

Reduced valve replacement surgery and complication rate in Staphylococcus aureus endocarditis patients receiving acetyl-salicylic acid

Doç. Dr. Cevat Şekuri

Bu gözlemsel çalışmada The International Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort (ICE-PCS) çalışmasının veri tabanı kullanıldı. Çok değişkenli analiz ile SA-İE'li olgular, ASA kullanımına göre, yaş, diyabet, hemodiyaliz, kanser, pacemaker, ICD ve metisiline direnci gibi öngördürücü parametreler açısından karşılaştırıldı. Çok değişkenli analizde ASA kullanan hasta grubunda akut kapak replasman cerrahisinde (OR 0.53 [95%CI 0.35-0.97]; p<0.04), özellikle kapak yetmezliği, konjestif kap yetmezliği (KKY) ve perianüler abse nedeniyle cerrahiye verilen olgularda belirgin azalma saptandı (OR 0.46 [0.25-0.86];p<0.04). Daha önce ASA kullananlarda embolik olaylarda azalma gözlenmezken ASA'ye bağlı hemorajik inme artışı olmadı.

Staphylococcus aureus infektif endokarditi (SA-İE) %20 gibi çok yüksek mortaliteye sahip olup sıklığı giderek artmaktadır. Uzun süreli İV antibiyotik tedavi gerektiren SA-İE'te, özellikle akut kapak yetmezliğine bağlı KKY, perianüler abse ve tekrarlayan sistemik emboli gibi komplikasyonların varlığında, olgulara cerrahi müdahale yapılmaktadır. Bu ciddi hastalığın tedavisinde kesin yararı kanıtlanmış ek tedavi yaklaşımları henüz bildirilmemiştir. Bu hastalığın moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılması ile birlikte bu ağır tablodan korunmak için potansiyel yeni uygulamaların ortaya çıkması beklenmektedir. İn vitro koşullarda, IE patogenezinde önemli rolü olan stafilokokkal virulansı patojenlerinin, ASA ve metaboliti olan salisilik asit tarafından inhibe edilmesi ASA'nın SA-İE tedavisinde olumlu katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada SA-İE tanısı esnasında ASA kullanımının olası rolünü araştırmak için ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) veri tabanı kullanılmıştır. Çalışmamızda ASA kullanımının; major sistemik embolizasyon, inme, KKY, perianüler abse, akut kapak cerrahisi ve ölüm üzerindeki etkileri araştırıldı. Ayrıca, ASA'nın bu etkisinin SA'a spesifik olup olmadığını araştırmak amacıyla ASA kullanan ve streptokokkal İE'li olgularda karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya Haziran 2000 ile Ağustos 2005 tarihleri arasında 28 ülke ve 61 merkezden ICE araştırmacıları tarafından modifiye Duke kriterlerine göre İE tanısı alan toplam 2760 hasta dahil edildi.(10) Tüm katılan merkezler, insan araştırmaları etik kurallarını kabul ederek bu çalışmaya dahil edildi.

Bulgular

Gram pozitif mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonu olan 1721 İE'li hastanın ASA kullanımı ve diğer verileri ICE-PCS veri tabanından elde edilmiştir. Protez kapak ve kalp içi cihaza bağlı SA-İE dahil, sol veya sağ taraf SA-İE tanısı kesinleşen 670 olgunun tümü çalışmaya dahil edildi. Kalp içi cihazı olmayan sol taraf nativ kapak SA-İE'li 343 hasta ayrı bir grup olarak incelendi. Çalışmaya SA-İE tanısıyla alınan tüm olgulara bakıldığında, ASA kullanan 132 hastanın, daha yaşlı olması, diyabet, hemodiyalize bağlı, yan hastalığı ve kalp içi cihazı olanların sayısı ASA kullanmayanlara göre daha sık olduğu dikkat çekmekte idi. ASA kullananlarda warfarin kullanımı ve protez kapak daha az görülmekte idi. Sol kap nativ SA-İE tanısı alan ve ASA kullanan 59 olguda ise kullanmayanlara göre belirgin olarak daha yaşlı olup diyabet ve diyaliz olguların sayısı daha sık görülmekte de idi. Olguların tümüne bakıldığında ASA kullananlarda; yeni başlangıçlı, orta ve ileri kapak yetmezliği sıklığında azalma olduğu tespit edildi (OR 0.68, [0.46–1.02], p<0.05). Bununla birlikte ASA kullanımının tüm nedenlere bağlı inmelerde herhangi bir fark yaratmadığı ancak hemorajik inme ile ASA kullanımı arasında anlamlılık sınırına ulaşabilen negatif bir ilişkinin olduğu gözlemlendi (OR 0.43, [0.18-1.01], p=0.05). Buna karşılık, tek değişkenli analizde tüm embolik olaylarla ASA kullanımı arasında negatif bir ilişki olduğu (OR 0.65, [0.43-0.98], p=0.04), çok değişkenli analizde ise bu parametrede her hangi bir anlamlılık saptanmadı (OR 0.82,[0.53-1.29],p=0.4).

