

# Infekcije grafta u vaskularnoj kirurgiji

---

Godeč, Željka

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:505505>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Željka Godeč**

# **Infekcije grafta u vaskularnoj kirurgiji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Mladena Petrunića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## Popis i objašnjenje kratica

|             |                                                         |
|-------------|---------------------------------------------------------|
| <b>ECM</b>  | ekstracelularni matriks                                 |
| <b>JIL</b>  | Jedinica intenzivnog liječenja                          |
| <b>KBC</b>  | Klinički bolnički centar                                |
| <b>MRSA</b> | meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>      |
| <b>MRSE</b> | meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus epidermidis</i> |
| <b>MSSA</b> | meticilin-senzitivni <i>Staphylococcus aureus</i>       |
| <b>MSSE</b> | meticilin-senzitivni <i>Staphylococcus epidermidis</i>  |
| <b>PTFE</b> | politetrafluoretilen                                    |
| <b>VSM</b>  | <i>vena saphena magna</i>                               |

# Sadržaj

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 1. Sažetak .....             |    |
| 2. Summary.....              |    |
| 3. Uvod.....                 | 1  |
| 4. Hipoteza .....            | 15 |
| 5. Ciljevi rada .....        | 16 |
| 6. Ispitanici i metode ..... | 17 |
| 7. Rezultati .....           | 20 |
| 8. Rasprava.....             | 28 |
| 9. Zaključci .....           | 33 |
| 10. Zahvale .....            | 34 |
| 11. Literatura.....          | 35 |
| 12. Životopis.....           | 39 |

## 1. Sažetak

### Infekcije grafta u vaskularnoj kirurgiji

Željka Godeč

Napredak medicine i tehnologije, porast životnog standarda i suvremeni sjedilački način života doveli su do starenja populacije i povećanja broja bolesnika s indikacijom za angiokirurški zahvat. Infekcije su jedna su od najtežih komplikacija tih zahvata, jer su povezane s teškim, često i po život opasnim posljedicama. Cilj ovog istraživanja bio je otkriti čimbenike koji utječu na pojavu MRSA infekcije, kao i na pojavu najtežih komplikacija infekcija graftova (*eng. graft* – kalem, presadak, transplantat) - gubitka ekstremiteta i smrti. Ovo retrospektivno istraživanje uključilo je bolesnike koji su operirani zbog infekcije nakon angiokirurške rekonstrukcije, u Zavodu za vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 1996. do 2012. godine. Istražene su značajke bolesnika, rekonstrukcijskog zahvata i boravka u bolnici, te mikrobiološki pokazatelji infekcije, kao i način i ishod liječenja infekcije. Infekcija je evidentirana kod 118 bolesnika nakon 3518 angiokirurških revaskularizacija (3,35%). MRSA infekciju je razvilo 49 bolesnika s infekcijom (41,53%). Amputacija je učinjena u 12 bolesnika s infekcijom (10,17%), a smrt je nastupila u njih 10 (8,48%). Upotreba infraingvinalne sintetske premosnice pokazala se kao čimbenik rizika za pojavu MRSA infekcije, amputaciju i smrtni ishod. Kao dodatni čimbenici rizika pokazali su se dob bolesnika, dijabetes, hipertenzija, pušenje, trajanje hospitalizacije i težina infekcije. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su rezultate drugih svjetskih studija i naglasili važnost učinkovitog liječenja kroničnih bolesti, prestanka pušenja, kraćeg predoperativnog boravka u bolnici i agresivnog liječenja već razvijene infekcije. Također, zamjena sintetskih graftova autolognim i heterolognim graftovima, te istraživanje novih mogućnosti liječenja vaskularnih bolesti, mogli bi u budućnosti dovesti do smanjenja incidencije infekcija nakon angiokirurških zahvata, te amputacija i smrtnosti.

Ključne riječi: vaskularna kirurgija; infekcije grafta; MRSA; amputacije; smrt.

## **2. Summary**

### **Graft infection in vascular surgery**

**Željka Godeč**

Development of medicine and related technologies, increase in living standards and modern sedentary lifestyle have led to population aging and an increase in the number of patients with an indication for vascular reconstruction. Infection is one of the most serious complications of these procedures, since they are associated with serious, often life-threatening consequences. The aim of this study was to discover the factors that influence development of MRSA infections, as well as the development of the most serious complications of infection – limb loss and death. This retrospective study included patients who were operated because of the infection after vascular reconstruction, at the Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, University Hospital Centre Zagreb, from 1996 to 2012. We analyzed patient characteristics, features of reconstructive procedure and hospital stay. Microbiological indicators of infection, mode of infection and treatment outcome were also analyzed. 118 patients out of 3518 had to be reoperated due to infection after vascular reconstruction. MRSA infection was noted in 49 (41.53%) patients. Amputation was performed in 12 (10.17%), and death occurred in 10 (8.48%) of patients operated for infection. Using synthetic infrainguinal grafts was shown to be a risk factor for the development of MRSA infections, as well as to be associated with the increased risk of amputation and death. Additional risk factors included patient age, diabetes, hypertension, smoking, duration of hospitalization and severity of infection. Results of this study confirm the findings of other studies around the world and underline the importance of effective chronic disease management, smoking cessation, short preoperative hospital stay and aggressive treatment of developed infection. In addition, the replacing synthetic grafts with autologous and heterologous grafts, and evaluating new possibilities of vascular disease treatment, could lead to reduction in the incidence of infection and its serious consequences after vascular reconstructions in the future.

**Keywords:** vascular surgery; graft infection; MRSA; amputation; death.

### 3. Uvod

Napretkom medicine, razvojem tehnologije i gospodarstva te porastom životnog standarda produžuje se ljudski vijek i dolazi do starenja stanovništva, što rezultira sve većim brojem starijih ljudi u populaciji, kako u svijetu, tako i kod nas. U Hrvatskoj je 1981. godine udio stanovništva starijeg od 65 godina iznosio 11,5%; 2011. godine narastao je na 17,7 %. Predviđa se da će do 2031. godine u Hrvatskoj biti 22,6% stanovništva starijeg od 65 godina, što nas svrstava u zemlje s izrazito starom populacijom (Nejašmić & Toskić 2013). S druge strane, suvremeni sjedilački način života, obilježen manjkom fizičke aktivnosti, te obilnom i nekvalitetnom prehranom, doprinosi porastu incidencije i prevalencije kroničnih bolesti, između ostalih i ateroskleroze. Ateroskleroza je najčešći uzrok patoloških promjena krvnih žila te je uzrok i najvećeg morbiditeta i mortaliteta u svijetu, što posebnu važnost daje vaskularnoj kirurgiji. U Hrvatskoj su danas kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok mortaliteta, na koje otpada 49% svih smrti, sa stopom mortaliteta od 579,8 na 100000 stanovnika godišnje (Kralj et al. 2013). Razvoj medicine i tehnologije omogućio je sve bolju dijagnostiku bolesti krvnih žila, što udruženo s prije navedenim (sve većim brojem starijeg stanovništva koje sa sobom nosi sve veći broj oboljelih od kroničnih bolesti, te obolijevanje u sve mlađoj životnoj dobi posljedično suvremenom načinu života) povećava broj bolesnika s indikacijom za angiokirurški zahvat.

#### **ANGIOKIRURŠKI ZAHVATI**

Zahvati na krvnim žilama u vaskularnoj kirurgiji se najčešće izvode kod bolesnika s patološkim promjenama abdominalne aorte i perifernih arterija, osobito na donjim ekstremitetima. Najčešće dijagnoze koje zahtijevaju ugradnju vaskularne proteze su aortoilijačna okluzivna bolest, okluzivna bolest perifernih arterija te aneurizma abdominalne aorte. Cilj vaskularne rekonstrukcije je popraviti ili spriječiti akutno ili kronično, djelomično ili potpuno smanjenu funkciju cirkulacijskog sustava u različitim dijelovima tijela popravljanjem postojećih ili izgradnjom zamjenskih puteva prolasku krvi.

Angiokirurški zahvati dijele se na: zatvaranje otvora na krvnoj žili, dezobliteraciju lumena krvne žile te na postupke koji koriste vaskularne graftove radi zamjene ili premoštenja patološki promijenjenog segmenta krvne žile (Tonković 2007).

Dezobliteracija lumena krvne žile izvodi se embolektomijom ili trombendarterektomijom. Embolektomija se obično izvodi neizravno, kroz arteriotomiju uz pomoć katetera, kojim se dezobliterira mjesto okluzije i kroz arteriotomiju izvuče embolus. Trombendarterektomijom se uklanjaju intima na mjestu aterosklerotski promijenjene krvne žile i sekundarni tromb. Zatvaranje otvora na krvnoj žili nakon arteriotomije provodi se, radi sprječavanja postoperativne stenoze, ušivanjem zakrpe (*eng. patch*) koja može biti od bioloških ili sintetskih materijala.

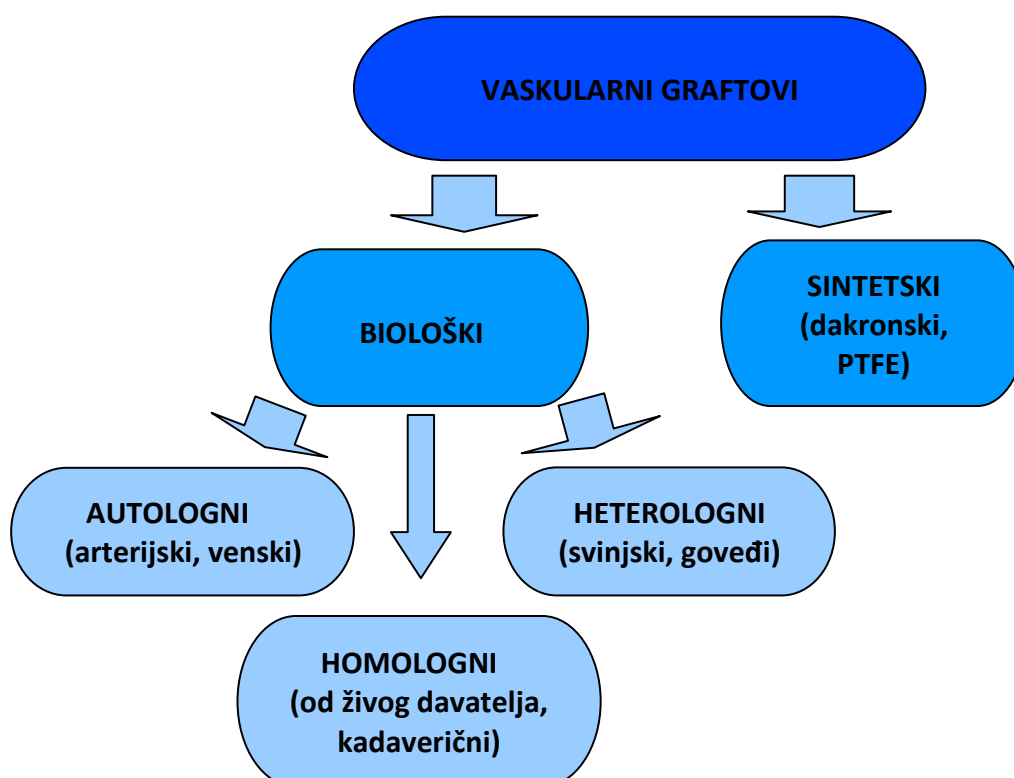
Premosnice se izvode korištenjem prirodnih (bioloških) ili umjetnih materijala. Njima se zaobilazi mjesto stenoze ili obliteracije krvne žile. Postoje dva osnovna tipa premosnica: (1) fiziološke - koje slijede normalan tok krvne žile (npr. femoropoplitealna premosnica), te (2) afiziološke, koje ne slijede prirodan anatomske tok krvne žile, pa govorimo o aksilounifemoralnom, aksilobifemoralnom, femorofemoralnom i drugim premoštenjima. Ugradnje afizioloških premosnica su obično kraći i pošteniji zahvati od ugradnje fizioloških, a indicirane su u rizičnih bolesnika ili u onih u kojih su, zbog lokalnih uvjeta, fiziološke premosnice kontraindicirane.

Uz ove osnovne tri vrste angiokirurških zahvata na krvnim žilama, u vaskularnoj kirurgiji se, izrazito rijetko, izvode i zahvati na živcima, odnosno simpatičkom lancu radi poboljšanja cirkulacije. Simpatičkom denervacijom (simpatektomijom) se postiže dilatacija arteriola i kapilara, što dovodi do poboljšanja cirkulacije u bolesnika koji imaju površinske ishemijske promjene, a u kojih vježbom postoji mogućnost razvijanja kolateralne cirkulacije (Tonković 2007).

## **VRSTE VASKULARNIH GRAFTOVA**

Graftovi se koriste u vaskularnoj kirurgiji za zamjenu ili premoštenje (*eng. bypass*) patološki promijenjenog segmenta neke arterije, sa svrhom revaskularizacije dijela tijela kojeg navedena arterija opskrbljuje krvlju.

Vaskularni graftovi (Slika 1) se dijele na biološke (izrađene od prirodnih materijala, obično krvnih žila iz istog ili različitog organizma), te sintetske (ili aloplastične), izrađene od umjetnih materijala (dakronski ili politetrafluoretilenski, PTFE). Biološki graftovi se dijele na: (1) autologne, uzete iz istog organizma (onog na kojem se izvodi revaskularizacijski zahvat), koji mogu biti arterijski i venski; (2) homologne (ili alogene) koji su dobiveni od genetski različite jedinke iste vrste, žive ili preminule (kadaverični graftovi); te (3) heterologne, dobivene od jedinke različite vrste, npr. od svinjskih ili goveđih krvnih žila.



**SLIKA 1. VRSTE VASKULARNIH GRAFTOVA**

Danas se najčešće koriste autologni venski te aloplastični dakronski i PTFE graft.

Autologna vena je graft izbora za arterijsku rekonstrukciju na donjim ekstremitetima (Bergamini 1991). Zbog svoje anatomske postojanosti, najčešće se koristi *vena saphena magna* (VSM). U slučaju da je VSM zahvaćena tromboflebitisom, iskorištena za prethodni angiokirurški zahvat ili je dilatirana i varikozna, kao alternative se koriste *vena saphena parva* ili vene ruku (*vena cephalica* odnosno *vena basilica*). Bez obzira koja se autologna vena koristi za rekonstrukcijski postupak, i dalje postoji značajna stopa neuspjeha rekonstrukcije, udružena sa značajnim morbiditetom i mortalitetom (Crane 2006). Najčešći uzrok neuspjeha rekonstrukcije autolognom venom je miointimalna hiperplazija, koja uzrokuje stenozu i okluziju grafta.

Nakon ugradnje sintetskih premosnica, pak, dolazi do formiranja pseudointime (sloja sastavljenog od fibrina i krvnih stanica) u lumenu grafta. Iako im je postojanost u područjima velikog protoka krvi (npr. u aortalnim rekonstrukcijama) dobra, u infraingvinalnom području prednost se daje autolognim venskim graftovima. U nedostatku autolognih venskih graftova, za distalne premosnice su se nekad koristili sintetski dakronski graftovi, ali zbog bolje dugoročne prohodnosti danas prednost imaju PTFE graftovi (Sarkar 2006). Petogodišnja prohodnost autologne venske premosnice iznosi 66%, znatno je manja kod PTFE premosnica koje sežu do ispod koljena (33%), dok je nešto viša kod onih iznad koljena (47%) (Tonković 2007).

### **KOMPLIKACIJE ANGIOKIRURŠKIH ZAHVATA**

S obzirom da je glavni uzrok obliteracije krvnih žila ateroskleroza, vaskularni su bolesnici uglavnom starije životne dobi s brojnim pridruženim bolestima, te se ubrajaju u skupinu bolesnika rizičnih za operaciju. Zbog toga kod pripreme bolesnika za vaskularnu operaciju treba dobro procijeniti kardiorespiratorni, bubrežni, cerebrovaskularni i metabolički status, te odvagnuti dobrobit operacije u odnosu na mogućnost pojave komplikacija i njihovih posljedica.

Komplikacije nakon angiokirurških zahvata su često opasne po život. One također, u znatnoj mjeri oštećuju pacijentovo tjelesno i duševno stanje, pa imaju velik utjecaj na kvalitetu života. Isto tako, povećavajući bolničke troškove i dodatno opterećujući zdravstvene resurse, predstavljaju značajan problem za zdravstveni sustav.

Komplikacije kirurškog zahvata se definiraju kao događaji koji su povezani s kirurškim zahvatom, a štetni su po zdravlje bolesnika (Crane 2006). Učestalost komplikacija se može smanjiti, ali se one ne mogu u potpunosti ukloniti, pa predstavljaju rizik na koji moraju biti spremni i bolesnici i njihovi operateri.

Prema vrsti, komplikacije se dijele na sistemske (plućne, srčane, bubrežne i cerebralne) i lokalne, koje mogu biti vaskularne (krvarenje, tromboza, pseudoaneurizme, A-V fistule) i nevaskularne (infekcija, limforeja) (Tonković 2007).

Obzirom na vrijeme nastanka, dijele se na rane, koje nastaju unutar 30 dana od operacije, i kasne, koje nastaju nakon 30. dana. Rane komplikacije su najčešće posljedica tehničkih pogrešaka tijekom operacije. Najčešće tehničke pogreške uključuju neadekvatnu tehniku šivanja anastomoza, svinuće prenosnice i odabir neadekvatne prenosnice (loše kvalitete ili premalog promjera). Krvarenje na anastomozi te djelomična ili potpuna tromboza grafta s mogućim distalnim embolijama su najčešće rane komplikacije. Kasne komplikacije nastaju zbog napredovanja osnovne bolesti (ateroskleroze), intimalne hiperplazije, degenerativnih promjena transplantata i infekcije. One rezultiraju stenozama, okluzijama, te aneurizmatiskim proširenjima prenosnica (Crane 2006).

### ***INFEKCIJE U VASKULARNOJ KIRURGIJI***

Angiokirurški zahvati se ubrajaju u „čiste“ operacije, kod kojih ne dolazi do otvaranja probavnog ili mokraćnog sustava, te nema kontaminacije operiranog tkiva bakteriološkom florom, za razliku od zahvata u abdominalnoj kirurgiji ili ginekologiji. U istu skupinu se ubrajaju i zahvati u kardijalnoj kirurgiji, ortopediji i plastično-rekonstruktivnoj kirurgiji. Učestalost infekcija nakon tih zahvata iznosi 1,5 - 3,9% (Stanec & Rudman 2007).

Posebno su opasne infekcije koje nastaju nakon ugradnje vaskularnih graftova. Čimbenici rizika za kontaminaciju vaskularnog grafta se dijele na lokalne i sistemske (Crane 2006) (Tablica 1).

**TABLICA 1. ČIMBENICI RIZIKA ZA INFEKCIJU VASKULARNOG GRAFTA.**

| <b>LOKALNI ČIMBENICI</b>           | <b>SISTEMSKI ČIMBENICI</b>     |
|------------------------------------|--------------------------------|
| sintetski graft                    | duga hospitalizacija           |
| nesterilna tehnika                 | dijabetes                      |
| hitna operacija                    | malnutricija/pretilost         |
| dugo trajanje operacije            | kronično zatajenje bubrega     |
| opetovana operacija                | maligna bolest                 |
| ulkus/gangrena noge                | kortikosteroidna terapija      |
| postoperativna infekcija rane      | udaljena infekcija             |
| operacija na donjim ekstremitetima | životna dob starija od 80 god. |
|                                    | ASA klasifikacija >2           |

**Epidemiologija.** Kirurški bolesnici čine oko 40% bolničke populacije. Infekcije kirurškog mjesta (*eng. surgical site infections*) čine 14 - 16% svih bolničkih infekcija što ih svrstava na treće mjesto među bolničkim infekcijama. Incidencija prepoznatih infekcija nakon kirurških zahvata na abdominalnoj aorti i perifernim arterijama, odnosno infekcija nakon ugradnje vaskularnog grafta u navedenim područjima, iznosi 1 - 6% (Wilson 2001; Seeger 2000; Bunt 2001). Stvarna incidencija infekcija nakon angiokirurških revaskularizacija je vjerojatno i veća od one prikazane u studijama iz dva razloga: (1) jer vrijeme od kirurškog zahvata do razvoja infekcije varira (od nekoliko dana do nekoliko godina), te (2) jer se zdravstvena ustanova u kojoj se zbrinjava infekcija često razlikuje od ustanove u kojoj je ugrađen graft (Chiesa et al. 2002). Incidencija također varira ovisno o indikaciji za operativni zahvat i mjestu ugradnje grafta. Infekcije su mnogo češće nakon hitnih zahvata te ako je jedna od anastomoza smještena u preponi. Ona se također razlikuje i ovisno o broju učinjenih operacija kod istog bolesnika, pa se nakon prve operacije javlja s učestalošću manjom od 2%, a nakon reoperacija se javlja u do 3 - 4% bolesnika (Bandyk 1991). Obzirom na vrijeme pojave infekcije, infekcije vaskularnog operacijskog područja se

najčešće javljaju neposredno nakon zahvata (obično zbog kontaminacije operacijskog polja), te između 25. i 41. mjeseca nakon operacije (Goldstone 1974), kad nastaju obično zbog bakterijemije ili izravnog širenja iz susjednih područja. Infekcije aortalnih prenosnica imaju vrlo veliku smrtnost (40 - 75%). Nasuprot tome, infekcije perifernih prenosnica (primjerice, femoro-poplitealnih) imaju znatno manju smrtnost (10%), ali velik postotak amputacija ekstremiteta (Goldstone 1974; Szylagyi et al. 1972).

Uz izravne posljedice infekcija, važne su i one koje nastaju neizravno, u obliku opterećenja bolničkih resursa. Pojava infekcija nakon kirurških zahvata produžuje trajanje bolničkog liječenja u prosjeku za 7,3 dana, te povisuje troškove bolničkog liječenja za 3500 - 7500 \$ (Smyth & Emmerson 2000).

**Patogeneza.** Tri su načina kontaminacije vaskularne prenosnice:

- 1) perioperacijska kontaminacija operacijskog polja (s kože, iz crijeva ili mokraćnog sustava),
- 2) kontaminacija grafta tijekom bakterijemije,
- 3) izravno širenje infekcije iz okolnog tkiva (kože i potkožnog tkiva, crijeva, mokraćnog sustava).

Inicijalni događaj je kontaminacija proteze i formiranje biofilma (nakupine mikroorganizama koji su međusobno i s površinom povezani matriksom građenim od ekstracelularne polimerne tvari), najčešće s vanjske, a u slučaju bakterijemije i s unutarnje strane proteze. Kasnije, u interakciji s okolnim tkivom i organizmom, dolazi do razvoja upalne kaskade te infekcije proteze i okolnog mekog tkiva (Herscu & Wilson 2009).

**Bakteriologija.** Razvoj kirurške tehnike u vaskularnoj kirurgiji, poboljšanje vaskularnih proteza i antibiotska profilaksa promijenili su spektar bakterija najčešćih uzročnika kirurških infekcija. Iako svaki organizam može uzrokovati infekciju u postoperativnom periodu, ipak je *Staphylococcus aureus* njen najčešći pojedinačni uzročnik.

*Staphylococcus aureus* je izrazito virulentan i ubikvitarni patogen. Nakon početnog uspjeha penicilinske terapije u liječenju infekcija uzrokovanih *S. aureusom*, rezistencija na penicilin je naglo počela rasti. U samo deset godina, od 1950. do 1960. godine, rezistencija je porasla sa 40% na 80% (Chambers 2001). Razvoj semisintetskih penicilina rezistentnih na  $\beta$ -laktamazu je privremeno riješio problem rezistencije, sve dok se nije pojavio *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (MRSA). U devedesetim godinama prošlog stoljeća, MRSA je postao endemičan u bolnicama diljem Europe i SAD-a, a incidencija mu raste iz godine u godinu (Nasim et al. 2001). MRSA predstavlja poseban problem u vaskularnoj kirurgiji zbog komorbiditeta bolesnika i korištenja sintetskih graftova, koji su slabije otporni na infekciju od bioloških materijala. Rastući problem vezan uz MRSA-u vezan je uz otpornost ovog uzročnika na nepovoljne uvjete okoline, veliku rasprostranjenost među ljudima te lagan prijenos kontaktom. MRSA je kod kliconoša najčešće lociran u vestibulumu nosa. Izvor zaraze je sam bolesnik ili ljudi s kojima je bolesnik u kontaktu. Najčešće se prenosi neposrednim kontaktom ili preko kontaminiranog rublja i posteljine u bolnicama. Bolničko osoblje je važan potencijalni izvor zaraze, te upravo liječnici, medicinske sestre i tehničari moraju posebnu pažnju posvetiti higijeni, osobito pranju ruku (Lisić 2003). Čimbenici rizika za kliconoštvo, kolonizaciju i infekciju uzrokovanu MRSA-om su prikazani u Tablici 2 (Thompson 2006).

**TABLICA 2. ČIMBENICI RIZIKA ZA MRSA KLICONOŠTVO, KOLONIZACIJU I INFEKCIJU.**

|                          |                                         |
|--------------------------|-----------------------------------------|
| <b>MRSA kliconoštvo</b>  | • MRSA u osobnoj anamnezi               |
|                          | • oštećenje tkiva                       |
| <b>MRSA kolonizacija</b> | • MRSA kliconoštvo                      |
|                          | • boravak u JIL-u                       |
|                          | • boravak u bolnici duži od 7 dana      |
| <b>MRSA infekcija</b>    | • MRSA kolonizacija                     |
|                          | • oštećenje tkiva                       |
|                          | • operacija aneurizme abdominalne aorte |
|                          | • prenosnica na donjim ekstremitetima   |

MRSA infekcije su povezane s povećanim brojem amputacija kod infekcija infraingvinalnih prenosnica, u odnosu na infekcije uzrokovane drugim uzročnicima. Dok su u nekim studijama MRSA infekcije bile povezane i sa češćim smrtnim ishodom kod infekcija aortalnih prenosnica (Nasim et al. 2001), u drugim studijama nije nađena povezanost MRSA infekcije s povećanim mortalitetom (Naylor et al. 2001) u odnosu na infekcije uzrokovane drugim uzročnicima. Studije učinjene u Sjedinjenim Američkim Državama su pokazale su da su ozbiljne MRSA infekcije udružene s prosječno 12 dana duljom hospitalizacijom te 1700 – 5100 \$ većim bolničkim troškovima, u odnosu na one s infekcijama meticilin senzitivnim zlatnim stafilokokom (MSSA) (Rubin et al. 1999). Veći troškovi MRSA infekcija su uzrokovani većom cijenom vankomicina u odnosu na druge antibiotike, ali i težim kliničkim tijekom, dužom hospitalizacijom te troškovima izolacije tih pacijenata. Zbog svega navedenog, potrebno je prije operativnog zahvata dobro odvagati odnos između koristi i moguće štete zahvata za svakog pojedinog pacijenta.

U Hrvatskoj se MRSA infekcije liječe vankomicinom, na koji se još uvijek nije pojavila rezistencija (Tambić Andrašević et al. 2013), iako izvješća iz svijeta sugeriraju pojavu rezistentnih sojeva (Hiramatsu et al. 1997; Smith et al. 1999; Sieradzki et al. 1999).

Osim MRSA, koji uzrokuje do 25% infekcija vaskularnih proteza, čest je uzročnik infekcija nakon angiokirurških revaskularizacija i meticilin-senzitivni *Staphylococcus aureus* (MSSA) (25-50% infekcija), dok su *Staphylococcus epidermidis* i drugi koagulaza-negativni stafilokoki izolirani u 5-20% infekcija. Gram-negativne bakterije (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* i *Proteus*) su izolirane u oko 40% infekcija, dok je miješana gram-negativna i gram-pozitivna flora pronađena u 10-15% slučajeva. Rane infekcije vaskularnih proteza su najčešće uzrokovane virulentnim organizmima kao što su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* i *Proteus*. Gram-negativni uzročnici (osobito *Pseudomonas*), su se pokazali kao uzročnici teških infekcija, te su često povezani s krvarenjem na anastomozi, kao i pojavom protezoenteričnih fistula (Rutherford 2005). Kasne infekcije su najčešće uzrokovane manje virulentnim patogenima, kao što je *Staphylococcus epidermidis*, koji je i najčešći kožni komenzal,

te se mogu očitovati kliničkom slikom mjesecima ili godinama nakon ugradnje vaskularne proteze (Rutherford 2005, Bandyk 1991).

Infekcije uzrokovane gljivicama (*Candida*, *Aspergillus*) su izrazito rijetke i uglavnom se javljaju kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom (onih s malignim bolestima, imunodeficijencijom) ili kod onih na kortikosteroidnoj ili kemoterapiji (Chiesa et al. 2002).

Sastav i građa vaskularnog transplantata utječu na sklonost bakterijskoj kolonizaciji. Karakteristike vlakana transplantata, stupanj njihove hidrofobnosti te prisutnost naboja na površini utječu na početno prianjanje bakterija. Istraživanja *in vitro* su pokazala da su dakronski graftovi podložniji bakterijskoj adherenciji od politetrafluoretilenskih (Sugarman 1982), iako u kliničkim istraživanjima ta činjenica nije potvrđena (Roll 2008).

**Podjela.** Szilagyi i suradnici su predložili klasifikaciju infekcija nakon ugradnje vaskularne proteze ovisno o dubini upalnog procesa (Szilagyi et al. 1972), koja se, zbog jednostavnosti i preglednosti, koristi u brojnim istraživanjima diljem svijeta (Tablica 3).

**TABLICA 3. KLASIFIKACIJA TEŽINE INFEKCIJE PO SZILAGYIJU.**

| Stupanj | Infekcija zahvaća  | Udio |
|---------|--------------------|------|
| I       | kožu               | 1,5% |
| II      | potkožno tkivo     | 2,4% |
| III     | vaskularnu protezu | 1,3% |

U svom su istraživanju Szilagyi i suradnici zamijetili incidenciju infekcija od 5,2%, pri čemu su gotovo polovicu činile infekcije II. stupnja. Također, prema njihovim rezultatima, infekcije su se najčešće razvijale nakon ugradnje sintetskog grafta, bez obzira na stupanj težine infekcije.

**Klinička slika infekcija** ovisi o lokalizaciji upalnog procesa. Ako upalni proces zahvaća kožu i meko tkivo infekcija se prezentira kao celulitis, apsces ili nekrotizirajući fasciitis. Zahvati li upalni proces tjelesne šupljine, razvijaju se intraabdominalni apsces, peritonitis ili medijastinitis. Ako infekcija zahvati samu vaskularnu protezu, može doći do krvarenja zbog disrupcije anastomoze, formiranja pseudoaneurizme na anastomozi ili do tromboze proteze, što u konačnici ugrožava ekstremitet ili život bolesnika. Kod proteza smještenih potkožno, prilikom infekcije se vide tipični znakovi i simptomi lokalne upale: eritem iznad prenosnice, edem i palpatorna bolnost, a može doći i do formiranja fistule kroz koju se cijedi tekući sadržaj. U ekstremnim slučajevima, ugrađena prenosnica se može vidjeti u dnu rane. Infekcije graftova smještenih u dubljim dijelovima tijela (primjerice, aortalnih), se često manifestiraju nejasnim tegobama ili vrućicom nepoznata podrijetla. Inficirani aortalni graft može sa susjednim duodenumom formirati aortoduodenalnu fistulu i očitovati se hematemezom, što se može zamijeniti s krvarenjem iz peptičkog ulkusa. Stoga treba obratiti posebnu pozornost pri obradi hematemeze ili melene kod bolesnika s ugrađenim vaskularnim aortalnim graftom. Rjeđe se formira fistula između inficiranog grafta i crijeva (aortoenterička fistula), koja se očituje hematokezijom (Crane, 2006). Aortoenterička, odnosno protezoenterička fistula je rijetka (0,4-2,4% slučajeva), ali je povezana s velikim mortalitetom. Pseudoaneurizma se javlja u 1 - 5% slučajeva i uglavnom se nalazi na femoralnoj anastomozi aorto-femoralnog grafta (Bandyk 1991). Infekcija na bilo kojoj od ovih lokalizacija može progredirati u bakterijemiju i sepsu, te uzrokovati multiorgansko zatajenje i smrt bolesnika.

**Prevenција.** Infekcije nakon angiokirurških revaskularizacija imaju veliku smrtnost, osobito nakon ugradnje vaskularnih proteza. Infekcija vaskularne proteze se javlja se u 1 - 6% slučajeva i često dovodi do smrti (kod infekcija aortalnog grafta do 75%) ili gubitka ekstremiteta.

U smanjenju incidencije infekcija u vaskularnoj kirurgiji najvažnija je prevencija. Najveće značenje u njoj ima prijeoperacijska priprema bolesnika, kratak boravak u bolnici prije operacije, neposredna operacija ili duži razmak nakon angiografije zbog hematoma u ingvinalnoj regiji, ispunjavanje svih uvjeta za aseptički rad, strogi nadzor

procesa sterilizacije, poštediti kirurška tehnika, te dobra poslijeoperacijska njega i liječenje (Tonković 2007). Smanjenje rizika za razvoj infekcija zahtijeva disciplinu i pridržavanje svih mjera asepse svih članova tima koji skrbi za bolesnika (liječnika, medicinskih sestara, tehničara i drugog bolničkog osoblja).

Neizostavna je i profilaktička primjena antibiotika, koja dokazano smanjuje učestalost infekcija nakon kirurških zahvata na kardiovaskularnom sustavu, a samim time i postoperativni morbiditet i mortalitet (Kirkland 1999). Oko 30% ukupne potrošnje antibiotika u bolničkim ustanovama čine antibiotici propisani u profilaksi, od čega ih se 40% daje dulje nego što je potrebno (Gorecki 1999). Nerazumna potrošnja antimikrobnih lijekova štetno djeluje na zdravlje bolesnika (moguće nuspojave, toksične reakcije i interakcije s drugim lijekovima), dovodi do porasta otpornosti mikroorganizama na antibiotike, a ima i izrazito negativan gospodarski učinak (Kirkland 1999).

Stoga je, uz potporu tadašnjeg Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2006. godine započeo rad ISKRA projekta (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike), u okviru kojeg se pristupilo izradi nacionalnih smjernica za područja medicine u kojima antimikrobna terapija ima važnu ulogu, između ostalih i kirurgiju (Francetić et al. 2010).

Ciljevi izrade nacionalnih smjernica za kiruršku profilaksu jesu:

- smanjiti broj infekcija na mjestu kirurškog zahvata,
- smanjiti potrošnju antibiotika koji se koriste u kirurškoj profilaksi,
- uvesti u rutinsku praksu antimikrobni lijek za koji se dokazano zna da je učinkovit, uz minimalan učinak na bolesnikovu mikrobiološku floru i s minimalnim nuspojavama.

Antibiotik izabran za profilaksu bi trebao djelovati na najčešće uzročnike infekcija kirurškog mjesta, ali ne mora nužno djelovati na sve moguće uzročnike. Izbor antimikrobnog lijeka najviše ovisi o anatomskom smještaju kirurškog zahvata. Osim toga, lijek koji se koristi u profilaksi treba se razlikovati od lijekova koji se koriste u terapiji u istom anatomskom području kako bi se spriječio nastanak rezistencije i

sačuvali oni lijekovi koji su učinkoviti u liječenju infekcija pojedinog anatomskeg područja (Francetić et al. 2010). Ako bolesnik već prima antibiotik koji djeluje na ciljne mikroorganizme za taj kirurški zahvat, profilaksa nije potrebna.

U perioperacijskoj profilaksi se ne preporučuje rutinska primjena vankomicina, osim u slijedećim indikacijama:

- ako bolesnik dolazi iz bolnice ili staračkog doma u kojima je udio MRSA izolata >30%,
- ako je iz anamneze poznato da je bolesnik inficiran/koloniziran ili je bio inficiran/koloniziran s MRSA,
- ako bolesnik ide na veći kirurški zahvat (zahvat koji traje >3h), a postoji rizik za MRSA infekciju (bolesnici hospitalizirani duže od 5 dana),
- ako je bolesnik alergičan na peniciline i cefalosporine (anafilaktički šok ili urtikarija),
- ako je bolesnik hospitaliziran unutar godinu dana uz prethodnu MRSA infekciju ili kolonizaciju. (Francetić et al. 2010).

U prijeoperacijskoj profilaksi se preporučuje intravenski put primjene antibiotika. Antibiotik se optimalno i u većini slučajeva daje 30 minuta prije incizije (iznimke su vankomicin i ciprofloksacin). Budući da je kritično vrijeme za nastanak infekcije četiri sata od ulaska bakterija u ranu, a perioperacijska profilaksa ima za cilj osigurati optimalnu koncentraciju lijeka u krvi i izvanstaničnoj tekućini za vrijeme i nekoliko sati nakon operacije, smatra se da je jedna doza antibiotika dovoljna. Ako zahvat traje dulje, može se razmotriti i davanje druge doze antibiotika. Doza antibiotika koja se daje u profilaksi uobičajena je terapijska doza lijeka (Tablica 4).

**TABLICA 4. ISKRA** SMJERNICE ZA ANTIMIKROBNU PROFILAKSU KOD ANGIOKIRURŠKIH REVASKULARIZACIJA

| VRSTA ZAHVATA                                                                                       | VJEROJATNI PATOGEN                          | LIJEK IZBORA                                                                                                                                                        | ALTERNATIVA                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ugradnja sintetske ili endoluminalne proteze (torako-abdominalna aorta i zdjelične arterije)</b> | Gram + koki, enterobakterije                | <b>cefazolin</b> 1 g iv. (1 g do 75 kg; 2 g > 75 kg tjelesne težine) ili <b>klindamicin</b> 600 mg iv., a ako operacija traje > 3 h, primijeniti još 1 g cefazolina | <b>vankomicin</b> 1 g i.v. u sporoj infuziji (60'), završiti 1 h prije incizije |
| <b>Ugradnja stenta u periferne arterije</b>                                                         | <i>S. aureus</i> ,<br><i>S. epidermidis</i> | <b>cefazolin</b> 1 g i.v.                                                                                                                                           | <b>vankomicin</b> 1 g iv. u sporoj infuziji (60'), završiti 1 h prije incizije  |

Uz sve prije navedeno, važan značaj u prevenciji kirurških infekcija ima razvoj valjanog programa za kontrolu bolničkih infekcija, koji bi uključivao razne protokole poput protokola za pripremu kože operacijskog polja, za kirurško pranje i dezinfekciju ruku, protokole o odjeći, maskama, kapama i obući osoblja u sali, zatim o pranju i dezinfekciji prostora, te program striktne kontrole sterilizacijskog procesa.

**Dijagnostika i liječenje.** U slučaju površinski smještenih proteza, dijagnoza se postavlja na temelju lokalnog nalaza i pozitivnog brisa rane, odnosno proteze. Kod dublje smještenih graftova, infekcija se često prezentira nespecifičnim simptomima, pa u dijagnozi, uz hemokulturu mogu pomoći CT ili MR angiografija, scintigrafija obilježenim leukocitima te endoskopija gastrointestinalnog trakta (Crane 2006).

U liječenju infekcija koje ne zahvaćaju samu protezu, indicirana je toaleta i drenaža, a ako se radi o apscesu incizija i evakuacija apscesa, uz odgovarajuću antibiotsku terapiju (prema antibiogramu). Ako je inficirana sama proteza, obično je indicirana ekstirpacija proteze i, ako je moguće, novi revaskularizacijski postupak (biološkom protezom ili ekstraanatomskom prenosnicom), također uz odgovarajuću antibiotsku terapiju. U slučaju da revaskularizacijski zahvat nije moguć, a prisutna je bol u mirovanju ili gangrena, indicirana je amputacija.

## **4. Hipoteza**

Hipoteza rada je da će se retrospektivnom analizom podataka dobivenih iz povijesti bolesti bolesnika s infekcijom nakon angiokirurške revaskularizacije, uz primjenu metoda dubinske i statističke analize podataka, pronaći čimbenici koji utječu na ishod liječenja (amputacija, smrtnost), kao i na razvoj rezistentnih infekcija (infekcija meticilin-rezistentnim zlatnim stafilokokom).

## **5. Ciljevi rada**

Cilj rada je utvrditi ovisnost ishoda liječenja bolesnika s infekcijom nakon angiokirurške revaskularizacije o osobinama bolesnika i načinu liječenja, te pronaći potencijalno korektibilne čimbenike koji utječu na razvoj infekcije meticilin-rezistentnim zlatnim stafilokokom, kao i na razvoj najtežih komplikacija infekcija - gubitka ekstremiteta i smrtnosti.

## 6. Ispitanici i metode

U studiju su uključeni svi bolesnici liječeni kirurški zbog infekcije nakon angiokirurške revaskularizacije u Zavodu za vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1996. do 2012. godine, prema podacima dostupnima iz popisa učinjenih operacija.

Istraživane su slijedeće varijable:

- godina operacije
- dob bolesnika
- spol bolesnika
- pušenje
- uživanje alkohola
- dijabetes
- hipertenzija
- koronarna bolest
- cerebrovaskularna bolest
- kronična opstruktivska bolest pluća
- bubrežna insuficijencija
- srčana insuficijencija
- prisutnost gangrene ili trofičkog ulkusa
- otprije prisutna MRSA infekcija
- prisutna infekcija na drugom mjestu
- adipoznost
- trajanje prijeoperacijskog boravka
- trajanje hospitalizacije
- supraingvinalna prenosnica
- infraingvinalna venska prenosnica
- infraingvinalna sintetska prenosnica
- infraingvinalna kompozitna prenosnica
- infraingvinalna neklasificirana prenosnica

- trombendarterektomija ili embolektomija bez plastike zakrpom
- trombendarterektomija ili embolektomija s venskom zakrpom
- trombendarterektomija ili embolektomija sa sintetskom zakrpom
- trombendarterektomija ili embolektomija s neklasificiranom zakrpom
- premosnica na gornjim ekstremitetima ili vratu
- popravak pseudoaneurizme
- popravak arterijsko-venske fistule
- ugradnja potpornja (stenta)
- hitna angiokirurška revaskularizacija
- ponovljena revaskularizacija (*eng. „re-do“*)
- rana infekcija
- težina infekcije (Szilagyi)
- maksimalna zabilježena temperatura tijela
- maksimalni zabilježeni leukociti
- mikrobiološki izolat:
  - sterilan
  - MSSA
  - MRSA
  - MSSE – meticilin-senzitivni *Staphylococcus epidermidis*
  - MRSE – meticilin-rezistentni *Staphylococcus epidermidis*
  - kožna flora (osim MSSE)
  - beta-hemolitički streptokok grupe B
  - *Streptococcus viridans*
  - Gram-negativne bakterije osim *Pseudomonas*
  - Enterokok
  - *Pseudomonas*
  - *Corynebacterium*
  - *Candida.albicans*
- Način liječenja infekcije (toaleta, drenaža, ekstirpacija grafta s revaskularizacijom, ekstirpacija grafta s amputacijom, amputacija)
- Smrt

Razlike u proporcijama kvalitativnih varijabli su evaluirane  $\chi^2$  testom, a razlike u numeričkim varijablama Studentovim t-testom. Statistička značajnost rezultata je interpretirana na razini od 0,05.

Dubinska analiza podataka je provedena korištenjem metoda za kreiranje stabala odlučivanja u programu i slučajnih šuma.

Statistička obrada podataka i metoda slučajnih šuma (algoritam „cforest“) su učinjene u programu „R 3.0.2“ (Team 2008), a stabla odlučivanja (algoritam „J48“) su kreirana u programu „WEKA 3.6.4“ (Hall 2009).

## 7. Rezultati

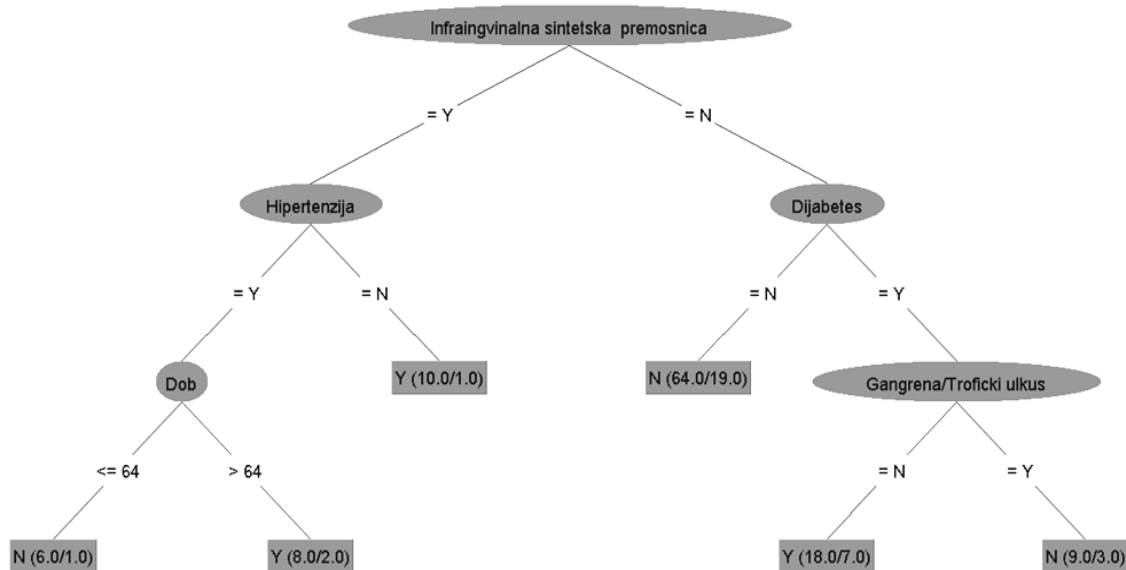
U razdoblju od 1996. do 2012. godine učinjeno je 3518 angiokirurških revaskularizacija. U istom je razdoblju evidentirano 118 (3,35%) bolesnika operiranih zbog infekcije nakon angiokirurške revaskularizacije, od toga 91 (77,12%) muškarac i 27 (22,88%) žena. Medijan životne dobi bolesnika je iznosio 65 godina, minimum 32, a maksimum 82 godine.

U 38 (32,2%) bolesnika operiranih zbog infekcije nakon angiokirurške revaskularizacije, infekciji je prethodila supraingvinalna premosnica, najčešće aortobifemoralna, u 34 (28,81%) infraingvinalna venska premosnica, a u 25 (21,19%) infraingvinalna sintetska premosnica, dok su u ostalih bolesnika bile učinjene trombendarterektomije, embolektomije, premosnice na gornjim ekstremitetima, popravak pseudoaneurizama ili arterijsko-venskih fistula, a u tri bolesnika je bio postavljen potporanj (*eng. stent*).

Infekciju meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureusom* razvilo je 49 bolesnika (41,53%). Kod 25 (21,19%) bolesnika je izoliran MSSA, a kod 15 (12,71%) enterokok. Od gram-negativnih uzročnika, kod 23 (19,49%) bolesnika je bio izoliran *Pseudomonas*, a kod 51 (43,22%) bolesnika druge gram-negativne bakterije.

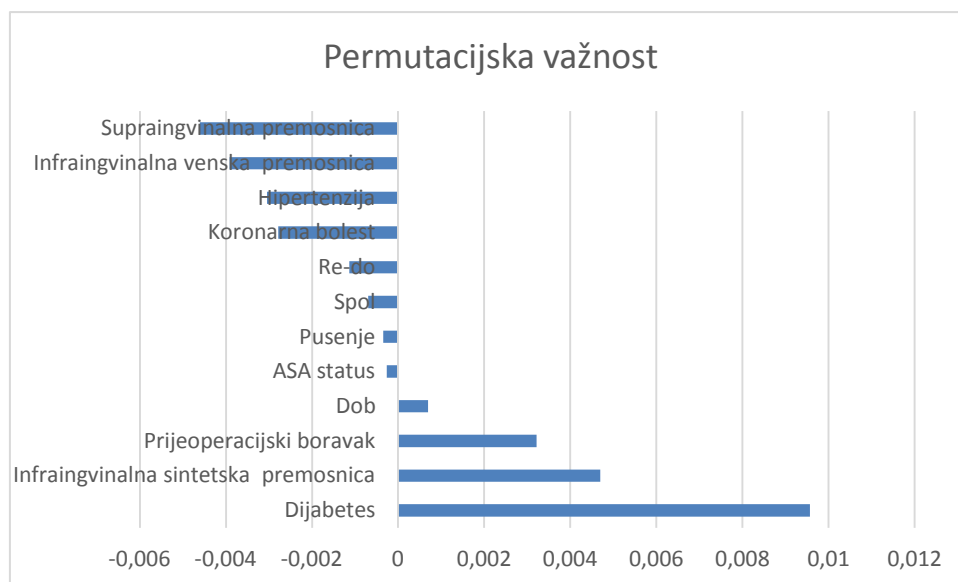
Amputacija je učinjena kod 12 bolesnika s infekcijom nakon angiokirurške revaskularizacije (10,17%), a smrtni ishod nastupio je kod 10 bolesnika (8,48%).

Kao važni čvorovi u stablu odlučivanja za razvitak MRSA infekcije istaknute su varijable: infraingvinalna sintetska prenosnica, hipertenzija, dijabetes, dob bolesnika, te prisutnost gangrene ili trofičkog ulkusa (Slika 2).



**SLIKA 2. STABLO ODLUČIVANJA ZA RAZVITAK MRSA INFEKCIJE NAKON ANGIOKIRURŠKE REVASKULARIZACIJE** [Y – MRSA, N – OSTALE INFEKCIJE, (X/Y) : X - TOČNO KLASIFICIRANI BOLESNICI, Y – NETOČNO KLASIFICIRANI BOLESNICI].

U metodi slučajnih šuma su se kao relevantne varijable pokazale samo dijabetes i infraingvinalna sintetska prenosnica (Slika 3).



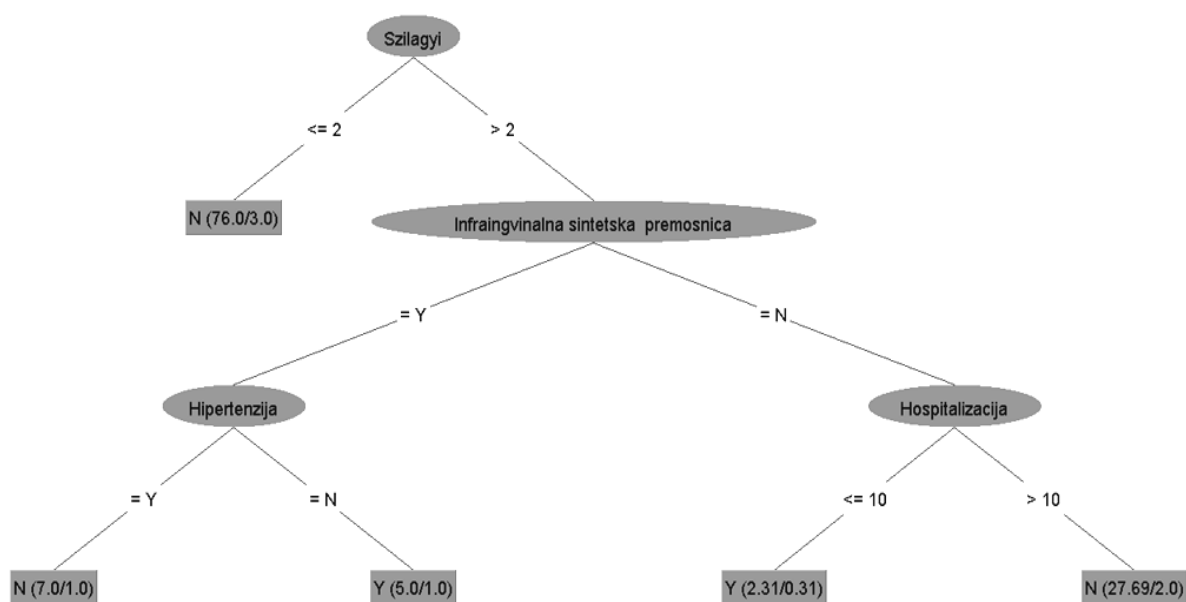
**SLIKA 3. PERMUTACIJSKA VAŽNOST VARIJABLI ZA RAZVITAK MRSA INFEKCIJE NAKON ANGIOKIRURŠKE REVASKULARIZACIJE (METODA SLUČAJNIH ŠUMA).**

Statistička značajnost je dokazana za infraingvinalnu sintetsku prenosnicu ( $P < 0,05$ , Tablica 5) i trajanje hospitalizacije ( $P < 0,01$ ). Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo 26,3 dana kod bolesnika koji nisu razvili MRSA infekciju, te 35,2 dana kod bolesnika s MRSA infekcijom.

**TABLICA 5. TABLICA KONTINGENCIJE ZA MRSA INFEKCIJU I INFRAINGVINALNU SINTETSKU PREMOSNICU.**

|                                      |   | MRSA infekcija |    |
|--------------------------------------|---|----------------|----|
|                                      |   | N              | Y  |
| Infraingvinalna sintetska prenosnica | N | 58             | 33 |
|                                      | Y | 8              | 16 |

Kao važni čvorovi u stablu odlučivanja za predikciju amputacije istaknute su varijable: težina infekcije prema Szilagyiju, infraingvinalna sintetska prenosnica, hipertenzija i trajanje hospitalizacije (Slika 4).



**SLIKA 4. STABLO PREDIKCIJE AMPUTACIJE KOD INFEKCIJA NAKON ANGIOKIRURŠKIH REVASKULARIZACIJA.** [Y – AMPUTACIJA, N – BEZ AMPUTACIJE, (x/y) : x - TOČNO KLASIFICIRANI BOLESNICI, y – NETOČNO KLASIFICIRANI BOLESNICI].

Metoda slučajnih šuma nije izdvojila varijable relevantne za amputaciju.

Statistička značajnost povezanosti amputacije s ispitivanim varijablama je dokazana za infraingvinalnu sintetsku premosnicu ( $P < 0,05$ , Tablica 6) i težinu infekcije po Szilagyiju ( $P < 0,01$ , Tablica 7).

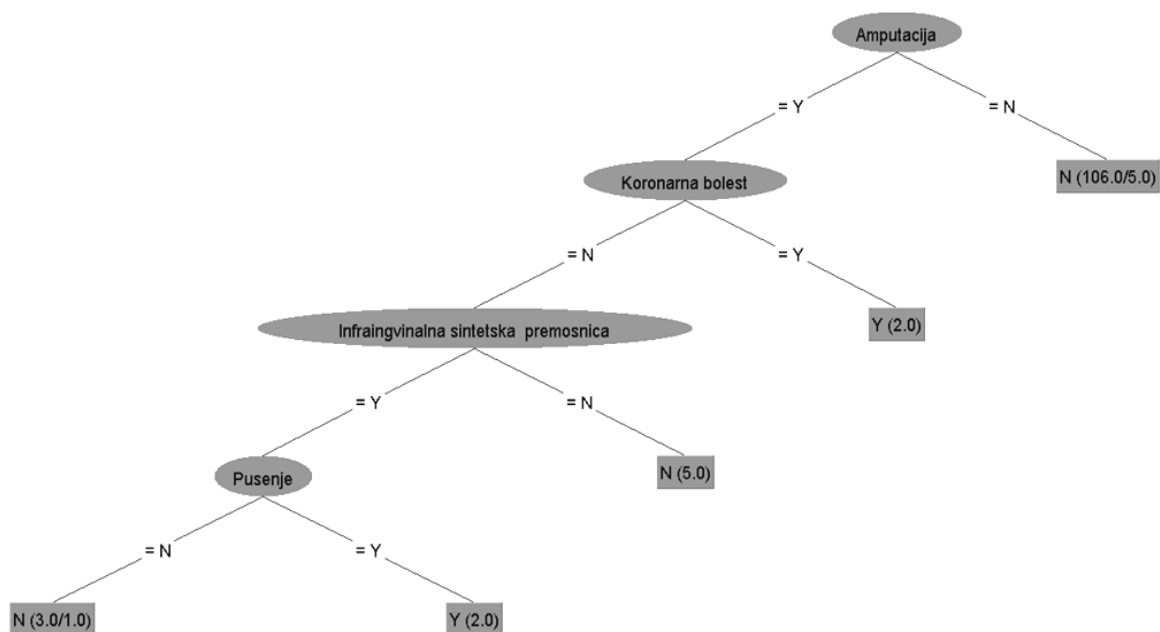
**TABLICA 6. TABLICA KONTINGENCIJE ZA AMPUTACIJU I INFRAINGVINALNU SINTETSKU PREMOSNICU.**

|                                      |    | AMPUTACIJA |    |
|--------------------------------------|----|------------|----|
|                                      |    | NE         | DA |
| INFRAINGVINALNA SINTETSKA PREMOSNICA | NE | 87         | 6  |
|                                      | DA | 19         | 6  |

**TABLICA 7. TABLICA KONTINGENCIJE ZA AMPUTACIJU I TEŽINU INFEKCIJE PO SZILAGYIJU.**

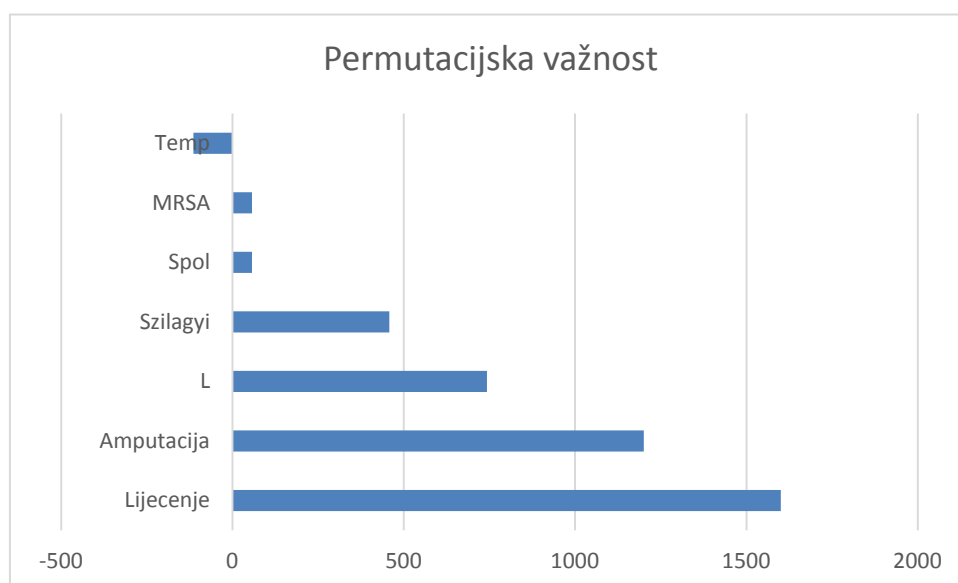
| Szilagyi | Amputacija |    |
|----------|------------|----|
|          | NE         | DA |
| 1        | 31         | 0  |
| 2        | 42         | 3  |
| 3        | 33         | 9  |

Kao važni čvorovi u stablu odlučivanja za predikciju smrtnosti istaknute su varijable: amputacija, infraingvinalna sintetska prenosnica, koronarna bolest i pušenje (Slika 5).



**SLIKA 5. STABLO PREDIKCIJE SMRTNOSTI KOD INFEKCIJE NAKON ANGIOKIRURŠKE REVASKULARIZACIJE** [Y – SMRT, N – PREŽIVLJENJE, (x/y) : x - TOČNO KLASIFICIRANI BOLESNICI, y – NETOČNO KLASIFICIRANI BOLESNICI].

U metodi slučajnih šuma, kao varijable važne za predikciju smrtnosti pokazale su se: težina infekcije po Szilagyiju, najviša vrijednost leukocita nakon operacije, amputacija i način kirurškog liječenja infekcije (Slika 6).



**SLIKA 6. PERMUTACIJSKA VAŽNOST VARIJABLI ZA PREDIKCIJU SMRTNOSTI NAKON ANGIOKIRURŠKE REVASKULARIZACIJE (METODA SLUČAJNIH ŠUMA).**

Statistička značajnost je dokazana samo za infraingvinalnu sintetsku premosnicu ( $P < 0,05$ , Tablica 8) i način liječenja infekcije ( $P < 0,001$ , Tablica 9).

**TABLICA 8. TABLICA KONTINGENCIJE ZA SMRT I INFRAINGVINALNU SINTETSKU PREMOSNICU.**

|                                      |    | SMRT |    |
|--------------------------------------|----|------|----|
|                                      |    | NE   | DA |
| INFRAINGVINALNA SINTETSKA PREMOSNICA | NE | 88   | 5  |
|                                      | DA | 20   | 5  |

**TABLICA 9. TABLICA KONTINGENCIJE ZA SMRT I NAČIN LIJEČENJA INFEKCIJE.**

|           |                                          | SMRT |   |
|-----------|------------------------------------------|------|---|
|           |                                          | N    | Y |
| LIJEČENJE | Nepoznato                                | 1    | 0 |
|           | Amputacija                               | 6    | 1 |
|           | Incizija i drenaža                       | 41   | 2 |
|           | Ekstirpacija grafta                      | 5    | 1 |
|           | Ekstirpacija grafta s amputacijom        | 1    | 4 |
|           | Ekstirpacija grafta s revaskularizacijom | 21   | 0 |
|           | Resekcija pseudoaneurizme                | 2    | 0 |
|           | Toaleta                                  | 31   | 2 |

## 8. Rasprava

U razdoblju od siječnja 1996. do prosinca 2012. infekcija nakon vaskularnog rekonstrukcijskog zahvata je evidentirana u 118 (3,35%) bolesnika operiranih u Zavodu za vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb. Prema podacima Nasima i suradnika (Nasim et al. 2001), infekcija se razvila u 4,6%, a prema Szilagyiju i suradnicima (Szilagyi et al. 1972) u 5,2% bolesnika nakon vaskularnog rekonstrukcijskog zahvata, što se podudara s rezultatima ovog istraživanja. Na razliku u incidenciji između pojedinih centara može utjecati više čimbenika, između ostalih: prijeoperacijska profilaksa, mjere asepsa, različita zastupljenost pojedinih patogena, osobito MRSA, te spektar angiokirurških zahvata koji se izvode na svakom odjelu. Važno je naglasiti da se incidencija ukupnih infekcija već desetljećima održava konstantnom, unatoč rastu incidencije pojedinačnih patogena, uglavnom MRSA-e (Nasim et al. 2001).

U 49 (41,53%) bolesnika je izoliran MRSA, što ga čini najčešćim pojedinačnim patogenom u infekcijama nakon revaskularizacijskih zahvata na Zavodu za vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb. Relativni udio MRSA u odnosu na ostale uzročnike je prema Nasimu i suradnicima (Nasim et al. 2001) 63%, a prema Tayloru i Napolitanu (Taylor & Napolitano 2004) 57,5%, što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Udio MRSA infekcija u svijetu raste iz godine u godinu. Primjerice, u kratkom razdoblju između 1994. i 2000. godine, relativni udio MRSA infekcija je narastao sa 4% na čak 63% (Nasim et al. 2001). Iako MRSA može komplicirati bilo koju vrstu kirurškog zahvata, ipak su najosjetljivije grane kirurgije koje koriste sintetske transplantate, među kojima je i vaskularna kirurgija. Stoga je potrebno ulagati napore u identificiranje rizičnih čimbenika te njihovu modifikaciju, ako je moguća.

Kao čimbenici rizika za razvoj MRSA infekcije, u ovom su istraživanju istaknuti dob bolesnika (>64 godine), infraingvinalna sintetska prenosnica te pridružene bolesti (dijabetes, hipertenzija, te prisutnost gangrene ili trofičkog ulkusa) (Tablica 10), ali

statistička značajnost je evidentirana samo za ugradnju infraingvinalne sintetske prenosnice i trajanje hospitalizacije.

Prosječno trajanje hospitalizacije je znatno duže kod bolesnika koji su razvili MRSA infekciju u odnosu na one koji su razvili infekciju drugim uzročnicima. Ta razlika iznosi 8,9 dana te se tumači kao posljedica, a ne uzrok MRSA infekcije i odražava težinu MRSA infekcije u odnosu na infekcije uzrokovane drugim uzročnicima. Prema podacima Rubina i suradnika, MRSA infekcije su udružene s 12 dana dužom hospitalizacijom (Rubin et al 1999).

Unatoč činjenici da neki radovi ne pronalaze statistički značajnu povezanost između dijabetesa, hipertenzije i razvoja MRSA infekcija (Scriven et al. 2003), prevencija i liječenje dijabetesa i hipertenzije su važni čimbenici za sprječavanje razvoja bolesti srca i krvnih žila, te ih je potrebno uspješno rješavati, na nivou primarne zdravstvene zaštite i javnog zdravstva.

Predložene su razne strategije za sprječavanje epidemije MRSA-e, te smanjenje broja MRSA-infekcija u vaskularnih bolesnika. Earnshaw (Earnshaw 2002) je te mjere podijelio u tri skupine, ovisno o razdoblju u kojem se mogu primijeniti, na:

- 1) prijeoperacijske: odvajanje bolesnika s niskim rizikom za razvoj MRSA kolonizacije ili infekcije od onih s visokim rizikom, smanjenje prijeoperacijskog boravka u bolnici na što kraće vrijeme kako bi se smanjila vjerojatnost MRSA kolonizacije, identifikacija bolesnika koloniziranih/inficiranih MRSA-om, primjena antiseptičkih kupki, eradikacija infekcije prije kirurškog zahvata, ispitivanje alternativnih mogućnosti terapije osobito u bolesnika s visokim rizikom MRSA infekcije;
- 2) operacijske: minimalno invanzivna kirurška tehnika, izbjegavanje korištenja sintetskih proteza kad god je to moguće, poštivanje mjera asepse, antibiotska profilaksa i kreiranje protokola za istu, uklanjanje nekrotičnog ili inficiranog tkiva na kraju rekonstrukcijskog postupka;
- 3) poslijeoperacijske: izolacija bolesnika s MRSA infekcijom ili kolonizacijom od ostalih bolesnika, smanjenje boravka u JIL-u, korištenje antibakterijskih obloga

na kirurškoj rani, promptno liječenje svake infekcije rane u suradnji s mikrobiologom, ekscizija nekrotičnog i inficiranog tkiva te amputacija, ako je potrebna.

Korištenje sintetske prenosnice identificirano je kao čimbenik rizika za razvoj MRSA infekcije, ali i za povećanu učestalost amputacija i smrtnih ishoda u bolesnika kod kojih se razvija infekcija nakon revaskularizacijskog zahvata (Tablica 10). Podatak o korištenju sintetskih prenosnica u vaskularnim zahvatima, kao čimbeniku rizika za razvoj infekcije MRSA-om, podupiru i rezultati drugih istraživanja (Chambers 2005).

Smrtni ishod, kao posljedica infekcije vaskularne proteze dogodio se u 10 (8,48%) bolesnika. Podatke o većoj vjerojatnosti smrtnog ishoda nakon rekonstrukcije sintetskim graftovima podupiru istraživanja Bunta i Haynesa (Bunt & Haynes 1984) te Szilagyija i suradnika (Szilagyi et al. 1972). Prema podacima Szilagyija i suradnika, mortalitet nakon rekonstrukcije sintetskim graftovima u ileo-femoro-poplitealnom području iznosi 7%, dok je ukupni mortalitet, kao posljedica infekcije sintetskih graftova u svim područjima, znatno veći te iznosi 37,5% (Szilagyi et al. 1972). Navedena se razlika može protumačiti težim stanjem te izrazito visokom stopom smrtnosti nakon infekcija aortalnih rekonstrukcija (između 40 i 75%). Iz njihovih se podataka također može vidjeti da su najteže infekcije (stupanj 3 po Szilagyiju) u 90,1% slučajeva nastale nakon rekonstrukcije sintetskim vaskularnim protezama (Szilagyi et al. 1972), što je u skladu i s rezultatima ovog istraživanja. Način kirurškog liječenja kao čimbenik rizika za povećanu smrtnost može se objasniti činjenicom da teže infekcije zahtijevaju i kompliciranije kirurške postupke.

U ovom je istraživanju amputacija bila učinjena u 12 (10,17%) bolesnika s infekcijom nakon angiokirurške revaskularizacije. Prema podacima Szilagyija i suradnika, amputacija se učini u 22,5% bolesnika koji razviju infekciju vaskularne proteze (Szilagyi et al. 1972). Oni su također potvrdili tvrdnje o sintetskim prenosnicama kao čimbeniku rizika za amputacije u bolesnika s infekcijom vaskularne proteze. Zbog težine infekcije, amputacije su češće kod infekcija 2 i 3 po Szilagyiju, a težina samog stanja uzrokuje i dužu hospitalizaciju kod tih bolesnika.

**TABLICA 10. ČIMBENICI POVEZANI S MRSA INFEKCIJOM, AMPUTACIJOM I SMRTNIM ISHODOM U BOLESNIKA S INFEKCIJOM NAKON REVASKULARIZACIJSKOG ZAHVATA U OVOM ISTRAŽIVANJU**

|                                                    | MRSA infekcija | Amputacija | Smrti ishod |
|----------------------------------------------------|----------------|------------|-------------|
| DOB >64 GOD.                                       |                |            |             |
| HIPERTENZIJA                                       |                |            |             |
| DIJABETES                                          |                |            |             |
| KORONARNA BOLEST                                   |                |            |             |
| PUŠENJE                                            |                |            |             |
| GANGRENA/TROFIČKI ULKUS                            |                |            |             |
| INFRAINGVINALNA<br>SINTETSKA PREMOŠNICA            |                |            |             |
| NAJVIŠA VRIJEDNOST<br>LEUKOCITA NAKON<br>OPERACIJE |                |            |             |
| TRAJANJE HOSPITALIZACIJE                           |                |            |             |
| TEŽINA INFEKCIJE PO<br>SZILAGYIJU                  |                |            |             |
| NAČIN KIRURŠKOG<br>LIJEČENJA                       |                |            |             |

Stoga se, uz uobičajene mjere asepse i profilaktičku primjenu vankomicina, na odjelima na kojima je MRSA učestali uzročnik infekcija, preporučuje korištenje autolognih venskih proteza, svaki put kad je njihova uporaba moguća. U novije vrijeme, primjenjuju se i heterologne vaskularne proteze. U lipnju 2011. godine otvorena je prva banka kardiovaskularnog tkiva u Hrvatskoj u sastavu KBC-a Zagreb. U njoj se mogu pohranjivati srčani zalisci i krvne žile za presađivanje. Pohranjivanje tkiva jedan je od strateških pravaca u budućnosti medicine i znanosti, a ujedno i prvi korak prema tkivnom inženjerstvu, odnosno uzgoju kardiovaskularnih tkiva za koja se očekuje da će biti budućnost u liječenju kardiovaskularnih bolesti.

Danas se sve više nade polaže i u primjenu ekstracelularnog matriksa (ECM). ECM tehnologija se već koristi u kardijalnoj kirurgiji u Sjedinjenim Američkim Državama (Wyler von Ballmoos et al. 2013; Chalajour et al. 2012; Quarti et al. 2011).

Ekstracelularni matriks je prirodno prisutan „skelet“ koji okružuje stanice u gotovo svim tkivima. Ima dvije funkcije, prva je pasivna i očituje se kroz strukturnu potporu priležećim stanicama, po kojoj one migriraju u odgovoru na podražaje drugih stanica. Istraživanja su u zadnjem desetljeću pokazala da, osim pasivne, ECM ima i aktivnu ulogu koja se sastoji od regulacije stanične adhezije, diferencijacije, diobe i migracije. U kirurgiji se koristi ECM dobiven od submukoze stijenke tankog crijeva svinje. Ugradnjom na mjesto oštećenog tkiva, ECM tvori privremeni skelet koji, u interakciji s okolnim tkivom, omogućuje bolesnikovim vlastitim stanicama da se organiziraju i poprave oštećeno tkivo, remodelirajući se i ostavljajući za sobom organizirano i zdravo tkivo. Obzirom na to da se ECM zamjenjuje vlastitim tkivom pacijenta, za sobom ne ostavlja strani materijal, što predstavlja veliku prednost u odnosu na klasične graftove, budući da ta njegova osobina sa sobom nosi i manje poslijeoperacijskih komplikacija.

## 9. Zaključci

Rezultati ovog istraživanja naglasili su nekoliko mjera koje se mogu poduzeti u svrhu smanjenja incidencije infekcija nakon vaskularnih rekonstrukcijskih zahvata, te smanjenja broja najtežih posljedica infekcije - gubitka ekstremiteta i smrti. Prema Earnshawu (Earnshaw 2002), te se mjere mogu podijeliti na prijeoperacijske, operacijske i poslijeoperacijske. Prijeoperacijske mjere uključuju posebne mjere opreza kod bolesnika starijih od 65 godina te onih koji boluju od dijabetesa i hipertenzije. Kako bi ih se zaštitilo od kolonizacije bolničkim patogenima, trebalo bi što više skratiti prijeoperacijski boravak bolesnika u bolnici. Budući da se i pušenje pokazalo kao čimbenik rizika u ovoj studiji, poseban angažman je potreban i oko poticanja bolesnika na prestanak pušenja. Agresivna terapija dubokih infekcija grafta (stupanj 2 i 3 po Szilagyiju) bi mogla smanjiti broj amputacija i smrtnih ishoda. I na kraju, uz uobičajene mjere asepse i profilaktičku primjenu antibiotika, u rekonstrukcijskim zahvatima se preporučuje upotreba autolognih venskih i homolognih graftova, kad god je to moguće. Jedna od novih mogućnosti liječenja bolesti krvnih žila je upotreba ekstracelularnog matriksa (ECM), koji je također otporniji od sintetskih graftova na infekciju.

## 10. Zahvale

*Dužnost mi je, i je prije svega čast, zahvaliti se svima koji su mi pomogli u pripremi ovog rada. Na početku bih htjela zahvaliti mentoru, prof. dr. sc. Mladenu Petruniću, na omogućenom radu na Zavodu i pritom iskazanom povjerenju. Veliko hvala dugujem i dr. sc. Tomislavu Meštroviću na pomoći pri statističkoj obradi podataka te strpljenju i stručnoj pomoći u oblikovanju rada. I na kraju, htjela bih zahvaliti svojoj obitelji i dragim prijateljima na nesebičnoj potpori, strpljenju i razumijevanju pruženom tijekom pripreme ovog rada i cijelog mog studija.*

*Veliko Vam hvala svima, nadam se da sam opravdala Vaše povjerenje.*

*Željka.*

## 11. Literatura

1. Bandyk DF (1991) Vascular graft infections: epidemiology, microbiology, pathogenesis, and prevention. U: Bernhard VM, Towne JB Complications in vascular surgery. St. Louis: Quality medical publishing.
2. Bunt TJ, Haynes JL (1984) Synthetic vascular graft infection. The continuing headache. Am Surg 50(1):43-48.
3. Bunt TJ (2001) Vascular graft infections: an update. Cardiovasc Surg 9:225-233.
4. Bergamini TM, Towne JB, Bandyk DF, Seabrook GR, Schmitt DD (1991) Experience with in situ saphenous vein bypasses during 1989: determinant factors of long-term patency. J Vasc Surg 13:137-147.
5. Chalajour F, Barboza LA, Boni L (2012) Reconstruction of pulmonary artery in a newborn using a porcine small intestinal submucosal patch. Ann Thorac Surg 93(4):1311-1315.
6. Chalmers RT, Wolfe JH, Cheshire NJ, Stansby G, Nicolaides AN, Mansfield AO (1999) Improved management of infrainguinal bypass graft infection with MRSA. Br J surg 86(11): 1433-1436.
7. Chambers HF (2001) The changing epidemiology of Staphylococcus aureus? Emerg Infect Dis 7(2): 178-82.
8. Chambers ST (2005) Diagnosis and management of staphylococcal infections of vascular grafts and stents. Int Med J 35:72-78.
9. Chiesa R, Astoret D, Frigerio S, Garriboli L, Piccoloz G, Castellano R, Scalamogna M, Odero A, Pirrelli S, Biasia G, Mingazzinia P, Biglioli P, Polvanis G, Guarinos A, Agrfoglioo A, Toril A, Spina G (2002) Vascular prosthetic graft infection: epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. Acta chir belg 102: 238-247.
10. Crane SJ, Cheshire JWN, Upchurch RG Jr (2006) Complications in vascular surgery. U: Davies HA, Brophy MC Vascular surgery. London: Springer.
11. Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonoski S, Santini M, Betica-Radić LJ, Belina D, Dobrić I, Đapić T, Erdelez LJ, Gnjjidić Ž, Ivkić M, Perić M, Škrilin J, Tripković V (2010) ISKRA smjernice za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji - hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 132: 203-217.

12. Goldstone J, Moore WS (1974) Infection in vascular prostheses : clinical manifestations and surgical management. Am J Surg 128:225-233.
13. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L (1999) Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a Community teaching hospital: the Chaos continues. World J Surg 23:429-33.
14. Hall M, Frank E, Holmes G et al. (2009) The WEKA data mining software: an update. SIGKDD Explor Newsl 11(1):10–8.
15. Herscu G, Wilson SE (2009) Prosthetic infection: lessons from treatment of the infected vascular graft. Surg Clin North Am 89(2):391-401.
16. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 40: 135-136.
17. <http://www.cormatrix.com/ECMTechnologyOverview-5>. Dan pristupa: 9. travnja 2014.
18. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ (1999) The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. Infect Control Hosp Epidemiol 20:725-30.
19. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M, Ćorić T, Tomić B, Stevanović R, Jelavić M (2013) Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske.
20. Lisić M (2003) Stafilokokne bolesti. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb:Naklada Ljevak.
21. Murphy GJ, Pararajasingam R, Nasim A, Dennis MJ, Sayers RD (2001) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vascular surgical patients. Ann R Coll Surg Engl 83(3):158.-163.
22. Nasim A, Thompson MM, Naylor AR, Bell PRF, London NJM (2001) The impact of MRSA on vascular surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 22:211-214.
23. Naylor AR, Hayes PD, Darke S (2001) A prospective audit of complex wound and graft infections in Great Britain and Ireland: the emergence of MRSA. Eur J Vasc Endovasc Surg 21(4): 289.-294.

24. Nejašmić I, Toskić A (2013) Starenje stanovništva u Hrvatskoj - sadašnje stanje i perspektive. Hrv geog glas 75/1:89-110.
25. Quarti A, Nardone S, Colaneri M, Santoro G, Pozzi M (2011) Preliminary experience in the use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases. Interact Cardiovasc Thorac Surg 13(6):569-572.
26. Roll S, Müller-Nordhorn J, Keil T, Scholz H, Eidt D, Greiner W, Willich SN (2008) Dacron® vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery – systematic review and meta-analysis. BMC Surgery 8:22.
27. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A et al. (1999) The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. Emerging Infectious Diseases 5:9-17.
28. Rutherford RB (2005) Vascular surgery, 6th edition. Philadelphia: Saunders.
29. Sarkar R, Davies AH (2006) Lower limb ischemia. U: Davies HA, Brophy MC Vascular surgery. London: Springer.
30. Scriven JM, Silva P, Swann RA et al. (2003) The acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in vascular patients. Eur J Vasc Endovasc Surg 25(2):147-151.
31. Seeger JM (2000) Management of patients with prosthetic vascular graft infection. Am Surg 66(2):166–177.
32. Sieradzki K, Robert RB, Haber SW, Tomasz A (1999) Brief Report: The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med 340:517-523.
33. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al. (1999) Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 340:493-501.
34. Smyth ETM, Emmerson AM (2000) Surgical site infection surveillance. Jour of Hosp Inf 45:173-184.
35. Stanec Z, Rudman F (2007) Infekcija, upala i antibiotici. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I et al. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak.
36. Sugarman B (1982) In vitro adherence of bacteria to prosthetic grafts. Infection 10 :9-12.

37. Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Vrandecic MP (1972) Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 176(3): 321–333.
38. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V et al. (2013) Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2012. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.
39. Taylor MD, Napolitano LM (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in vascular surgery: increasing prevalence. *Surg Infect (Larchmt)* 5(2): 180-187.
40. Team RDC (2008) A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria. Available from: <http://www.R-project.org>
41. Thompson M (2006) An audit demonstrating a reduction in MRSA infection in a specialised vascular unit resulting from a change in infection control protocol. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31:609-615.
42. Tonković I (2007) Vaskularna kirurgija. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I et al. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak.
43. Wilson SE (2001) New alternatives in management of the infected vascular prosthesis. *Surg Infect* 2(2):171–177.
44. Wyler von Ballmoos M, Murtaza G, Gasparri M, Masroor S (2013) Reconstruction of the right atrium using an extracellular matrix patch in a patient with severe mediastinal aspergillosis. *Int J Surg Case Rep* 4(3):290-292.

## 12. Životopis

Rođena sam 18. travnja 1990. godine u Gospiću.

Osnovnu školu završila sam 2004. godine u Osnovnoj školi kralja Tomislava u Udbini. Nakon toga, svoje sam srednjoškolsko obrazovanje nastavila u 3. gimnaziji u Zagrebu, koju sam pohađala u razdoblju od 2004.-2008. godine. Tijekom osnovne i srednje škole aktivno sam trenirala karate i bila član školskog odbojkaškog tima, te sudjelovala na brojnim školskim i sportskim natjecanjima. Godine 2008. upisala sam studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, kojeg redovno pohađam.

Područje interesa iz medicine: kirurgija.

Kontakt podaci:

- e-mail: zeljka.godec.gs@gmail.com
- tel.broj: 099 794 7228