περίπτωση χειρουργείου αντικατάστασης της βαλβίδας γίνεται χρήση δύο ειδών μοσχευμάτων με το πρώτο να αφορά τις βιολογικές βαλβίδες προερχόμενες από περικάρδιο βοός ή αορτή χοίρου καθώς και αλλομοσχεύματα από δωρητές οργάνων. Το δεύτερο είδος αφορά στις μεταλλικές βαλβίδες που κατασκευάζονται από συνθετικά υλικά που υπερτερούν έναντι των βιολογικών λόγω της ανθεκτικότητάς τους, αλλά συνοδεύονται από υψηλή πιθανότητα δημιουργίας θρόμβου και γι' αυτό το λόγο ο ασθενείς λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή (Goldstone et al, 2017).

3. Επιπλοκές Μετά από Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις

3.1. Παράγοντες κινδύνου

3.1.1. Προεγχειρητικοί παράγοντες

Για την εμφάνιση τόσο των περιεγχειρητικών όσο και των μετεγχειρητικών επιπλοκών ευθύνεται μια πληθώρα παραγόντων που σχετίζονται και με την προεγχειρητική κατάσταση υγείας των ασθενών. Μεταξύ των κυριότερων προεγχειρητικών παραγόντων κινδύνου συγκαταλέγονται η προχωρημένη ηλικία, τα συνοδά νοσήματα όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αναπνευστικές νόσοι αλλά και η παχυσαρκία (Azarfarin et al, 2014).

Σύμφωνα με τους Dimitropoulou et al (2015) η προχωρημένη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης αλλά και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης συσχετίστηκαν με επιπλοκές που συνέβαλαν στην παρατεταμένη παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ μετά από CABG, με τους Sun et al (2018) και Sadeghi et al (2019) να υποστηρίζουν το ίδιο αναφορικά με την υπέρταση.

Το γυναικείο φύλο έχει συσχετισθεί με την αυξημένη χρήση IABP κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου καρδιάς και την εμφάνιση περισσότερων μετεγχειρητικών επιπλοκών προερχόμενες από το αναπνευστικό, οδηγώντας επίσης σε παρατεταμένη νοσηλεία στην καρδιοχειρουργική ΜΕΘ (Feng et al, 2018; Patra et al, 2019).

Η παχυσαρκία με τη σειρά της λόγω του ότι συνοδεύεται από υψηλή συννοσηρότητα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, σχετίζεται με μεγαλύτερης έκτασης στεφανιαία νόσο και ως εκ τούτου αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών, κυρίως αρρυθμιών (Almashrafi et al, 2016).

Ένας ακόμη προεγχειρητικός παράγοντας κινδύνου είναι η καπνιστική συνήθεια καθώς οι καπνιστές έχουν επιβαρυσμένο αναπνευστικό σύστημα, γεγονός που συμβάλει στην παρατεταμένη ανάγκη χρήσης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και αυξάνει τον κίνδυνο αναπνευστικών μετεγχειρητικών επιπλοκών (de Oliveira et al, 2013).

3.1.2. Διεγχειρητικοί παράγοντες

Οι κυριότεροι διεγχειρητικοί παράγοντες κινδύνου επιπλοκών μεταξύ καρδιοχειρουρημένων ασθενών αφορούν στο είδος της χειρουργικής επέμβασης, στη διάρκειά του, την ανάγκη μεταγγίσης καθώς και στη χρήση CPB και IABP. Πιο συγκεκριμένα, η επείγουσα χειρουργική επέμβαση, ο συνδυασμός CABG και αντικατάσταση βαλβίδας, η ανάγκη αυξημένου αριθμού μεταγγίσεων καθώς και η εκδήλωση διεγχειρητικών αρρυθμιών, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες εμφάνισης επιπλοκών (Almashrafi et al, 2016).

Αναλυτικότερα, η διάρκεια του χειρουργείου, που είναι μεγαλύτερη επί συνδυασμού CABG και αντικατάσταση βαλβίδας, σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα λόγω υψηλού κινδύνου επιπλοκών. Ένας από τους λόγους είναι ότι λόγω της παρατεταμένης διάρκειάς του, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού είναι μεγαλύτερη και ενδέχεται να οδηγήσει σε αδυναμία απογαλακτισμού των ασθενών από αυτόν (Azarfarin et al, 2014; Giakoumidakis et al, 2011).

Ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλει στην μεγαλύτερη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής είναι η χρήση CPB, η οποία σχετίζεται με εκτεταμένη πνευμονική βλάβη αλλά και με την πυροδότηση της Συστημικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS). Επί αποτυχίας ελέγχου της αντίδρασης αυτής, διαταράσσεται η αιμάτωση των οργάνων και προκαλείται δευτεροπαθής ανεπάρκεια. Επιπλέον, η CPB συνδέεται με την κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αλλά και OEM και επί σακχαρώδους διαβήτη ενδέχεται να προκαλέσει διεγχειρητική νεφρική δυσλειτουργία (Akintoye et al, 2018).

Η χρήση IABP σχετίζεται και αυτή με την εκδήλωση OEM αλλά και αορτικού διαχωρισμού καθώς και με την αδυναμία απογαλακτισμού του ασθενούς από αυτή (Sadeghi et al, 2019; Singh & Mehta, 2015; Javidi et al, 2016). Όσον αφορά στην ανάγκη μεταγγίσεων κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, επί υψηλής ποσότητας, ενδέχεται να προκληθεί αναπνευστική δυσχέρεια (Mirinazhad et al, 2016).

3.2. Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι πολυπαραγοντικές και σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα, θνητότητα αλλά και παρατεταμένη παραμονή στην καρδιοχειρουργική ΜΕΘ. Μια εκ των κυριότερων μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι η αιμορραγία με επίπτωση μεταξύ 5%-15% των ασθενών, οδηγώντας στην αναιμία για τη διαχείριση της οποίας χορηγείται αυξημένος αριθμός προϊόντων αίματος που ελοχεύει τον κίνδυνο οργανικής ανεπάρκειας (Mazzeffi et al, 2016). Η αιμορραγία αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή και έχει υποστηριχθεί ότι οδηγεί σε διερευνητική χειρουργική παρέμβαση με αυξημένη πιθανότητα ΟΕΜ, νεφρικής ανεπάρκειας αλλά και παρατεταμένης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής (Vivacqua et al, 2011).

Εκτός της αιμορραγίας, οι νευρολογικές επιπλοκές αφορούν στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και μετεγχειρητικού παραληρήματος (Raffa et al, 2019). Η επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου, το οποίο ενδέχεται να μη συνοδεύεται από εμφανή συμπτωματολογία, παρατηρείται έως και το 6% των ασθενών, ενώ η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας εκτιμάται ότι εκδηλώνεται στο 25%-50% των ασθενών και το παραλήρημα στο 14%-50% (Vedel et al, 2018; Raffa et al, 2019).

Όσον αφορά στις καρδιακές επιπλοκές, το ΟΕΜ με επίπτωση 2%-10% είναι εκ των σοβαρότερων και εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες όπως η ύπαρξη θρόμβωσης, η ατελής μυοκαρδιακή επαναγγείωση καθώς και πρόωμη αποτυχία του μοσχεύματος (Davierwala et al, 2013; Windecker et al, 2014).

Μεταξύ των συχνότερων επιπλοκών συγκαταλέγονται και οι αρρυθμίες, με τις ταχυαρρυθμίες να είναι περισσότερο συχνές (Shingu et al, 2012). Σχετίζονται με τους ατομικούς παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία αλλά και η ΧΑΠ (Maesen et al, 2012; Helgadottir et al, 2012), αλλά και με την ίδια τη χειρουργική επέμβαση. Σε αυτή την περίπτωση, οι αρρυθμίες προκαλούνται από το αιμοδυναμικό στρες και την αιμοδυναμική αστάθεια, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τη φλεγμονή (Friberg et al, 2012). Όσον αφορά στην κοιλιακή μαρμαρυγή, με επίπτωση έως και το 30% των ασθενών, σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στις 30 ημέρες (Kaw et al, 2011).

Η οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται έως και στο 45% των ασθενών και χρήζει υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αυξάνοντας τον κίνδυνο θνητότητας (Zou et al, 2017; Matata et al, 2015).

Οι πνευμονολογικές επιπλοκές είναι συχνές μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς κυρίως λόγω της έκτασης της στερνοτομής που οδηγεί σε επιφανειακή αναπνοή και συνδυαστικά με την προχωρημένη ηλικία, προκαλεί ατελεκτασία, η επίπτωση της οποίας κυμαίνεται μεταξύ του 30%-72% (Naveed et al 2017). Ωστόσο, μεταξύ των πιο σοβαρών αλλά λιγότερο συχνών μετεγχειρητικών επιπλοκών θεωρείται το Οξύ Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Distress Syndrome-ARDS) που σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνητότητας (40,5%) (Kogan et al, 2014).

Ωστόσο, μια από τις πιο σημαντικές αλλά αποτρέψιμες επιπλοκές στην καρδιοχειρουργική αποτελούν οι λοιμώξεις που χρήζουν παρατεταμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης και σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ καρδιοχειρουργημένων (Vance et al, 2005).

4. Λοιμώξεις στην Καρδιοχειρουργική

Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (Health care acquired infections – HAIs), ενώ μπορούν να προληφθούν, παραμένουν ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας που σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Εκτιμάται ότι περί τα 1,7 εκατομμύρια άτομα αποκτούν μια τέτοιου είδους λοίμωξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και ετησίως οι λοιμώξεις αυτές ευθύνονται για 100.000 θανάτους (Perencevich & Pittet, 2009).

Όσον αφορά στους καρδιοχειρουργημένους ασθενείς αυτού του είδους οι λοιμώξεις επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την έκβασή τους εάν ληφθεί υπόψη ότι αυτός ο πληθυσμός είναι μεγαλύτερης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από αρκετά συνοδά νοσήματα κάνοντάς τους ιδιαίτερα ευάλωτους έναντι τέτοιων λοιμώξεων (Sun et al, 2021). Λόγω του ότι ένα χειρουργείο καρδιάς αποτελεί μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση αυξάνονται οι κίνδυνοι λοιμώξεων που σχετίζονται τόσο με τους διεγχειρητικούς όσο και με τους μετεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου (Sun et al, 2021).

Οι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης λοιμώξεων είναι παρόμοιοι με αυτούς που σχετίζονται με άλλες επιπλοκές και συνήθως συμπεριλαμβάνουν το είδος του χειρουργείου, τη διάρκειά του, τη χρήση CPB & IABP, την παραμονή στον αναπνευστήρα καθώς και τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η μεγαλύτερη ηλικία και η καπνιστική συνήθεια σχετίζονται με τον κίνδυνο λοιμώξεων (Hysi et al, 2014; Balachandran et al, 2016).

Οι λοιμώξεις ως επιπλοκή μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς αφορούν μεταξύ του 5% έως του 21% των ασθενών (Kollef et al, 1997; Michalopoulos et al, 2006) και σχετίζονται με πενταπλάσια αύξηση της μετεγχειρητικής θνητότητας αλλά και την παράταση της νοσηλείας (Fowler et al, 2005).

Οι πιο συχνές λοιμώξεις μεταξύ καρδιοχειρουργημένων αφορούν της λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου (Surgical Site Infections – SSIs) ανερχόμενες στο 27,7%, τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος με εκτιμώμενη επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ του 45,7% και 57,8% καθώς και τις αιματογενείς λοιμώξεις προερχόμενες από τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, με επίπτωση 20,5%-25,2% (Michalopoulos et

al, 2005). Στην πιο πρόσφατη μελέτη των Vesteynsdottir et al (2019) μεταξύ 973 καρδιοχειρουργημένων ασθενών βρέθηκε μικρότερη επίπτωση λοιμώξεων (20,3% επί του συνόλου) χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι η επίπτωση δεν παραμένει υψηλή (Vesteynsdottir et al, 2019).

4.1. Λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου

Οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς χαρακτηρίζονται από μεγάλο εύρος βαρύτητας. Οι επιφανειακές λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου (Superficial Sternal Wound Infections – SSWIs) έχουν επίπτωση μεταξύ του 0,5% και του 8% και εντοπίζονται στο δέρμα, στον υποδόριο ιστό και στην θωρακική περιτονία (Jonkers et al, 2003; Singh et al 2011). Οι εν τω βάθει λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου (Deep Sternal Wound Infections – DSWIs) εντοπίζονται στα οστά του θώρακα, τον υποστερνικό χώρο και το μεσοθωράκιο. Είναι λιγότερο συχνές από τις επιφανειακές, με επίπτωση 0,4%-2%, αλλά πιο σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες, διπλασιάζοντας τον κίνδυνο θνητότητας (Braxton et al, 2004).

Η εκτίμηση της επίπτωσης των λοιμώξεων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων είναι δύσκολη αλλά εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ του 3,5% και 26,8% (Gorski et al, 2015). Επιπλέον, εξαρτάται από τον ορισμό που δίνεται σε αυτές, την επιδημιολογική επιτήρηση που εφαρμόζεται, το εξατομικευμένο προφίλ του ασθενούς, αλλά και το είδος του χειρουργείου. Ωστόσο η επίπτωση των SSWIs κυμαίνεται μεταξύ του 0,5% και 8% ενώ των DSWIs μεταξύ του 0,5% και 5,6% (Peghin et al, 2021; Vos et al, 2018).

Σε μια μελέτη μεταξύ 2.366 ασθενών, το 6,4% εμφάνισε μετεγχειρητικές λοιμώξεις εκ των οποίων το 4,5% αφορούσε SSWIs και το 1,9% DSWIs με κυριότερους παράγοντες κινδύνου το ανδρικό φύλο (58,3%) το σακχαρώδη διαβήτη (61,5%) την υπέρταση (56,9%), την καπνιστική συνήθεια (38,4%), τη νεφρική ανεπάρκεια (27,1%) και την επανάληψη του χειρουργείου (25,1%) (Alghamdi et al, 2022).

Τα κλινικά σημεία SSWIs μετά από χειρουργείο καρδιάς ποικίλουν ανάλογα με το είδος της λοίμωξης. Τα πιο συχνά ωστόσο σημεία που σχετίζονται με αυτές είναι η ερυθρότητα της χειρουργικής τομής, οι εκκρίσεις από το χειρουργικό τραύμα καθώς και η διάσπαση του τραύματος. Επιπλέον, ενδέχεται να συνοδεύονται από πυρετική κίνηση, θωρακικό άλγος και αστάθεια του στέρνου (Chan et al, 2016).

Οι DSWIs εκδηλώνονται συνήθως με συστηματικά ή εντοπισμένα σημεία και συμπτώματα λοίμωξης. Η επιτυχημένη αντιμετώπισή τους εξαρτάται από το χρόνο εκδήλωσής τους και από τους εξατομικευμένους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς. Ο πιο συχνός τρόπος αντιμετώπισής τους είναι ο χειρουργικός καθαρισμός του τραύματος και η συνεχής αναρρόφηση των εκκρίσεων του. Όσον αφορά στη μεσοθωρακίτιδα, μια εκ των σοβαρότερων DWISs, μπορεί να είναι υποξία ή οξεία αλλά χρήζει άμεσης παρέμβασης. Τα κυριότερα σημεία και συμπτώματά της συμπεριλαμβάνουν ταχυκαρδία και πυρετική κίνηση και στις πιο σοβαρές περιπτώσεις οδηγεί σε σηπτική καταπληξία (Abu-Omar et al, 2017; Peghin et al, 2021).

Οι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με τις λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου είτε είναι επιφανειακές ή εν το βάθει συνήθως αφορούν θετικά κατά Gram βακτήρια με τα κυριότερα να είναι τα *S. Aureus*, *Staphylococcus* αρνητικός στην κοαγουλάση και λιγότερο συχνά *Propionibacterium acnes* (Bouza et al, 2021). Οι σταφυλόκοκκοι ευθύνονται κυρίως για τις μετεγχειρητικές SSWIs με τον παθογόνο *S.aureus* να ευθύνεται για το 40-60% των περιπτώσεων μεσοθωρακίτιδας ενώ οι Σταφυλόκοκοι αρνητικοί στην κοαγουλάση εμπλέκονται στο 20-30% των περιπτώσεων μεσοθωρακίτιδας (Rehman et al, 2014).

Εκτός από τους σταφυλόκοκκους, τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις μετά από χειρουργείο καρδιάς σε μικρότερο βαθμό όμως. Ωστόσο, τα κυριότερα βακτήρια που ευθύνονται για το 20-40% των λοιμώξεων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων συμπεριλαμβάνουν τα εντεροβακτηριακά όπως *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.* και *Citrobacter spp.* Τα *Pseudomonas spp.* και *Acinetobacter spp.*, ευθύνονται για λοιμώξεις μεταξύ καρδιοχειρουργημένων σε μικρότερα ποσοστά (Charbonneau et al, 2014).

Η διάγνωση των SSWIs βασίζεται στην παρουσία κλινικών συμπτωμάτων τη διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων και στη μικροβιολογική διάγνωση. Η συλλογή δειγμάτων για μικροβιολογική ανάλυση και καλλιέργεια παραμένει η κύρια μέθοδος διάγνωσης και συνδυάζεται με την καλλιέργεια αίματος για την ανίχνευση μικροβιαιμίας.

4.2. Αναπνευστικές λοιμώξεις

Η μετεγχειριστική πνευμονία μεταξύ καρδιοχειρουργημένων ασθενών κυμαίνεται μεταξύ του 2,4% και του 10,7% (Ailawadi et al, 2017; Allou et al, 2014) με τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου να είναι η προχωρημένη ηλικία, η χρόνια αναπνευστική νόσος, το γυναικείο φύλο, η διάρκεια της επέμβασης, η χρήση CBP και ο χρόνος παραμονής στον αναπνευστήρα, η ανάγκη μετάγγισης και το επείγον χειρουργείο, παράγοντες που δεν θεωρούνται τροποποιήσιμοι, (Hortal et al, 2009)

Η κυριότερη αναπνευστική λοίμωξη μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς είναι η πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia – VAP) με επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ του 5,5% και 8,8% μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς (Bouza et al, 2003; Hortal et al, 2009). Η επίπτωση της VAP αυξάνεται εκθετικά επί παραμονής στον αναπνευστήρα άνω των 48 ωρών και σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα (50%-55%) και παρατεταμένη παραμονή στην καρδιοχειρουργική ΜΕΘ που μπορεί να φτάσει έως και τις 25 ημέρες έναντι των 3 ημερών που εκτιμάται ότι είναι ο συνήθης χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς (Bouza et al, 2003).

Αναλυτικότερα, η VAP ορίζεται ως η πνευμονία που εμφανίζεται άνω των 48 ωρών μετά από τη διασωλήνωση και την έναρξη της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Διακρίνεται στην πρώιμη, δηλαδή αυτή που εμφανίζεται εντός των πρώτων τεσσάρων ημερών και στην όψιμη, μετά από αυτό το χρονικό όριο. Επί πρώιμης VAP οι υπεύθυνοι παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην αντιβιοτική αγωγή ενώ επί όψιμης, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι συνήθως πολυανθεκτικά βακτήρια (Hunter, 2012).

Οι κυριότεροι μικροοργανισμοί που ευθύνονται για τις αναπνευστικές λοιμώξεις μετά από χειρουργείο καρδιάς είναι οι *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* (Kanemitsu et al, 2007; Seki et al, 2013; Bancroft et al, 2013). Ωστόσο, λόγω του ότι δεν υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με την VAP μεταξύ καρδιοχειρουργημένων, άλλες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ έχουν αναγνωρίσει ως πιο κοινούς μικροοργανισμούς υπεύθυνους για τη VAP, εκτός από τους ανωτέρω, τους *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp*, που είναι αρνητικοί κατά Gram αερόβιοι μικροοργανισμοί, αλλά και κατά Gram θετικούς

μικροοργανισμούς όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (*Methicillin Resistant S.aureus-MRSA*) (Hunter, 2012).

Τα *Ps.aeruginosa*, *MRSA*, *Acinetobacter baumannii* έχουν βρεθεί από αρκετές μελέτες να είναι τα συχνότερα παθογόνα βακτήρια υπεύθυνα για τη VAP αλλά ταυτόχρονα να χαρακτηρίζονται από υψηλή αντιμικροβιακή αντοχή (Park et al, 2014; Chen et al, 2012; Maxima et al, 2006).

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται από τρεις μελέτες που είχαν ως σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης των πολυανθεκτικών βακτηρίων που ευθύνονται στην VAP. Οι Balkhy et al, (2014) μεταξύ 248 περιπτώσεων VAP βρήκαν ότι οι πιο ανθεκτικοί παθογόνοι μικροοργανισμοί ήταν *Acinetobacter spp* (ανθεκτικότητα 60%-89%), *Ps.aeruginosa* (ανθεκτικότητα 13%-31%) και *S.aureus* με ανθεκτικότητα 42% έναντι της οξακιλλίνης αλλά ευαίσθητος έναντι της βανκομυκίνης. Οι Behnia et al (2014) αναγνώρισαν ως ανθεκτικούς και υπεύθυνους μικροοργανισμούς για VAP τα *Stenotrophomonas maltophilia* (34%), *Ps.aeruginosa* (40%), *A.baumannii* (32%), *S aureus* (28%), με τους Golia et al (213) να εκτιμούν ότι η επίπτωση των πολυανθεκτικών και υπεύθυνων για VAP παθογόνων *Ps.aeruginosa* και *Acinetobacter* ανήλθε στο 40% και 37,5% αντίστοιχα.

4.3. Αιματογενείς λοιμώξεις

Οι αιματογενείς λοιμώξεις μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς στην πλειοψηφία τους σχετίζονται με τη χρήση κεντρικών καθετήρων με επίπτωση 2,7 περιπτώσεις ανά 1.000 ημέρες χρήσης κεντρικού καθετήρα (Vincent et al, 2009). Επιπλέον, αυτού του είδους οι λοιμώξεις αυξάνουν κατά 5,2 φορές τον κίνδυνο εκδήλωσης SSWIs μεταξύ καρδιοχειρουργημένων ασθενών (Le Guillou et al, 2011).

Σε μια μελέτη μεταξύ 4.515 ασθενών μετά από χειρουργείο καρδιάς βρέθηκε ότι σημειώθηκαν 184 περιστατικά αιματογενών λοιμώξεων μεταξύ 151 ασθενών. Αναλυτικότερα, το 84,8% εξ' αυτών εμφάνισε μια αιματογενή λοίμωξη, το 10,6% δύο και το 3,3% τρεις, με τους ασθενείς αυτούς να διατρέχουν 4,2 περισσότερες φορές κίνδυνο θνητότητας. Ο κίνδυνος λοίμωξης ήταν κατά 6,8 περισσότερες φορές όταν οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί ήταν αρνητικά κατά Gram βακτήρια, ενώ με τον *S.aureus* ο κίνδυνος αυξανόταν κατά 7,2 φορές. Επί θετικών κατά Gram βακτηρίων, ο κίνδυνος θνητότητας ήταν χαμηλότερος (Olsen et al, 2007).

Σε μια άλλη μελέτη μεταξύ 3.912 καρδιοχειρουργημένων ασθενών η επίπτωση των αιματογενών λοιμώξεων ανήλθε στις 34,25 περιπτώσεις ανά 1.000 εισαγωγές και για το 37,7% των περιπτώσεων οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί ανήκαν στους *Staphylococci.spp*. Ενώ για το 56% των περιπτώσεων δεν αναγνωρίστηκε η πηγή της λοίμωξης, το 16,4% των περιπτώσεων σχετίστηκε με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (Trethon et al, 2012).

5. Ο ρόλος της Αντιμικροβιακής Χημειοπροφύλαξης στην Καρδιοχειρουργική

Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη μεταξύ χειρουργικών ασθενών αποτελεί ένα μέτρο πρόληψης και ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων, οι οποίες σχετίζονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Αφορά στη χορήγηση αντιβιοτικών, η οποία, ωστόσο, με τη σειρά της ελλοχεύει τον κίνδυνο εμφάνισης πολυανθεκτικών μικροοργανισμών. Σε κάθε περίπτωση, όμως, οι κυριότεροι στόχοι της συμπεριλαμβάνουν τη μείωση της επίπτωσης των χειρουργικών λοιμώξεων με ταυτόχρονη μέριμνα για τη χρήση των αντιβιοτικών βάσει διαστρωμάτωσης κινδύνου και λογικής χρήσης, προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητά τους και ταυτόχρονα να μειωθούν οι αρνητικές επιπτώσεις της χρήσης τους. Επιπλέον, στοχεύει στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στον ίδιο τον ασθενή, όπως για παράδειγμα τη μείωση της επίδρασής τους στους φυσιολογικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού. Ιδιαίτερα στην καρδιοχειρουργική, ο στόχος της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης επικεντρώνεται στη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου αλλά και των αιματογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με την ενδοκαρδίτιδα (Jobe et al, 1995; Braxton et al, 2004).

Η διαστρωμάτωση κινδύνου αφορά στην απόφαση χορήγησης του ενδεδειγμένου ανά περίπτωση αντιβιοτικού, τη δοσολογία του, το χρόνο χορήγησής τους καθώς και τη διάρκειά του. Επιπλέον, λαμβάνεται υπόψη το είδος της χειρουργικής επέμβασης, η χλωρίδα του ίδιου του ασθενούς αλλά και η τοπική μικροβιολογική οικολογία του νοσοκομείου, τα οποία καθορίζουν την επιλογή αντιβιοτικών με συγκεκριμένο φάσμα δράσης (Engleman et al, 2007).

Η προεγχειρητική αντιμικροβιακή προφύλαξη αποτελεί ένα από τα πλέον σημαντικά μέτρα έναντι των λοιμώξεων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων ασθενών. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό είναι η κεφαζολίνη (Hillis et al, 2012). Πρόκειται για μια κεφαλοσπορίνη πρώτης γενιάς, η αποτελεσματικότητά της οποίας έχει συγκριθεί με αυτή των κεφαλοσπορινών δεύτερης και τρίτης γενιάς και έχει βρεθεί ότι υπερτερεί έναντι αυτών, λόγω της συσχέτισής της με μικρότερα ποσοστά εμφάνισης SSWIs. Η χρήση κεφαλοσπορινών δεύτερης και τρίτης γενιάς ως προεγχειρητική αντιμικροβιακή προφύλαξη έχει συσχετισθεί με τριπλάσια αύξηση της επίπτωσης μετεγχειρητικών λοιμώξεων και παρατεταμένη νοσηλεία (Boe et al, 2022).

Η κεφαζολίνη χορηγείται ενδοφλεβίως 15-30 λεπτά προς της διεξαγωγής της χειρουργικής τομής (Hillis et al, 2012) με τους Hutschala et al (2007) να προτείνουν τη χορήγησή της 20-30 λεπτά προ της τομής λόγω του ότι η μέγιστη συγκέντρωσή της στο αίμα επιτυγχάνεται εντός 20 λεπτών.

Στην περίπτωση ασθενών με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από MRSA προτείνεται συνδυασμός κεφαλοσπορίνης με βανκομυκίνη (Branch-Elliman et al, 2017). Σε αυτή την περίπτωση, η χρήση της βανκομυκίνης έχει συσχετισθεί με μείωση της επίπτωσης SSWIs κατά 2,1 φορές ανά 100 χειρουργικές επεμβάσεις. Η βανκομυκίνη θα πρέπει να χορηγείται αργά μεταξύ 16-60 λεπτών προ της τομής με ισχυρή πρόταση την έναρξη της χορήγησης στα 60 λεπτά προ της τομής. Η βανκομυκίνη προτείνεται και στην περίπτωση ασθενών με ιστορικό ή κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης στην πενικιλλίνη και στις κεφαλοσπορίνες. Στους εν λόγω ασθενείς συστήνεται η χρήση κλινδαμυκίνης αλλά και η αντιβιοτική τους κάλυψη έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων με γενταμικίνη χωρίς την ανάγκη συνέχισης της χημειοπροφύλαξης μετεγχειρητικά (Garey et al, 2008).

Σε γενικές γραμμές, η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην καρδιοχειρουργική χορηγείται το πρώτο 24ώρο και η συνέχιση της πέρα από αυτό το χρονικό όριο δεν συστήνεται λόγω του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών αλλά λόγω του ότι ελλοχεύει ο κίνδυνος αποικισμού από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Ωστόσο, η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη θα πρέπει να επαναχορηγείται επί σοβαρής διεγχειρητικής αιμορραγίας ή επί διάρκειας χειρουργείου άνω των 4 ωρών (Tamma et al, 2017).

Στην περίπτωση που η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη περιλαμβάνει δραστική ουσία έναντι των αρνητικών κατά gram μικροοργανισμών, μειώνεται ο κίνδυνος μετεγχειρητικής πνευμονίας στην καρδιοχειρουργική (Bolon et al, 2005). Όσον αφορά στις αιματογενείς λοιμώξεις, ιδιαίτερα όταν αυτές οφείλονται στους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, η χρήση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης δεν ενδείκνυται. Σε αντίθεση, προτείνεται η λήψη μέτρων πρόληψης έναντι αυτού του είδους των λοιμώξεων που συμπεριλαμβάνουν τον προσεκτικό έλεγχο των παραγόντων κινδύνου επιμόλυνσης του καθετήρα, την αυστηρή τήρηση των μέτρων υγιεινής των χεριών καθώς και των τεχνικών αντισηψίας, την κατάλληλη τεχνικής τοποθέτησης και διαχείρισης του κεντρικού καθετήρα και τη χρήση καθετήρων

εμποτισμένων με αντιμικροβιακές και αντισηπτικές ουσίες (Prat et al, 2001; Goede & Coopersmith, 2009).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην καρδιοχειρουργική συστήνουν τα ακόλουθα (Edwards et al, 2006; Engelman et al, 2007):

- Στην περίπτωση ασθενών που δεν διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης από MRSA προτείνεται η χορήγηση β-λακταμικού αντιβιοτικού. Προτείνεται η χρήση κεφαζολίνης που αποτελεί πρώτης γενιάς κεφαλοσπορίνη κυρίως λόγω της διαθεσιμότητάς της και του χαμηλού κόστους της. Η προτεινόμενη δοσολογία της είναι 2 gr για σωματικό βάρος άνω των 60kg εντός 60 λεπτών προ της χειρουργικής τομής. Ωστόσο, επί CBP διάρκειας άνω των 4 ωρών συστήνεται η χορήγηση 2^{ης} δόσης μετά το πέρας της χρήσης της.
- Επί υποψίας αποικισμού με MRSA ή σε κλινική όπου η επίπτωση MRSA είναι υψηλή προτείνεται ο συνδυασμός κεφαζολίνης και βανκομικίνης σε 1 έως 2 δόσεις. Η δοσολογία της βανκομικίνης κυμαίνεται μεταξύ 1-1,5 gr ή προσαρμόζεται ανάλογα με το βάρος σώματος σε 15mg/kg με την έγχυσή της να ολοκληρώνεται εντός 60 λεπτών προ της χειρουργικής τομής. Στην περίπτωση προσθήκης αμινογλυκοσίδης επί αλλεργίας στην κεφαζολίνη, προτείνεται μια δόση εντός 60 λεπτών προ της τομής.
- Η χορήγηση κεφαλοσπορίνης 1^{ης} γενιάς για 48 ώρες προτείνεται σε περιπτώσεις όπου η επίπτωση των DSWIs είναι υψηλή και επί επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας προτείνεται η προσθήκη μιας δόσης αμινογλυκοσίδης.
- Επί αλλεργίας στην πενικιλίνη ή στην κεφαλοσπορίνη προτείνεται η χρήση βανκομικίνης όχι όμως διάρκειας άνω των 48 ωρών.
- Στην περίπτωση ρινικής φορέας *S.aureus* προτείνεται η εκρίζωσή του με χρήση μουπυροσίνης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός και Στόχοι

Ο κύριος σκοπός της παρούσας συστηματικής μελέτης ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων στην καρδιοχειρουργική και ως επιμέρους στόχος τέθηκε η διερεύνηση του βέλτιστου χρόνου χορήγησης και της βέλτιστης διάρκειας και δοσολογία της.

2. Μεθοδολογία

Λόγω του ότι πρόκειται για συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία PRISMA (Moher et al, 2009) και αναζητήθηκαν μελέτες που αφορούσαν την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στην καρδιοχειρουργική κατά το χρονικό διάστημα Δεκεμβρίου 2022-Ιανουαρίου 2023 μέσω της βάσης δεδομένων PubMed.

Προκειμένου να ανευρεθούν οι σχετικότερες με το υπό μελέτη ζήτημα έρευνες, χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά, με συνδυαστική χρήση των λογικών τελεστών 'AND', 'OR' και 'NOT', μόνο στην Αγγλική γλώσσα. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθες:

- Cardiac surgery (CABG, valve replacement/repair)
- SSIs
- DSWIs
- Bloodstream infections
- Respiratory infections
- Antimicrobial prophylaxis

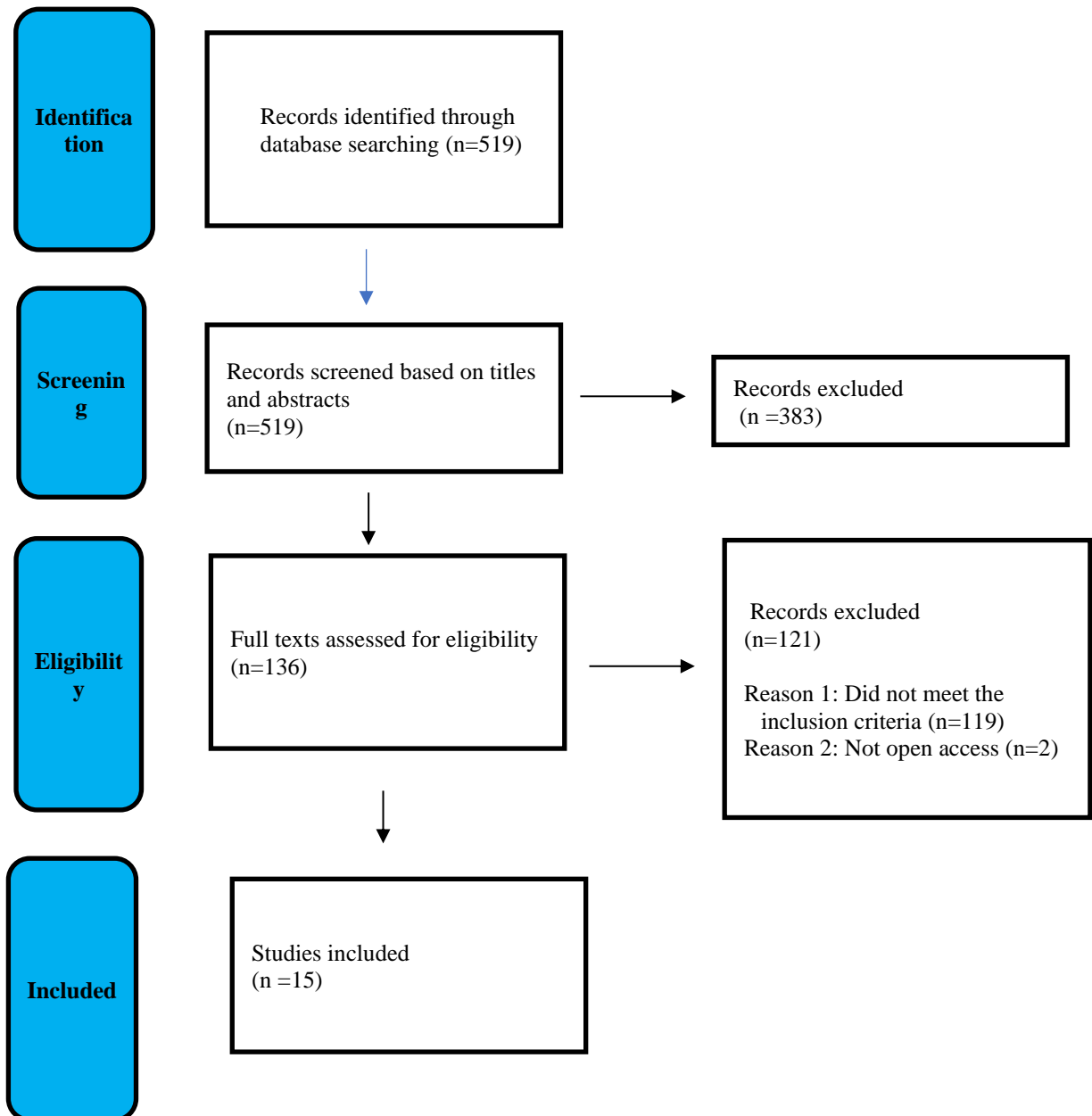
Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού βάσει των οποίων επιλέχθηκαν οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν:

- Κριτήρια ένταξης:
 - ✓ Οι συμμετέχοντες να είναι ενήλικες
 - ✓ Να έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο καρδιάς (CABG και/ή επιδιόρθωση/αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας)
 - ✓ Οι μελέτες να αφορούν την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη προεγχειρητικά, διεγχειρητικά & μετεγχειρητικά

- ✓ Να είναι πρωτογενείς μελέτες δημοσιευμένες το χρονικό διάστημα 2000-2023
- ✓ Γλώσσα Αγγλική
- ✓ Ελεύθερη πρόσβαση στο κείμενο της δημοσίευσης
- Κριτήρια αποκλεισμού:
 - ✓ Άλλου είδους χειρουργεία (συμπεριλαμβανομένης και της μεταμόσχευσης καρδιάς)
 - ✓ Παιδιατρικός πληθυσμός
 - ✓ Ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις
 - ✓ Γλώσσα άλλη πλην της Αγγλικής
 - ✓ Μη ελεύθερη πρόσβαση στο κείμενο

Προκειμένου να διασφαλισθεί η αξιοπιστία της παρούσας μελέτης ένα επιπλέον κριτήριο αποκλεισμού που τέθηκε ήταν η απουσία αναφοράς της μεθοδολογίας της έρευνας και του τρόπου επιλογής του δείγματος, καθώς και η απουσία αναφοράς των κυριότερων περιορισμών των μελετών.

Το αποτέλεσμα της αρχικής αναζήτησης ήταν 519 δημοσιεύσεις. Μετά την ανάγνωση του τίτλου και των περιλήψεων, αποκλείστηκαν 383 μελέτες λόγω του ότι δεν ήταν πρωτογενείς και/ή δεν αφορούσαν το υπό μελέτη ζήτημα, ή ήταν σε άλλη γλώσσα. Από τις 136 μελέτες που προέκυψαν από το προηγούμενο στάδιο και μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου, αφαιρέθηκαν 121. Αναλυτικότερα, αποκλείστηκαν 119 μελέτες λόγω του ότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, και 2 λόγω απουσίας ελεύθερης πρόσβασης στο κείμενο. Ο τελικός αριθμός μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ανήλθε στις 15. Στο ακόλουθο διάγραμμα ροής παρουσιάζεται η διαδικασία επιλογής των μελετών.



Σχήμα 1: Διάγραμμα Ποής (Prisma)

3. Αποτελέσματα

3.1. Χαρακτηριστικά και περιορισμοί μελετών

Εκ των 15 μελετών, οι 9 είναι αναδρομικές, οι 4 προοπτικές, 1 προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη και 1 μελέτη παρέμβασης. Οι κυριότεροι περιορισμοί κυρίως των αναδρομικών μελετών ήταν η ίδια η φύση της μελέτης διότι λόγω λήψης των δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους δεν ήταν δυνατή η καταγραφή όλων των απαραίτητων στοιχείων. Επιπλέον, δεν υπήρχε δυνατότητα εξακρίβωσης των ακριβών δοσολογιών, των χαρακτηριστικών των χειρουργικών επεμβάσεων καθώς και της τήρησης των πρωτοκόλλων χορήγησης της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης.

Όσον αφορά στους λοιπούς περιορισμούς σε ορισμένες μελέτες τα δημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν παρόμοια με αποτέλεσμα αδυναμίας γενίκευσης των αποτελεσμάτων, γεγονός που ισχύει και για τις μελέτες που διεξήχθησαν σε ένα μόνο κέντρο. Επιπλέον, σε δύο μελέτες ο κύριος περιορισμός ήταν το μικρό δείγμα.

3.2. Αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων

Το είδος της λοίμωξης που διερευνήθηκε από όλες τις μελέτες ήταν οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου τόσο SSWIs όσο και DSWIs. Ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων αναγνωρίστηκαν η διάρκεια του χειρουργείου, η χρήση CPB, ο αριθμός μεταγγίσεων καθώς και η μεγαλύτερη ηλικία και η συννοσηρότητα, με κυριότερα συνοδά νοσήματα την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης είναι καθολική.

Η επίπτωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου κυμάνθηκε μεταξύ του 5%-17,95%. Επί χορήγησης βανκομυκίνης η επίπτωση κυμάνθηκε μεταξύ του 2,3%-9,5% ενώ επί χορήγησης κεφαλοσπορινών μεταξύ του 2% και του 9%. Όσον αφορά στις κεφαλοσπορίνες και ιδιαίτερα της κεφαζολίνης, η οποία ήταν και το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό, η επίπτωση των λοιμώξεων επί χορήγησής της μόνο εντός του πρώτου 24ώρου κυμάνθηκε μεταξύ του 8,3% και του 10,8% ενώ επί χορήγησής της >48 ωρών, η επίπτωση ήταν μικρότερη και κυμάνθηκε μεταξύ του

3,6%-8,1%, χωρίς ωστόσο αυτό το εύρημα να υποδηλώνει ότι παρατεταμένη χορήγηση έχει καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση των λοιμώξεων, καθώς αυτό δεν αποδεικνύεται από όλες τις μελέτες. Δεν βρέθηκε ξεκάθαρο αποτέλεσμα όσον αφορά στο κατά πόσο οι 2^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες υπερτερούν έναντι των κεφαλοσπορινών 1^{ης} γενιάς. Όσον αφορά στον συνδυασμό της βανκομικίνης με τις κεφαλοσπορίνες τα ευρήματα δεν είναι ξεκάθαρα ως προς το κατά πόσο αυτός ο συνδυασμός είναι περισσότερο αποτελεσματικός. Ωστόσο, στην περίπτωση ασθενών υψηλού κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων, ο συνδυασμός αυτός σχετίζεται με μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου.

Αναφορικά με τη δοσολογία των χορηγούμενων αντιβιοτικών και το χρόνο χορήγησής τους βρέθηκε σημαντική διακύμανση. Πιο συγκεκριμένα, η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη χορηγείται προ της διεξαγωγής της χειρουργικής τομής σε χρόνο που κυμαίνεται από 15 έως 60 λεπτά και επαναχορηγείται ανάλογα με τη διάρκεια του χειρουργείου. Επί διάρκειας >4 ωρών βρέθηκε ότι χορηγούνται ίδιες δόσεις, που κυμαίνονται μεταξύ του 1-3g ανά 8 ώρες, με διάρκεια χορήγησης της προφύλαξης μεταξύ 24 ωρών έως και 56 ωρών. Στην περίπτωση χορήγησης μιας δόσης μόνο προ του χειρουργείου η επίπτωση των λοιμώξεων αυξάνεται, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ της συνέχισης της χορήγησης αντιβιοτικής προφύλαξης για το πρώτο 24ωρο ή έως και 3 ημερών μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης. Επί παρατεταμένης όμως χορήγησης αντιμικροβιακής προφύλαξης αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων. Ωστόσο, όσον αφορά στο βέλτιστο χρόνο αρχικής χορήγησης των αντιβιοτικών βρέθηκε ότι αυτός κυμαίνεται μεταξύ των 16 και 60 λεπτών προ της διενέργειας της χειρουργικής τομής, με σημαντική αύξηση των λοιμώξεων επί χορήγησης αντιβιοτικών πέρα αυτού του χρονικού ορίου.

Ωστόσο, η συγκέντρωση των χορηγούμενων αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου βρέθηκε να διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι όταν υπάρχουν μεγάλης διάρκειας μεσοδιαστήματα μεταξύ της επαναχορήγησης της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης λόγω μεγάλης διάρκειας χειρουργικής επέμβασης, η επίπτωση των λοιμώξεων αυξάνεται και το ίδιο βρέθηκε επί χαμηλής συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στο πλάσμα ανεξάρτητα από το χρόνο διάρκειας του χειρουργείου.

Όσον αφορά στην ομοιογένεια των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για την περιεγχειρητική και μετεγχειρητική πρόληψη των λοιμώξεων, βρέθηκε ότι ενώ υπερτερεί η χρήση των κεφαλοσπορινών και της βανκομικίνης, χρησιμοποιούνται και άλλες δραστικές ουσίες ιδιαίτερα επί ύπαρξης αλλεργιών στην πενικιλίνη. Όσον αφορά στους υπεύθυνους για τις λοιμώξεις παθογόνους μικροοργανισμούς αναγνωρίστηκαν περισσότερο τα θετικά παρά τα αρνητικά κατά gram βακτήρια καθώς και ο MRSA.

Δεν βρέθηκε κάποια θετική επίδραση της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη θνητότητα, αλλά επί λοίμωξης η θνητότητα αυξάνεται.

Πίνακας 1. Αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων				
Συγγραφείς έτος, χώρα	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Finkelstein et al, 2001, Ισραήλ	Αναδρομική	885	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της βανκομικίνης έναντι της κεφαζολίνης Δοσολογία βανκομικίνης: 1g κάθε 12 ώρες Δοσολογία κεφαζολίνης 1g κάθε 8 ώρες Έναρξη χημειοπροφύλαξης: μαζί με τη χορήγηση αναισθησίας Διάρκεια 24 ώρες	Παρόμοια επίπτωση SSIs: 9,5% επί βανκομικίνης 9,0% επί κεφαζολίνης. Τάση υπέρ των λοιμώξεων από οργανισμούς ανθεκτικούς στις β-λακτάμες. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων από MRSA επί βανκομικίνης (p=0,04). Καμία διαφορά στη νοσηρότητα και στη θνητότητα Κυριότερα παθογόνα θετικά κατά gram βακτήρια
Paradiso-Howdy et al, 2002, Καναδάς	Αναδρομική	33 κέντρα	Διερεύνηση της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης εκλογής	100% χρήση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης. 97% χρήση μιας δραστικής ουσίας 88% χρήση κεφαζολίνης προεγχειρητικά, 87% διεγχειρητικά & μετεγχειρητικά Έναρξη προφύλαξης εντός χειρουργείου 72%, συμπληρωματική δόση σε χειρουργεία <4 ωρών. Μέση διάρκεια προφύλαξης 36 ώρες. Χρήση βανκομικίνης επί αλλεργιών στην πενικιλίνη (96%).
Garey et al, 2006, ΗΠΑ	Προοπτική	2.048	Σύγκριση του χρόνου προεγχειρητικής χορήγησης της βανκομικίνης. Μια δόση 1.000mg προεγχειρητικά Δύο δόσεις 1.000mg κάθε 12 ώρες μετεγχειρητικά	Κίνδυνος εμφάνισης SSIs: 0-15 λεπτά προ της τομής 7,8 φορές. 16-60 λεπτά 1,0 φορά 61-120 λεπτά 2,2 φορές 121-180 λεπτά 2,0 φορές >180 λεπτών 2,3 φορές (p=<0,05).
Tamayo et al, 2008, Ισπανία	Προοπτική	838	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας χορήγησης μιας δόσης 2g προεγχειρητικά κεφαζολίνης	Η επίπτωση SSIs ήταν 8,3% στην πρώτη ομάδα και 3,6% (p=0,004).

			έναντι της 24ώρης χορήγησής της (2 g αρχική δόσης, 1 g κάθε 8 ώρες)	Δεν βρέθηκε διαφορά αναφορικά με τη θνητότητα ή το χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ. Κύριοι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί οι θετικοί κατά Gram.
Lin et al, 2011, Ταϊβάν	Προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη	231	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χημειοπροφύλαξης χορηγούμενης έως μιας ημέρας έναντι έως 3 ημερών Χορήγηση 1g κεφαζολίνης 60 λεπτών προ της τομής και για τις δύο ομάδες με 1 επιπλέον δόση για κάθε 3-4 ώρες χειρουργείου. Πρώτη ομάδα: 3 συνολικά δόσεις κάθε 8 ώρες Δεύτερη ομάδα: 9 συνολικά δόσεις κάθε 8 ώρες	Επίπτωση SSIs: 10,8% vs 8,1% Δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση SSIs μεταξύ των δύο ομάδων
Koch et al, 2012, ΗΠΑ	Αναδρομική	28.250	Διερεύνηση του χρόνου χορήγησης χημειοπροφύλαξης και σύγκριση της αποτελεσματικότητας κεφουροξίμης και βανκομικίνης	Επίπτωση SSIs: 2% επί κεφουροξίμης % 2,3% επί βανκομικίνης Επίπτωση λοιμώξεων στο 1,8% επί χορήγησης 15 λεπτών προ της τομής, με κίνδυνο αύξησης 2,2% επί χορήγησης >45 λεπτών προ της τομής, και 2,8% στα 60 λεπτά στην ομάδα της κεφουροξίμης Επί βανκομικίνης η επίπτωση λοιμώξεων ανήλθε στο 1,8% επί χορήγησης 32 λεπτών προ της τομής, με αύξηση του κινδύνου στο 2,2% στα 45 λεπτά και στο 3,2% στα 60 λεπτά. Ο χρόνος χορήγησης επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης. Αυτός ο χρόνος ήταν τα 15 λεπτά για την κεφουροξίμη και στα 32 λεπτά για τη βανκομικίνη
Gelijns et al, 2015, ΗΠΑ	Προοπτική	5.158	Εκτίμηση της επίπτωσης λοιμώξεων και της σχετιζόμενης θνητότητας Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη με: κεφουροξίμη, κεφοξιτίνη και ταυτόχρονη χορήγηση βανκομικίνης	Επίπτωση λοιμώξεων: 5% Αύξηση κινδύνου θνητότητας κατά 10,02 φορές επί λοιμώξεων Μείωση επίπτωσης λοιμώξεων επί αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης με 2 ^{ns} γενιάς κεφαλοσπορίνες προεγχειρητικά κατά 30% τόσο για τα θετικά όσο και για τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια Διπλασιασμός του κινδύνου λοίμωξης επί μετεγχειρητικής αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης >48 ωρών
Hamouda et al, 2015, Γερμανία	Αναδρομική	1.096	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της 2 ^{ns} γενιάς κεφαλοσπορινών	Δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση λοιμώξεων μεταξύ των ομάδων.

			χορηγούμενων ή για 56 ώρες ή 32 ώρες. Δοσολογία: 1,5g ανά 8 ώρες.	Η μείωση των ωρών χορήγησης σχετίζεται με τη μείωση της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά.
Zelenitsky et al, 2018, Καναδάς	Αναδρομική	40	Εκτίμηση της δοσολογίας και του χρόνου χορήγησης της κεφαζολίνης ως αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη Δόση 23,5±5,4 mg/kg 35±13 λεπτά προ της τομής.	SSIs: 8 ασθενείς Η χαμηλή συγκέντρωση κεφαζολίνης στο πλάσμα (<104 mg/λίτρο) σχετίστηκε με την εμφάνιση SSIs (p=0,038).
Reineke et al, 2018, Ελβετία	Παρέμβασης	3.902	Η διερεύνηση της χορήγησης βανκομυκίνης σε συνδυασμό με την κεφουροξίμη για τη μείωση των DSWIs σε ασθενείς υψηλού κινδύνου Δοσολογία βανκομυκίνης 1g ενδοφλεβίως 60 λεπτά προ της τομής Δοσολογία κεφουροξίμης 1,5g ενδοφλεβίως 60 λεπτά προ της τομής και 3 φορές την ημέρα για 48 ώρες μετεγχειρητικά	Η προσθήκη της βανκομυκίνης μειώνει την επίπτωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου (p<0,001) και την επίπτωση των DSWIs (p=0,001) μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου. Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ ασθενών χαμηλού κινδύνου
Sandstrom et al, 2021, Σουηδία	Αναδρομική	3.920	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της βενζυλπενικιλίνης (δόση 3 gr 25 λεπτά προς της τομής) στη μείωση των DWIs μαζί με τη χορήγηση κλοξακιλλίνης (2 g 25 λεπτά προ της τομής με επανάληψη κάθε έξι ώρες επί παρατεμένης διάρκειας χειρουργείου. Μετεγχειρητική επανάχορήγηση κάθε 2 ώρες το 1 ^ο 24ώρο).	Μείωση των DWIs που έχρηζαν επανάληψης χειρουργείου από 4,7% σε 1,7% (p<0,001). Μείωση των DWIs λόγω Σταφυλόκοκκων αρνητικών στην κοαγουλάση μεμονωμένα (p<0,001) ή με <i>Cutibacterium acnes</i> (p=0,008). Η προσθήκη της βενζυλπενικιλίνης στην ήδη χορηγούμενη κλοξακιλλίνη βρέθηκε να είναι προγνωστικός παράγοντας μείωσης των DWIs (p<0,001).
Surat et al, 2021, Γερμανία	Αναδρομική	1.029	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της κεφουροξίμης δόσης 1,5g (2ης γενιάς κεφαλοσπορίνης) έναντι της κεφαζολίνης δόσης 2g Χορήγηση 30 λεπτά προ της τομής Επιπλέον διεγχειρητική χορήγηση επί μεγαλύτερης διάρκειας χειρουργείου στις 4 ώρες μετά την αρχική χορήγηση	SSIs 3,6% 3,4 στην ομάδα κεφουροξίμης & 3,8% στην ομάδα κεφαζολίνης. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (p=0,754 & 0,8). Βρέθηκε μια τάση μείωσης DWIs επί κεφαζολίνης (1,3% έναντι 2,1% p=0,383). Συνολική θνητότητα 3,9% (3,3% & 4,7 αντίστοιχα, p=0,23)
Ackah et al, 2021, ΗΒ & Ιρλανδία	Αναδρομική	34 κέντρα	Διερεύνηση της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης εκλογής και του χρόνου χορήγησής της	Συνδυασμός φλουκλοξακιλλίνης με γενταμικίνη 47% Κεφουροξίμη 17,6% Συνδυασμός κεφουροξίμης με ένα γλυκοπεπτιδίο 11,7% Επί MRSA ή αλλεργίας στην πενικιλίνη: συνδυασμός γενταμικίνης με τείκοπλανίνη (42% & 50% αντίστοιχα). Βρέθηκε μεγάλη διακύμανση στη δοσολογία των

				αντιμικροβιακών με τη διάρκεια της να είναι εντός του 1 ^{ου} 24ωρου. Η διαφορετική χρήση δραστικών ουσιών εξηγεί την υψηλή διακύμανση της επίπτωσης των λοιμώξεων
Albacker et al, 2022, Σαουδική Αραβία	Προοπτική	87	Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χημειοπροφύλαξης σύμφωνα με τα επίπεδα συγκέντρωσής της στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με SSIs και ασθενών άνευ SSIs Χρήση 2 ^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνης – κεφουροξίμη- 1 ώρα προ της τομής και συνέχιση για 24-48 ώρες μετεγχειρητικά	Συνολική επίπτωση SSIs: 17.95% Επί SSIs βρέθηκαν μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα (σε ώρες) μεταξύ χορήγησης της χημειοπροφύλαξης και διαφορετικών χρόνων κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Αμέσως μετά την έναρξη CRB 3,09 vs 2,32 p=0,004 Μια ώρα μετά την έναρξη CRB 5,74 ως 4,68 p=0,024 Αμέσως μετά το κλείσιμο της τομής 7,35 vs 6,01 p=0,015
De Tymowski et al, 2023, Γαλλία	Αναδρομική	14.960	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας προφυλακτικής χορήγησης κεφαλοσπορινών(CA) με το συνδυασμό βανκομυκίνης/γενταμικίνης (VGA)	Επίπτωση SSIs: 3,6% επί CA, 3% επί VGA Επί VGA η βαρύτητα των λοιμώξεων ήταν σοβαρότερη με αυξημένη θνητότητα στις 90 ημέρες. Δεν βρέθηκε διαφορά στην επίπτωση SSIs μεταξύ των ομάδων. Οι υπεύθυνοι παθογόνοι μικροοργανισμοί ήταν σε μεγαλύτερο βαθμό αρνητικά κατά gram βακτήρια επί VGA (p=0,013). Η VGA είναι το ίδιο αποτελεσματικός με την CA για την πρόληψη SSIs.

4. Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχε ως κύριο στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων στην καρδιοχειρουργική καθώς η διερεύνηση του βέλτιστου χρόνου χορήγησης της και της βέλτιστης διάρκειάς και η δοσολογία της.

Τα κυριότερα αντιβιοτικά που βρέθηκαν να χρησιμοποιούνται ήταν οι κεφαλοσπορίνες 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς και πιο συγκεκριμένα η κεφαζολίνη και η κεφουροξίμη σε μεγαλύτερο βαθμό ακολουθούμενες από τις κεφοξιτίνη, και γενταμικίνη. Το δεύτερο πιο συχνό αντιβιοτικών βρέθηκε να είναι η βανκομυκίνη και οι β-λακτάμες χορηγούνταν επί ύπαρξης αλλεργίας στην πενικιλίνη. Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ της χρήσης κεφαλοσπορινών 1^{ης} γενιάς με αυτές της 2^{ης} και της 3^{ης}

γενιάς, ούτε και μεταξύ των κεφαλοσπορινών και της βανκομικίνης αν και ο συνδυασμός τους σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων σχετίστηκε με σημαντική μείωση της επίπτωσής τους.

Τόσο οι κεφαλοσπορίνες όσο και η βανκομικίνη αποτελούν τα πιο συχνά χορηγούμενα αντιβιοτικά για τη χημειοπροφύλαξη μεταξύ χειρουργημένων ασθενών (Hills et al, 2012; Hutschala et al, 2007) αλλά σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, η χρήση κεφαλοσπορινών 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς έχει συχετισθεί με τριπλάσια αύξησης της επίπτωσης των μετεγχειρητικών λοιμώξεων αλλά και παρατεταμένη νοσηλεία. Όσον αφορά στον συνδυασμό κεφαλοσπορινών και βανκομικίνης, σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, υποστηρίζεται ότι είναι ιδιαίτερος αποτελεσματικός τόσο επί υψηλού κινδύνου ασθενείς όσο και επί υψηλού κινδύνου λοίμωξης από MRSA (Branch-Elliman et al, 2017; Garey et al, 2008)

Η επίπτωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου κυμάνθηκε μεταξύ του 5% και 17,95% και αναλυτικότερα ανάλογα με το χορηγούμενο αντιβιοτικό βρέθηκε ότι επί χορήγησης κεφαλοσπορινών η επίπτωση ανήλθε στο 2%-9% και επί βανκομικίνης στο 2,3%-9,5%, χωρίς σημαντική διαφορά. Αυτό το εύρημα ενδεχομένως να εξηγείται από το γεγονός ότι και τα δύο αυτά αντιβιοτικά είναι δραστικά και αποτελεσματικά έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων που ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για την εμφάνιση λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου (Rehman et al, 2014) ενώ τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια ευθύνονται σε μικρότερο βαθμό για τις λοιμώξεις (Charbonneau et al, 2014) όπως βρέθηκε και στην παρούσα.

Η διάρκεια χορήγησης της αντιβιοτικής προφύλαξης βρέθηκε να επηρεάζει την επίπτωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου και πιο συγκεκριμένα η επίπτωσή τους επί χορήγησης κεφαλοσπορινών μόνο κατά το πρώτο 24ώρο ανήλθε στο 8,3%-10,8% ενώ επί χορήγησης >48 ωρών, η επίπτωση ανήλθε στο 3,6%-8,1%. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε διαφωνία με αρκετούς συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι η συνέχιση της αντιμικροβιακής προφύλαξης πέραν του 24ώρου δεν ενδείκνυται διότι εκτός του ότι προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες, αυξάνει τον κίνδυνο αποικισμού από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (Tamma et al, 2017). Ωστόσο, το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την πιθανότητα μεγαλύτερης διάρκειας χειρουργικής επέμβασης που σύμφωνα με την διαστρωμάτωση κινδύνου και τα εξατομικευμένα

χαρακτηριστικά των ασθενών να επέβαλε τη συνέχιση της προφύλαξης ή επί υψηλού κινδύνου εμφάνισης DSWIs (Edwards et al, 2006; Engelman et al, 2007).

Ο χρόνος χορήγησης της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης βρέθηκε να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της καθώς ο βέλτιστος χρόνος αρχικής χορήγησης τόσο για τις κεφαλοσπορίνες όσο και για τη βανκομυκίνη βρέθηκε να είναι μεταξύ των 15 και 60 λεπτών προ της διενέργειας χειρουργικής τομής. Στην περίπτωση αρχικής χορήγησης αγωγής πέραν αυτού του χρονικού ορίου ο κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων αυξάνεται.

Επί διάρκειας χειρουργείου >4 ωρών βρέθηκε ότι η αντιμικροβιακή αγωγή σε περίπτωση που δεν επαναχορηγείται ανάλογα με τις ανάγκες του χειρουργείου προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων. Πιο συγκεκριμένα, όταν υπάρχουν μεγάλα μεσοδιαστήματα επαναχορήγησης της αγωγής κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αυξάνεται η επίπτωση των λοιμώξεων.

Τόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες όσο και άλλες μελέτες υποστηρίζουν τα ανωτέρω ευρήματα διότι για την αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής κάλυψης θα πρέπει να επιτυγχάνεται και να διατηρείται η σωστή συγκέντρωση στο πλάσμα η οποία θα πρέπει να έχει επιτευχθεί προ της χειρουργικής τομής, λαμβάνοντας υπόψη τους διεγχειρητικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου (Edwards et al, 2006; Engelman et al, 2007; Garey et al, 2008; Tamma et al, 2017).

Όσον αφορά στη δοσολογία, αυτή κυμαίνεται μεταξύ του 1-3g τόσο για τις κεφαλοσπορίνες όσο και τη βανκομυκίνη με πιο συχνή δοσολογία τα 2g. Ωστόσο, η δοσολογία προσαρμόζεται ανάλογα με το βάρος του ασθενούς. Επιπλέον, στην περίπτωση που η διάρκεια της προφύλαξης η δοσολογία επίσης κυμαίνεται μεταξύ του 1-3 g ανά 8 ώρες τόσο στη περίπτωση 24ωρης διάρκειας της προφύλαξης ή >48 ωρών.

Αυτή η δοσολογία, δεδομένου ότι προσαρμόζεται στο βάρος του ασθενούς αλλά και στις ιδιαίτερες συνθήκες του χειρουργείου συνάδουν με τις κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες η προτεινόμενη δοσολογία είναι 2gr για σωματικό βάρος άνω των 60 kg για τις κεφαλοσπορίνες και μεταξύ 1-1,5 gr για τη βανκομυκίνη (Edwards et al, 2006; Engelman et al, 2007; Hutschala et al, 2007), που βρέθηκαν να

είναι και τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για την πρόληψη των λοιμώξεων χειρουργικών πεδίων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων.

Όσον αφορά στην επίδραση της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης στη θνητότητα δεν βρέθηκε κάποια θετική επίδραση αλλά λόγω του ότι επί λοιμώξεων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων ασθενών αυξάνεται ο κίνδυνος θνητότητας, μπορεί να υποθεθεί ότι η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη συμβάλει στη μείωση της θνητότητας λόγω της ελαχιστοποίησης του κινδύνου λοιμώξεων.

Τα ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης θα πρέπει να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της. Το μικρό δείγμα των μελετών που συμπεριελήφθησαν αποτελεί τον κυριότερο περιορισμό, ακολουθούμενο από την ετερογένεια και ανομοιογένεια του πληθυσμού των μελετών καθώς και την απουσία ερευνών σχετιζόμενων με άλλου είδους λοιμώξεων πλην αυτών του χειρουργικού πεδίου. Σε κάθε περίπτωση, όμως, η παρούσα μελέτη απέδειξε την αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής προφύλαξης στην καρδιοχειρουργική αλλά ανέδειξε και την ανάγκη περισσότερων μελετών προκειμένου να εκτιμηθεί ο βέλτιστος χρόνος χορήγησης και διάρκειας της αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης.

5. Συμπεράσματα-Προτάσεις

Τα κυριότερα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι ότι η επίπτωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου ανήλθαν στο 5%-17,95%. Τα κυριότερα χορηγούμενα αντιβιοτικά βρέθηκαν να είναι οι κεφαλοσπορίνες και η βανκομυκίνη, χωρίς να υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο αναφορικά με την επίπτωση των λοιμώξεων, αλλά με το συνδυασμό των δύο μειώνεται η επίπτωση των λοιμώξεων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισής τους. Η βέλτιστη αρχική δοσολογία βρέθηκε να είναι 1-3g για τις κεφαλοσπορίνες και 2g για τη βανκομυκίνη, προσαρμοζόμενη με το βάρος του ασθενούς, με ίδια δοσολογία ανά 8 ώρες μετεγχειρητικά για 24 ώρες ή και άνω των 48 ωρών σε περίπτωση μεγάλης διάρκειας χειρουργείου.

Ο χρόνος και η διάρκεια χορήγησης της αντιμικροβιακής προφύλαξης είναι πολύ σημαντικός. Ο βέλτιστος χρόνος χορήγησης βρέθηκε να είναι μεταξύ 16-60 λεπτών προ της χειρουργικής τομής. Η αργότερη χορήγηση σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων. Η επανάληψη της αντιμικροβιακής προφύλαξης κατά τη

διάρκεια του χειρουργείου ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους, καθώς και μετά από αυτό, είναι σημαντική προκειμένου να διατηρηθεί η επιθυμητή συγκέντρωση στο πλάσμα που μπορεί να παρέχει τη μέγιστη κάλυψη. Επί χαμηλών συγκεντρώσεων λόγω μεγάλων μεσοδιαστημάτων μεταξύ των δόσεων μειώνει τη συγκέντρωση στο αίμα και αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων.

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη για την πρόληψη και τη μείωση των λοιμώξεων μεταξύ καρδιοχειρουργημένων ασθενών είναι σημαντική και θα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς 15-60 λεπτά προ της χειρουργικής τομής και να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ιδιαίτερα επί μεγάλης χρονικής διάρκειάς του. Ωστόσο, όσον αφορά στην ενδεδειγμένη δοσολογία αλλά και στη διάρκεια θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς αλλά και η μικροβιακή οικολογία του νοσοκομείου προκειμένου να αποφασισθεί το κατάλληλο αντιβιοτικό ή ο συνδυασμός αντιβιοτικών. Θα πρέπει να δίνεται έμφαση στη διάρκεια της αντιβιοτικής κάλυψης προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

Σε κάθε περίπτωση όμως, θα πρέπει να υπάρχει μια διεπιστημονική προσέγγιση του ζητήματος που θα στοχεύει στην εκπαίδευση και τη συνεργασία του προσωπικού, το οποίο θα πρέπει να εφαρμόζει όλα τα μέτρα υγιεινής και αντισηψίας πρωτίστως για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων όλων των λοιμώξεων. Όσον αφορά στις λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου θα πρέπει να εκπονηθούν συγκεκριμένα πρωτόκολλα που θα πρέπει να εφαρμόζονται έτσι ώστε να παρέχεται η βέλτιστη αντιβιοτική κάλυψη μειώνοντας ταυτόχρονα την επίπτωση των λοιμώξεων και τη σχετιζόμενη με αυτή νοσηρότητα και θνητότητα.

Βιβλιογραφία

Αγγέλη Κ., Στεφανάδης Χ. (2005). Παθήσεις Τριγλώχινας Βαλβίδας και Πνευμονικής Βαλβίδας. Στο: Στεφανάδης Χ. Παθήσεις της Καρδιάς. Πασχαλίδης, Αθήνα.

Αργυρίου Μ., Σακελλαρίδης Τ. (2011). Καρδιοχειρουργική Νοσηλευτική, Αθήνα.

Βαβουρανάκης Ε., Τεντολούρης Κ., Στεφανάδης Χ. (2005). Επαναγγείωση Στεφανιαίων Αρτηριών. Στο: Στεφανάδης Χ. Παθήσεις της Καρδιάς. Πασχαλίδης, Αθήνα.

Καστελλάνος Σ. (2005). Ανεπάρκεια της Αορτικής Βαλβίδας. Στο: Στεφανάδης Χ. Παθήσεις της Καρδιάς. Πασχαλίδης, Αθήνα.

Κόλλιας Β., Πάνου Φ., Αγγούρας Δ. (2016). Αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με ταχέως εκπτυσσόμενη βιοπροσθετική βαλβίδα. Παρουσίαση των δυο πρώτων περιστατικών στην Ελλάδα. Ελληνική καρδιολογική Επιθεώρηση, 55(4), 336-340

Στεφανάδης Σ.Ι. (2005) Χρόνια Στεφανιαία Νόσος. Στο: Στεφανάδης Χ.Ι. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

Achah JK, Neal L, Marshall NR, Panahi P, Lloyd C, Rogers LK. (2021). Antimicrobial prophylaxis in adult cardiac surgery in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Journal of Infection Prevention* 22(2): 83-90. Doi: 10.1177/1757177420971850.

Ailawadi G, Chang HL, O'Gara PT, et al. (2017). Pneumonia after cardiac surgery: experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg* 153: 1384- 1391.

Akintoye E., Sellke F., Marchioli R., Tavazzi L., and Mozaffarian D. (2018). Factors associated with postoperative atrial fibrillation and other adverse events after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155: 242-251.

Albacker TB, Alqattan H, Alqahtani SA, Alamoro S, Alsuwaidan N, Alaloola A, et al. (2022). Serum level of prophylactic antibiotics in cardiac surgery and its implication on surgical site infection (SSI). *Am J Cardiovasc Dis* 12(4): 233-239.

Alghamdi BA, Alharthi RA, AlShaikh BA, et al. (2022). Risk factors for post-cardiac surgery infections. *Cureus* 14(11): e31198. Doi: 10.7759/cureus.31198.

Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, et al. (2014). Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score. *Crit Care Med* 42: 1150- 1156.

Almashrafi A., Alsabti H., Mukaddirov M., Balan B., and Aylin P. (2016). Factors associated with prolonged length of stay following cardiac surgery in a major referral hospital in Oman: a retrospective observational study. *BMJ Open* 6:e010764. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010764.

Andrikopoulos G, Terentes-Printzios D, Tzeis S, Vlachopoulos C, Varounis C, Nikas N, et al. (2016). Epidemiological characteristics, management and early outcomes of acute coronary syndromes in Greece: The PHAETHON study. *Hellenic Journal of Cardiology* 57: 157-166.

Azarfarin R, Ashouri N, Totonchi Z, Bakhshandeh H, Yaghoubi A. (2014). Factors influencing prolonged ICU stay after open heart surgery. *Res Cardiovasc Med* 3(4):e20159.

Bacci MR, Fonseca FLA, Nogueira LFF, Bruniera FR, Ferreira FM, de Barros DM, et al. (2014). Predominance of STEMI and severity of coronary artery disease in a cohort of patients hospitalized with acute coronary syndrome: a report from ABC Medical School. *Rev Assoc Med Bras* 61(3): 240-243.

Bae, S.J. Kim, I. Song, J. Chung, E.S. (2022). The effect of first- and third-generation prophylactic antibiotics on hospitalization and medical expenditures for cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.*17: 15.

Balachandran S, Lee A, Denehy L, Lin KY, Royse A, Royse C, El-Ansary D.(2016). Risk Factors for Sternal Complications After Cardiac Operations: A Systematic Review. *Ann. Thorac. Surg* 102: 2109–2117.

Bancroft EA, English LT, Terashita D, Yasuda L. (2013). Outbreak of *Escherichia coli* infections associated with a contaminated transesophageal echocardiography probe. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34: 1121- 1122.

Bolon MK, Morlote M, Weber SG et al. (2004). Glycopeptides are no more effective than beta lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta analysis. *Clin Infect Dis* 38: 1357- 63.

Bouza E. de Alarcón A. Fariñas M.C. Gálvez J. Goenaga M.Á. et al. (2021). Prevention, Diagnosis and Management of Post-Surgical Mediastinitis in Adults Consensus Guidelines of the Spanish Society of Cardiovascular Infections (SEICAV), the Spanish Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery (SECTCV) and the Biomedical Research Centre Network for Respiratory Diseases (CIBERES). *J. Clin. Med.* 10: 5566.

Branch-Elliman, W. Ripollone, J.E. O'Brien, W.J. Itani, K.M.F. Schweizer, M.L. et al. (2017). Risk of surgical site infection, acute kidney injury, and *Clostridium difficile* infection following antibiotic prophylaxis with vancomycin plus a beta-lactam versus either drug alone: A national propensity-score-adjusted retrospective cohort study. *PLoS Med* 14: e1002340.

Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, et al. (2004). 10-Year follow-up of patients with and without mediastinitis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 16:70–76.

Brinkley D.M., Gelfand E.V. (2013). Valvular heart disease: classic teaching and emerging paradigms. *The American Journal of Medicine* 126: 1035-1042.

Chan, M. Yusuf, E. Giulieri, S. Perrottet, N. Von Segesser, L. et al. (2016). A retrospective study of deep sternal wound infections: Clinical and microbiological characteristics, treatment, and risk factors for complications. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 84: 261–265.

Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K., Anand A., Francis O., Adamson P., et al. (2018). Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 137:1236-1245.

Charbonneau H, Maillet J.M., Faron M. Mangin O, Puymirat E, Le Besnerais, P, et al. (2014). Mediastinitis due to Gram-negative bacteria is associated with increased mortality. *Clin. Microbiol. Infect* 20: O197–O202.

Davierwala P.M., Verevkin A., Leontyev S., et al. (2013). Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation* 128(11 Suppl 1):S226–S234.

De Oliveira E.K., Turquetto A.L.R., Tauil P.L., Junqueira L.F., and Porto L.G.G. (2013). Risk factors for prolonged hospital stay after isolated coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 28(3): 353-363.

De Tymowski C, Sahnoun T, Provenchere S, Para M, Derre N, Mutuon P, et al. (2023). Impact of antibiotic prophylaxis on surgical site infections in cardiac surgery. *Antibiotics* 12;85. Doi: 10.3390/antibiotics12010085.

Dimitropoulou M., Stamou A., Marvaki C. (2015). Causes influencing the length of stay of cardiac surgery patients in the intensive care unit. *Health & Research Journal* 191: 40-55.

Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR. (2006). Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg* 81(1):397-404.

Eleveli G., Mataraci I., Buyukbayrak F., Erkin A., Sismanoglu M., Kirali K. (2011). Complete revascularization with or without cardiopulmonary bypass using arterial grafts: the six-month angiographic results. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 19(1): 1-6.

Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, et al. (2007). The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 83(4):1569-76.

Feng T., Robert R.S., White L.K. et al (2018) Coronary artery bypass graft readmission rates and risk factors—a retrospective cohort study. *Int J Surg*, 54,7–17.

Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, Cohen O, et al. (2002). Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123: 326-332. Doi: 10.1067/mtc.200.119698.

Fowler VGJ, O'Brien SM, Muhlbaier LH, et al. (2005). Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* 112:1358–1365.

Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. (2012). Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal*, 33(12): 1500-1510.

Garey KW, Dao T, Chen H, Amrutkar P, Kumar M, Reiter M, et al. (2006). Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58: 645-650. Doi: 10.1093/jac/dkl279.

Garey KW, Lai D, Dao-Tran TK, et al. (2008). Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 52:446–451.

Gelijns A, Moskowitz AJ, Acker MA, Argenziano M, Geller NL, Puskas JD, et al. (2014). Management practices and major infections after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 64(4): 372-381. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.0.052.

Giakoumidakis K., Eltheni R., Brokalaki H., Galanis P., Nenekidis I., and Fildissis G. (2011). Preoperative and intraoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation among cardiac surgery patients. *Health Science Journal* 5(4): 297-305.

Goldstone A.B., Chiu P., Baiocchi M., et al. (2017). Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitralvalve replacement. *N Engl J Med* 377(19):1847–57.

Hamouda K, Oezkur M, Sinha B, Hain J, Menkel H, Leistner M, et al. (2015). Different duration strategies of perioperative antibiotic prophylaxis in adult patients undergoing cardiac surgery: an observational study. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 10:25. Doi: 10.1186/s13019-015-0225-x.

Helgadottir S., Sigurdsson M.I., Ingvarsdottir L., Arnar D.O., Gudbjartsson T. (2012). Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 7 (87): 1749-1753.

Hillis, L.D. Smith, P.K. Anderson, J.L. Bittl, J.A. et al. (2012). 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012, 143, 4–34, Erratum in *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 143, 1235.

Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, et al. (2009). Incidence and risk factors for ventilator associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.* 35: 1518- 1525.

Huntley G.D., Thaden J.J., Nkomo V.T. (2019). Chapter 3-Epidemiology of heart valve disease. *Principles of Heart Valve Engineering* 41-62. doi: 10.1016/B978-0-12-814661-3.00003-4.

Hutschala D, Skhirtladze K, Kinstner C, et al. (2007). In vivo microdialysis to measure antibiotic penetration into soft tissue during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 84:1605–1610.

Hysi, I. Pinçon, C. Guesnier, L. Gautier, L. Renaut, C. Géronimi, H. et al. (2014). Results of elective cardiac surgery in patients with severe obesity (body mass index \geq 35 kg/m²). *Arch. Cardiovasc. Dis.* 107: 540–545.

Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J. , Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J* 39: 119–177.

Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC. (1995). Clostridium difficile colitis: an increasing hospital-acquired illness. *Am J Surg* 169(5):480-3.

Jonkers D, Elenbaas T, Terporten P, et al. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23:97–102.

Kanemitsu K, Endo S, Oda K, et al. (2007). An increased incidence of Enterobacter cloacae in a cardiovascular ward. *J Hosp Infect* 66: 130- 134.

Kaw R., Hernandez A.V., Masood I., Gillinov A.M., Saliba W., Blackstone E.H.(2011). Short- and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*141:1305–12.

Khan M.A.B., Hashim M.J., Mustafa H., Baniyas M.Y., Al Suwaidi S.K.B.M., AlKatheeri R., et al. (2020). Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus* 12(7): e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.

Khera S., Kolte D., Gupta T., Subramanian K.S., Khanna N., Aronow W.S., et al. (2015). Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of st-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol* 66(18):1961–1972.

Koch CG, Nowicki ER, Rajeswaran J, Gordon SM, Sabik JF, Blackstone EH. (2012). When the timing is right: Antibiotic timing and infection after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144(4): 931-937. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.087.

Kogan A., Preisman S., Levin S., Raanani E., and Sternik L. (2014). Adult Respiratory Distress Syndrome following cardiac surgery. *J Card Surg* 29: 41-46.

Konig A., Klauss V. (2011) Intravascular ultrasound for recognition of atherosclerotic plaques and plaque composition. Current state of the diagnostic value. *Herz*, 36(5): 402-409.

Le Guillou V, Tavalacci MP, Baste JM, et al. (2011). Surgical site infection after central venous catheter-related infection in cardiac surgery. Analysis of a cohort of 7557 patients. *J Hosp Infect.* 79:236–241.

Leong D.P., Joseph P.G., McKee M., Anand S.S., Teo K.K., Schwalm J.D., et al. (2017). Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circ Res* 121: 695-710.

Lin MH, Pan SC, Wang HJ, Hsu RB, Wu FLL, Chen YC, et al. (2011). Prospective randomized study of efficacy of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for preventing surgical site infection after coronary artery bypass graft. *Journal of the Formosan Medical Association* 110: 619-626.

Maesen B., Nijs J., Maessen M., Allessie M., and Schotten U. (2012). Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 14(2): 159-174.

Marini A., Naka K.K., Vakalis K., Bechlioulis A., Bougiakli M., Giannitsi A., et al. (2017). Extent of coronary artery disease in patients undergoing angiography for stable or acute coronary syndromes. *Hellenic Society of Cardiology* 58: 115-121.

Matata B., Scawn N., Morgan M., Shirley S., Kemp I., et al. (2015). A single-centre randomized trial of intraoperative zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for patients with impaired kidney function. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia* 29: 1236-1247.

Mazzeffi M., Greenwood J., Tanaka K., et al. (2016). Bleeding, transfusion, and mortality on extracorporeal life support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg* 101:682–9.

Mehta R.H., Ferguson T.B., Lopes R.D., et al. (2011). Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the project of ex-vivo vein graft engineering via transfection (prevent) IV trial. *Circulation* 124:280–288.

Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, et al. (2006). Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 29:456–460.

Mirinazhad M., Parsa D., Faridaalae G., Bilehjani E., Irajian M., Shadvar K., et al. (2016). Prevalence and Risk Factors for Prolonged ICU Stay After Adult Cardiac Surgery. *Annals of Anesthesiology and Critical Care* 1(1), e8635.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. Doi:10.1371/journal.pmed1000097.

Naveed A., Azam H., Murtaza H.G., Ahmad R.A., Baig M.A.R. (2017). Incidence and risk factors of pulmonary complications after cardiopulmonary bypass. *Pak J Med Sci* 33(4):993-996.

Nowak-Machen M., Hilberath J.N., Rosenberger P., Schmid E., Memtsoudis S.G., Angermair J., et al.(2015). Influence of intraaortic balloon pump counterpulsation on transesophageal echocardiography derived determinants of diastolic function. *PLoS One* 10(3): e0118788.

Olsen MA, Krauss M, Agniel D, Schootman M, Gentry CN, Yan Y, et al.(2008). Mortality associated with bloodstream infection after coronary artery bypass surgery. *CID* 46: 1537-1546.

Paradiso-Hardy FK, Cornish P, Pharand C, Fremes SE. (2002). A national survey of antimicrobial prophylaxis in adult cardiac surgery across Canada. *Can J Infect Dis* 13(1):21-27.

Patra C., Gatti P.C., and Panigrahi A. (2019). Morbidity after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass and associated factors: a retrospective observational study. *Indian Heart Journal* 71: 350-355.

Peghin, M. Pompei, E. Vendramin, I. Tascini, C. (2021). Gram-negative bacteria as a cause of mediastinitis after cardiac surgery. *Curr Opin Infect Dis*, 34: 710–717.

Perencevich EN, Pittet D. (2009). Preventing catheter-related bloodstream infections. Thinking outside the checklist. *JAMA* 301:1285–7.

Pilarczyk K., Boening A., Jakob H., Langebartels G., Markewitz A., Haake N., et al. (2016). Preoperative intra-aortic counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 49(1):5-17.

Pratt, R. J., Pellowe, C., Loveday, H. P. et al. (2001). The epic project: developing national evidence-based guidelines for preventing healthcare associated infections. Phase I: Guidelines for preventing hospital-acquired infections. Department of Health (England). *Journal of Hospital Infection* 47(Suppl): S3–82.

Raffa G.M., Agnello F., Occhipinti G., et al. (2019). Neurological complications after cardiac surgery: a retrospective case-control study of risk factors and outcome. *J Cardiothorac Surg* 14:23.

Ram H., Dwarakanath S., Green A.E., Steyn J., and Hessel E.A. (2020). Iatrogenic aortic dissection associated with cardiac surgery: A narrative review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. doi: 10.1053/j-jvca.2020.07.084.

Rehman, S.M. Elzain, O. Mitchell, J et al. (2014) . Risk factors for mediastinitis following cardiac surgery: The importance of managing obesity. *J. Hosp. Infect* 88: 96–102.

Reineke S, Carrel TP, Eigenmann V, Gahl B, Fuehrer U, Seidl C, et al. (2018). Adding vancomycin to perioperative prophylaxis decreases deep sternal wound infections in

high-risk cardiac surgery patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 53: 428-43. Doi: 10.1093/ejcts/ezx328.

Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., et al. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37(3):267-315.

Sacks M.S., Yohanathan A.P. (2007). Heart valve function: a biomechanical perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362(1484): 1369-1391.

Sadeghi F., Golitaleb M., Totonchi Z., Harorani M., Azarfarin R., Abkenar H.B. (2019). Factors influencing a prolonged ICU stay after coronary artery bypass graft surgery: a cross-sectional study. *Iranian Heart Journal* 20(4): 85-91.

Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 4(13): 256.

Sandstrom N, Magnusson A, Wickbom A, Friberg I. (2021). Addition of benzylpenicillin to antibiotic prophylaxis reduces deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Infection Prevention in Practice* 3: 100161. Doi: 10.1016/j.infip.2021.0100161.

Seki M, Machida N, Yamagishi Y, Yoshida H, Tomono K. (2013). Nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* caused by a damaged transesophageal echocardiogram probe used in cardiovascular surgical operations. *J Infect Chemother* 19: 677- 681.

Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A.V., Lee K.K., Chapman A.R., et al. (2018) High-STEACS investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 392:919-928.

Shingu Y., Kubota S., Wakasa S., Ooka T., Tachibana T., Matsui Y. (2012). Postoperative atrial fibrillation: mechanism, prevention, and future perspective. *Surgery Today* 42(9): 819-824.

Singh A., Mehta Y. (2015). Intraoperative aortic dissection. *Ann Card Anaesth*, 18: 537-542.

Singh K, Anderson E, Harper JG. (2011). Overview and management of sternal wound infection. *Semin Plast Surg* 25:25–33.

Sondergaard L., Saraste A., Christersson C., Vahanian A. (2017). The year in cardiology 2017: valvular heart disease. *European Heart Journal* 39: 650-657.

Sun L.Y., Chung A.M., Farkouh M.E., et al. (2018). Defining an intraoperative hypotension threshold in association with stroke in cardiac surgery. *Anesthesiology* 129:440–447.

Sun, C. Gao, H. Zhang, Y. Pei, L. Huang, Y. (2021). Risk Stratification for Organ/Space Surgical Site Infection in Advanced Digestive System Cancer. *Front. Oncol.* 9: 705335.

Surat G, Bernsen D, Schimmer C. (2021). Antimicrobial stewardship measures in cardiac surgery and its impact on surgical site infections. *J Cardiothorac Surg* 16:309. Doi: 10.1186/s13019-021-01693-7.

Tamayo E, Gualis J, Florez S, Castrodeza J, Bouza JME, Alvarez FJ. (2008). Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136:1522-1527. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.013.

Tamma, P.D. Avdic, E. Li, D.X. Dzintars, K. Cosgrove, S.E. (2017). Association of Adverse Events with Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern. Med.* 177: 1308–1315.

Teich V., Piha T., Fahham L., Squiassi H.B., Paloni Ede M., et al. (2015) Acute Coronary Syndrome Treatment Costs from the Perspective of the Supplementary Health System. *Arq Bras Cardiol* 105(4): 339-344.

Ten Haaf M.E., ten Berg J.M., Brouwer J., van't Hof A.W., van der Schaaf R.J., Stella P.R., et al. (2019). Sex differences in characteristics and outcomes in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J* 27: 263-271.

Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M.(2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37(42): 3232–3245.

Trethow A, Prinz G, Varga A, Kocsis I. (2012). Characteristics of nosocomial bloodstream infections at a Hungarian cardiac surgery centre. *AMICR* 59(2). Doi: 10.1556/amicr.59.2012.2.12.

Vedel A.G., Holmgaard F., Rasmussen L.S., et al. (2018). High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Circulation* 137:1770 -1780.

Vesteinsdottir E, Helgason KO, Sverrisson KO, Gudlaugsson O, Karason S. (2019). Infections and outcomes after cardiac surgery – The impact of outbreaks traced to transesophageal echocardiography probes. *Anaesthesiologica Scandinavica* 63(7): 871-878.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 302:2323–2329.

Vivacqua A., Koch C.G., Yousuf A.M., et al. (2011). Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *Ann Thorac Surg* 91:1780–1790.

Vos, R.J. Van Putte, B.P. Kloppenburg, G.T.L. (2018). Prevention of deep sternal wound infection in cardiac surgery: A literature review. *J. Hosp. Infect.* 100: 411–420.

Werdan K., Gielen S., Ebel H., Hochman J.S. (2014). Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J* 35(3):156-167.

Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Alfonso F., et al. (2014). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35:2541–2619.

Zelenitsky SA, Calic D, Arora RC, Grocott JP, Lakowski TM, Lillico R, et al. (2018). Antimicrobial prophylaxis for patients undergoing cardiac surgery: Intraoperative cefazolin concentrations and sternal wound infections. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01360. Doi: 10.1128/AAC.01360-18.

Zhang G., Yu C., Zhou M., Wang L., Zhang Y., and Luo L. (2018). Burden of ischaemic heart disease and attributable risk factors in China from 1990 to 2015: findings from the global burden of disease 2015 study. *BMC Cardiovasc Disord* 18: 18.

Zou H., Hong Q., and Xu G. (2017). Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. *Critical Care* 21: 150. doi:10.1186/s13054-017-01707-0.