Bir yıllık takip sonuçlarında bildirilen tüm nedenlere bağlı mortalitenini ASA kullananlarda belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (ASA kullananlarda ölüm oranı 54/99, ASA kullanmayanlarda 171/406). Ayrıca, mortalitede görülen bu yükseklik ASA kullanan ve SA-İE nedeniyle kapak replasman cerrahisi uygulanan olgularda da gözlemlendi (Kapak cerrahisine giden ASA kullananlarda 9/36 ölüm, kullanmayanlarda 35/221 ölüm, OR 1.77, [0.70-4.37], p=0.2). Her iki gruptaki hastaların sonlanımları, metisiline karşı duyarlılık veya direnç durumundan etkilenmediği saptandı. Sol taraf nativ SA-İE geçiren olguların alt grup analizinde ASA kullanımı ile ölüm, inme ve embolik olaylarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastalarda, İE sonlanımları etkileyen ön gördürücülerin belirlenmesi için çok değişkenli analiz uygulandı. Tüm SA-İE'li olgulara çok değişkenli analiz uygulandığında ASA kullanımı daha düşük akut kapak cerrahisi için bir öngördürücü olduğu saptandı (OR 0.58 [%95 CI 0.35-0.97]; p<0.04). Çok değişkenli modelde, ASA kullanımı ile yaş, kanser, yan hastalıklar, kalp pili ve ICD gibi kalp içi cihazlar tek değişkenli öngördürücüler cerrahi riski ile belirgin birliktelik gösterdi. Aynı analiz modelinde, ASA kullanımının cerrahi endikasyon açısından kapak yetmezliği, perianüler abse ve KKY varlığı ile negatif birliktelik gösterdiği saptandı (OR 0.46 [0.25-0.86], p<0.02). Dolayısıyla İE tanısı esnasında son sayılan komplikasyonlara bağlı cerrahi uygulanan hastalarda ASA kullanımı daha düşük idi. Çok değişkenli modelde ASA kullanımı ile diğer tek değişkenli öngördürücülerle ilgili veriler tablo 2'de gösterilmiştir. Sol kalp nativ SA-İE' hastalara yapılan çok değişkenli analizde, ASA kullananlarda cerrahi ihtiyacının daha düşük bir eğilim gösterdiği saptandı (OR 0.46 [0.21-1.04]; p=0.06). Çalışmaya alınan tüm olgular ele alındığında cerrahi endikasyonun, kapak yetmezliği, perianüler abse ve KKY ile negatif birliktelik eğilimi gösterdiği ve bu eğilimin istatistiksel anlamlılığa yaklaştığı gözlemlendi (OR 0.27 [0.07-1.06]; p=0.06).

ASA tedavisi alan 100 hasta içeren ve protez kapak ve kalp içi cihazların varlığına bağlı endokardit geçiren 733

streptococcal IE'li olgu sonlanımlar bakımından karşılaştırıldı. Bu hasta grubunda ASA kullanımının sonlanımlarda ek yararlı bir etkisinin olmadığı, dolayısıyla da, SA-İE'li olgularda elde edilen gözlemlerle paralellik göstermediği tesbit edildi.

Tartışma

Jeografik olarak tüm dünyayı kapsayan ve 1999 yılında başlanan ICE-PCS'de prospektif olarak infektif endokardit geçiren olguların major klinik özellikleri incelendi. Modifiye Duke kriterine göre İE tanısı alan 5000'in üzerine hasta sayısına ulaşmış olup bu çalışmaya dahil edilen 2760 olguyu da içermektedir. Bu büyük ve son kohort İE geçiren olguların tanı, prognoz ve tedavileri hakkındaki durumu prospektif olarak araştırmayı mümkün kılmaktadır. Fowler ve arkadaşlarının yayınlanan yeni makalesine, ICE-PCS çalışmasında dünya genelinde İE'de SA en yaygın etken olmakla birlikte non-SA ile karşılaştırıldığında inme ve ölüm riski SA da daha fazla olduğu saptanmıştır. Uygun antibiyotik tedavisi ve modern ekokardiyografik ve kardiyak cerrahi tekniklerine rağmen SA-İE'in yüksek morbidite ve mortalite oranları, sonlanımların iyileştirilmesi için yeni tekniklere ilginin artmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada, ASA'nın SA-İE tedavisinde görülen olumlu etkisi, daha önce çok sayıda yapılan hayvan çalışmasında da görülmüştür. Aort kapak kateterizasyon yoluyla İE oluşturulan deneysel SA-İE hayvan çalışmalarında antibiyotik tedavisinden bağımsız özellikle önceden ASA verilenlerde mikrobiyolojik ve embolik sonlanımlarda iyileşme olduğu gözlenmiştir. Bu bulguyu destekleyici olarak, aort kapak kateterizasyon yoluyla İE oluşturulan deneysel SA tavşan çalışmalarında antibiyotik tedavisinden önce ASA veya salisilik asit verilenlerde in-vivo koşullarda mikroorganizmanın steril vejetasyona tutunma kapasitesini azaltmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan hayvan İE modellerinde de daha önce ASA veya salisilik asit verilenlerde mikrobiyolojik ve embolik sonlanımlarda iyileşme olduğu gözlenmiştir.

Çalışmadaki, endokardit alanı, protez kapak varlığı, kalp içi cihaz veya başka diğer risk faktörlerine bakıldığında İE tanısı esnasında tüm SA-İE'li olgularda ASA kullanımı cerrahi gerektiren vaka sayısını azaltmaktadır. Ek olarak, bu eğilimin sadece sınırdaki istatistiksel önemi ile birlikte, sol taraf nativ kapak SA-İE'li olgularda benzer sonuçlar dikkat çekmiştir. ASA tedavisi alan ve kapak cerrahisine giden olgularda görülen azalmanın son derece ilgi çekici olup, sol taraf İE'li olgularda son zamanlarda erken cerrahi uygulamalara olan eğilimin sonlanımları iyileştirebileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, ICE-PCS gözlemsel yarı-deneysel bir çalışma olup randomize aspirin kullanım çalışması değildir. Dolayısıyla bazı bilinen veya bilinmeyen kafa karıştırıcı parametreler aspirin kullanımı ile cerrahi vaka sayısı arasında gözlenen bu ilişkiyi gölgelemektedir. Morbidite ve benzeri durumlara göre karar verilecekse, ASA kullananlar daha yaşlı olup, morbidite, mortalite ve böbrek yetmezliğinin daha sık olduğu görülmektedir. Bu çalışma uygun koşullarda cerrahi gerekliliği hakkında objektif gözlemler sunmakla birlikte ASA kullanımının emboli, kapak yetmezliği ve hemorajik inme ile negatif korelasyonu olduğu ve aynı zamanda cerrahi sayısında görülen azalma ile hastalığın seyrini etkileyebildiğini göstermektedir. Çok-değişkenli analiz yapıldığında ASA kullanımı ve kardiyak cerrahi arasındaki ilişkinin analizinde yaş, diyabet ve yan hastalıklar gibi parametrelerin dahil olmasıyla daha kafa karıştırıcı durumlar ortaya çıkmaktadır. ASA kullanımı ile cerrahi vaka sayısı arasındaki negatif ilişki tablo 2'de gösterilmiştir. Ek olarak, bu çalışmada ASA kullananlarda göreceli mortalitenin cerrahiden etkilenmediği saptandı. Bu sonuç, cerrahi uygulanan hastaların daha iyi ve daha kötü prognoza sahip sadece ASA kullanan hasta grubundan seçilmiş olması düşüncesini olasılık dışı bıraktı. Trend analizi, ASA kullanımına göre yapılan alt grup karşılaştırmalardaki karışıklığı düzeltmekle birlikte, örnek sayısındaki azalmayla beraber sonucun istatistiksel önemini de azaltmaktadır. Sınırlamalara rağmen, elde edilen sonuçlar SA-İE patogeneziindeki ASA'nın olumlu etkilerinin olabileceği sonucu ileri klinik çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır.