

# Kết quả sớm và trung hạn (1 năm) của phẫu thuật viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van tự nhiên tại Viện Tim mạch Bệnh viện Bạch Mai

Đỗ Phương Anh<sup>1,\*</sup>, Phong Ngọc Hùng<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** khoảng 50% các bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) cần phẫu thuật, tuy nhiên tỷ lệ tử vong và các biến chứng còn cao trong cả giai đoạn ngay sau mổ cũng như thời gian theo dõi sau mổ.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Tìm hiểu tỷ lệ tử vong các biến chứng ở bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trong giai đoạn sớm (30 ngày đầu) và tới thời điểm 1 năm sau mổ.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 66 BN VNTMNK van tự nhiên được phẫu thuật tại Viện Tim mạch BV Bạch Mai, theo dõi đến thời điểm 1 năm sau mổ. Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu, cắt ngang mô tả kết hợp với theo dõi dọc.

**Kết quả:** Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày đầu là 9,1%, tỷ lệ tử vong thêm sau thời gian 1 năm là 1,7%, tỷ lệ tử vong cộng dồn đến thời điểm 1 năm sau mổ là 10,6%, tỷ lệ sống còn là 89,4%. VNTMNK tái phát 1,5%. Các biến chứng hay gặp nhất trong giai đoạn sớm sau mổ: suy thận (9,1%) và tràn dịch màng phổi (9,1%), viêm phổi (6,1%) tai biến mạch não (3%) và block nhĩ thất cấp 3 (1,5%). Theo dõi đến 1 năm có 33,3% BN phải tái nhập viện do các biến cố về tim mạch.

**Từ khóa:** viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, van tự nhiên, phẫu thuật, bệnh van tim

## SURGICAL MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS: AN ANALYSIS OF EARLY AND 1 YEAR RESULT IN NATIVE VALVE PATIENTS AT VIETNAM HEART INSTITUTE FROM 2018 TO 2019

### ABSTRACT

**Background:** about 50% of infective endocarditis patients require surgery, but mortality and complications rates are still high, both the immediate postoperative period and 1 year follow-up.

**Study:** To find out the early (first 30 days) and up to 1 year mortality and complication rates in native valve infective endocarditis patients after surgery.

**Subjects and methods:** 66 native valve infective endocarditis patients were operated at the Vietnam Heart Institute- Bach Mai Hospital, followed up to 1 year after surgery.

**Methods:** longitudinal follow-up retrospective, cross-sectional observational study.

**Results:** The mortality rate in the first 30 days was 9.1%, the additional mortality rate after

<sup>1</sup>Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, quận Đống Đa, Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm y tế huyện Thường Tín, Thôn An Duyên, huyện Thường Tín, Hà Nội

\*Tác giả liên hệ: Đỗ Phương Anh

Email: dophuonganh2008@gmail.com - Tel: 0913022777

Ngày gửi bài: 11/07/2023

Ngày gửi phản biện: 07/08/2023

Ngày chấp nhận đăng: 28/08/2023

1 year was 1.7%, the cumulative mortality rate up to 1 year after surgery was 10.6. %, the survival rate was 89.4%. IE recurrence rate was 1.5%. The most common complications in the early postoperative period: renal failure (9.1%) and pleural effusion (9.1%), pneumonia (6.1%) cerebrovascular accident (3%) and

atrioventricular block (1.5%). Follow- up to 1 year, 33.3% of patients had to be re-hospitalized due to cardiovascular events.

**Keywords:** *infective endocarditis, native valve endocarditis, surgery, valvular heart disease.*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) là một bệnh lý nhiễm trùng trên lớp nội mạc của tim do tác nhân gây bệnh chủ yếu là vi khuẩn hoặc vi nấm. Biểu hiện đại thể thường gặp là những tổn thương loét, sùi ở các van tim, có thể là viêm nội tâm mạc van tự nhiên (NVE), viêm nội tâm mạc van nhân tạo (PVE) hoặc nhiễm trùng trên một thiết bị cấy ghép khác. Liệu pháp kháng sinh là điều trị nền tảng của VNTMNK nói chung, tuy nhiên trong khá nhiều trường hợp cần chỉ định phẫu thuật như là một phương pháp điều trị khi có các biến chứng gây tổn thương nặng đến các van tim, suy tim, nhiễm khuẩn không kiểm soát được, nguy cơ thuyên tắc mạch. Nhìn chung tỷ lệ phải chỉ định phẫu thuật chiếm khoảng 50% các bệnh nhân VNTMNK. Là một quốc gia đang phát triển, với tỷ lệ bệnh van tim hậu thấp còn cao, điều kiện vệ sinh và chăm sóc sức khỏe tim mạch còn hạn chế, từ đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học, chỉ định phẫu thuật và kết quả phẫu thuật của bệnh nhân Việt Nam chắc chắn có những khác biệt so với thế giới. Hơn nữa, việc

theo dõi diễn biến lâu dài sau phẫu thuật còn chưa được quan tâm nhiều. Với mong muốn tìm hiểu và đưa ra những tổng kết ban đầu chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả sớm và trung hạn của phẫu thuật VNTMNK trên van tự nhiên tại Viện Tim mạch quốc gia.

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện theo mô hình hồi cứu cắt ngang mô tả kết hợp với theo dõi dọc. Tất cả các bệnh nhân đã phẫu thuật điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van tự nhiên tại Viện tim mạch quốc gia Việt Nam từ tháng 7 năm 2018 đến tháng 7 năm 2019 đều được lấy vào nghiên cứu, các BN được theo dõi lấy số liệu đến thời điểm 1 năm sau ra viện vào tháng 7/2020. Chọn mẫu thuận tiện, các bệnh nhân được lấy theo trình tự thời gian trong sổ phẫu thuật đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

### *Các bước nghiên cứu*

- Hồi cứu danh sách bệnh nhân VNTMNK đã phẫu thuật tại phòng C8 Viện Tim mạch Bệnh viện Bạch Mai, thu thập thông tin trong hồ sơ bệnh án.

- Thu thập thông tin theo bệnh án mẫu: đặc

điểm chung, trước mổ, trong mổ và trong thời gian nằm viện. Đánh giá kết quả phẫu thuật sớm trong thời gian nằm viện trong vòng 30 ngày đầu: các biến chứng sớm sau mổ, thời gian nằm hồi sức, tỷ lệ tử vong sớm.

- Đánh giá lại các thông số sau một năm phẫu thuật: tỷ lệ sống còn, tần suất tái nhập viện, tình trạng suy tim, các biến cố trong 1 năm sau

mổ. Các thông số CLS: siêu âm tim, điện tim, xét nghiệm bằng cách hồi cứu các số liệu qua các lần thăm khám và gọi điện thoại phỏng vấn.

Phân tích số liệu Sử dụng phần mềm SPSS 22.0

Các số liệu được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm, được so sánh với phép kiểm c2 Pearson hoặc phép kiểm chính xác Fisher.

### 3. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

	N	$\bar{X} \pm SD$	min	max
Chung	66	48,2 ±14,3	16	72
Nam	41	47 ± 13	25	68
Nữ	25	51 ± 16	16	72

**Bảng 2. Các biến chứng sớm của phẫu thuật VNTMNK trên van tự nhiên**

Biến chứng (n=66)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhiễm trùng xương ức	1	1,5
Phẫu thuật lại	2	3,0
Hở cạnh chân van	4	6,1
Viêm nội tâm mạc tái phát sớm	1	1,5
Suy thận sau phẫu thuật/lọc máu nhân tạo	7	10,6
Tràn dịch màng phổi phải dẫn lưu	6	9,1
Tai biến MMN sau phẫu thuật	2	3,0
Viêm phổi sau phẫu thuật	4	6,1
Rối loạn nhịp nặng phải đặt máy tạo nhịp	1	1,5

**Bảng 3. Các biến chứng trong vòng 1 năm sau phẫu thuật viêm nội tâm mạc**

Biến chứng (n=60)		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tử vong		1	1,7
Sống	Xuất huyết tiêu hóa	1	1,7
	Quá liều chống đông phải nhập viện	5	8,3
	Tái nhập viện do các biến cố tim mạch	20	33,3
	Biến cố liên quan đến van	0	0
	Tai biến mạch máu não	0	0
	VNTMNK tái phát	0	0

**Bảng 4. Tỷ lệ tử vong, sống còn sau phẫu thuật**

Chỉ số	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tử vong nội viện	6	9,1%
Tử vong trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật	6	9,1%
Tử vong trong vòng 1 năm sau phẫu thuật	7	10,6
Tỷ lệ sống còn sau 1 năm	59	89,4

#### 4. BÀN LUẬN

##### *Tử vong sớm trong thời gian nằm viện*

Có 6 tình trạng nặng xin về trong số 66 bệnh nhân phẫu thuật, chiếm 9,1%. Trong số này có 5 BN sau phẫu thuật cấp cứu và 1 BN sau phẫu thuật theo chương trình. Các BN xin về hầu hết đều là những bệnh nhân chịu các phẫu thuật phức tạp:

- 1 BN sùi lớn van ĐMC và van hai lá phải mổ cấp cứu thay van ĐMC sinh học, sửa van hai lá. Sau mổ 13 ngày xuất hiện xuất huyết não diện rộng hội chẩn phẫu thuật thần kinh tiên lượng tử vong cao giải thích gia đình xin cho bệnh nhân

về. Xét nghiệm hàng ngày không thấy quá liều chống đông.

- 1 BN Áp xe gốc ĐMC phải mổ cấp cứu thay van ĐMC cơ học, tạo hình gốc ĐMC, sửa van hai lá. Sau 2 tháng còn sót đã phẫu thuật Viêm mũi xoang mạn tính. Sau 3 tháng không kiểm soát được nhiễm khuẩn xuất hiện bong van ĐMC nhân tạo do VNTMNK, BAV III đã mổ chuyển vị gốc ĐMC, thay van ĐMC cơ học, đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn. Sau 4 tháng phẫu thuật nhiễm trùng xương ức. Cuối cùng phẫu thuật lần 5 sau lần 1 5 tháng do VNTMNK tái phát gây áp xe đường ra thất trái phẫu thuật nối ống chủ thất. Gia đình xin về ngay sau mổ do tổn thương tim nặng. Đáng chú ý là BN này kết quả

cấy máu, cấy mảnh sùi nhiều lần đều không tìm được vi khuẩn.

- 1 BN phẫu thuật lấy sùi, thay van động mạch chủ van hai lá sinh học, vá thành động mạch chủ vì áp xe thành sau ĐMC- Sùi lớn van ĐMC và van hai lá- Tắc động mạch chày trước P. Sau mổ suy tim nặng thở máy kéo dài sau đó tử vong vì suy tim nặng suy đa tạng.

- 1 BN Sùi van ĐMC- Áp xe vòng van ĐMC- HoHL- HoC nhiều phẫu thuật cấp cứu sau khi phải đặt nội khí quản. Sau phẫu thuật thay van ĐMC sinh học van hai lá sinh học, dựng lại gốc động mạch chủ, xin về ngay sau mổ vì suy tim nặng không đáp ứng vận mạch liều cao.

Theo ESC 2015 tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của bệnh nhân VNTMNK thay đổi từ 15% đến 30%, tác giả Dodge A đưa ra kết quả với 3,1% tử vong sau phẫu thuật, 15,1% tử vong muộn. Nghiên cứu lâm sàng, nguyên nhân và kết cục VNTMNK trên 2781 bệnh nhân năm 2009 Murdoch đưa ra kết quả tỷ lệ tử vong khi nhập viện vẫn cao (17,7%). [1,2]

Sau thời gian ra viện trong năm đầu tiên có thêm 1 bệnh nhân tử vong do đột cấp của suy tim không hồi phục, bệnh nhân này có tiền sử suy tim nặng sau mổ và đã phải tái nhập viện điều trị nhiều lần trước đó. Bệnh nhân có được thăm khám và tuân thủ thuốc điều trị tốt tuy nhiên do hậu quả của suy tim nặng nề không hồi phục nên tiên lượng không được cải thiện.

Tai biến thần kinh khá thường gặp trong phẫu thuật tim hở, làm tăng tỷ lệ tử vong, tăng chi phí điều trị, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống sau mổ. Tỷ lệ bệnh nhân bị đột quy thay đổi 1,5 -

5,2% theo các nghiên cứu, nhồi máu não gặp nhiều hơn thể xuất huyết. Tỷ lệ khác nhau giữa các nghiên cứu do nhiều yếu tố: đối tượng bệnh nhân phẫu thuật, định nghĩa thương tổn, sự chú ý phát hiện triệu chứng trên lâm sàng. Trong một nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh chụp cộng hưởng từ não các bệnh nhân sau mổ tim hở phát hiện 45% bệnh nhân có tổn thương nhồi máu não mới không phát hiện được trên lâm sàng.

Các nguyên nhân: tắc mạch não bởi các mảnh dị vật, bọt khí, tưới máu não không đủ trong mổ, rung nhĩ, phù não (do thông khí, do phản ứng viêm hậu quả của tuần hoàn ngoài cơ thể) ... Theo Hogue, 30-50% bệnh nhân đột quy do các mảnh xơ vữa từ thành động mạch chủ. Các rối loạn về nhận thức thường do tắc vi mạch bởi các bọt khí hoặc các mảnh dị vật rất nhỏ. Mảnh xơ vữa từ thành động mạch chủ bong ra trong quá trình mổ bởi các thao tác phẫu thuật: đặt ống động mạch vào động mạch chủ lên, cặp động mạch chủ, tạo lỗ bên thành động mạch chủ làm miệng nối. Nhiều biện pháp được đưa ra trong mổ nhằm giảm thiểu nguy cơ bong mảng xơ vữa động mạch chủ: sử dụng siêu âm Doppler đánh giá tình trạng thành mạch để chọn vị trí đặt ống động mạch, sử dụng loại cặp động mạch chủ có má cặp ít chấn thương, sử dụng toàn cầu nối động mạch có cuống để tránh phải làm miệng nối lên động mạch chủ, làm các cầu nối liên tiếp hoặc chữ Y hạn chế số miệng nối vào động mạch chủ lên... Ngoài các mảnh xơ vữa, các bọt khí, một yếu tố nữa được cho là nguyên nhân gây tắc mạch, đặc biệt với các biến chứng loại 2 là các mảnh tổ chức trong khoang màng ngoài tim được hút về THNCT, phần lớn là các hạt mỡ có kích thước nhỏ... Hệ thống

phin lọc động mạch trong THNCT không đủ khả năng lọc sạch toàn bộ các hạt mỡ nhỏ. Chính vì vậy trong thực hành lâm sàng nhiều cơ sở sử dụng hệ thống truyền máu hoàn hồi để tránh việc hút nhiều mảnh tổ chức ngoại lai vào vòng tuần hoàn. Một yếu tố nữa phải tính đến trong việc ngăn ngừa và giảm thiểu các biến chứng thần kinh là phát hiện và điều trị các bệnh lý mạch cảnh trước mổ. [3]

Chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân tai biến xuất huyết não, không có trường hợp nào nhồi máu não. Bệnh nhân xuất huyết não vào ngày thứ 13 sau mổ, trước đó được theo dõi sát INR không thấy quá liều chống đông trên xét nghiệm. Bệnh nhân sau đó diễn biến nặng gia đình xin về sau 3 ngày.

### **Suy thận cấp sau mổ**

Kết quả nghiên cứu: sau mổ có 6 (9%) bệnh nhân trong nghiên cứu trong tình trạng suy thận cấp, trong đó 1 bệnh nhân suy thận cấp nặng phải chạy thận nhân tạo (1,5%). Cùng với các tai biến về thần kinh, suy thận cấp sau mổ là biến chứng khá thường gặp. Theo ACC/AHA 2004, trong một nghiên cứu với 2222 bệnh nhân sau phẫu thuật tim, tỷ lệ suy thận cấp sau mổ 7,7%; trong đó 18% số bệnh nhân này cần phải lọc máu [4-6]. Thận rất nhạy cảm với những thay đổi lưu lượng dòng máu và sức cản thành mạch, những yếu tố này bị ảnh hưởng nhiều trong mổ, cộng thêm vào đó là phản ứng viêm, nguy cơ tan máu khi phẫu thuật với THNCT. Các yếu tố được cho là có nguy cơ với tình trạng suy thận cấp sau mổ: nữ giới, cao tuổi, bệnh tiểu đường, bệnh mạch máu ngoại vi, suy tim, sốc tim, tình trạng suy thận trước mổ, thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể và cấp động mạch chủ kéo

dài, kiểm soát huyết động không tốt trong mổ [5-7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi biến chứng hay gặp nhất trong tháng đầu là suy thận cấp sau mổ vì vậy cần có kế hoạch bảo vệ thận trong quá trình tuần hoàn ngoài cơ thể và tiến hành lọc máu sớm nếu cần thiết để quá trình hồi sức được hiệu quả hơn.

### **Nhiễm trùng xương ức**

Nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp bị viêm xương ức phải mổ lại trong nghiên cứu (1,5%), với dấu hiệu đau nhiều vết mổ, vết mổ sưng nóng đỏ không liền đã được phẫu thuật nạo xương viêm, lấy bỏ tổ chức bẩn, rửa dung dịch betadin gia cố bản xương bằng chì thép và đặt dẫn lưu. Biến chứng viêm xương ức trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của các tác giả khác trong nước như tác giả Đoàn Văn Phụng là 5,9%.

Biến chứng viêm xương ức không chỉ làm gia tăng nguy cơ tử vong bệnh viện, kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị mà còn ảnh hưởng đến kết quả lâu dài sau khi xuất viện. Nghiên cứu của Risnes và cộng sự tỷ lệ sống sau 10 năm của nhóm viêm xương ức  $49,5 \pm 5,0\%$ , so với nhóm không viêm xương  $71,0 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,01$ ). Bệnh nhân viêm xương ức có nguy cơ di chứng viêm màng ngoài tim co thắt làm giảm độ dày thất trái, giảm thể tích tâm thu và cung lượng tim là một trong những yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ tử vong xa [8-11].

## **5. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 66 bệnh án BN được phẫu thuật VNTMNC từ tháng 07/2018 đến tháng 07/2019 và theo dõi đến thời điểm 1 năm

sau phẫu thuật, chúng tôi có một số kết luận như sau:

- Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày đầu là 9,1 %, tỷ lệ tử vong sau thêm sau thời gian 1 năm là 1,7%, tỷ lệ tử vong cộng dồn đến thời điểm 1 năm sau mổ là 10,6%, tỷ lệ sống còn là 89,4%

- Viêm nội tâm mạc tái phát sớm và trung hạn ghi nhận tỉ lệ thấp trong nghiên cứu (1,5%).

- Các biến chứng hay gặp nhất trong giai đoạn sớm sau mổ trong thời gian nằm viện là suy thận (9,1% trong đó 1,5% phải chạy thận nhân tạo) và tràn dịch màng phổi phải dẫn lưu (9,1%), viêm phổi (6,1%) tai biến mạch não (3%) và block nhĩ thất cấp 3 phải đặt máy tạo nhịp (1,5%).

Trong thời gian theo dõi đến 1 năm có 33,3 % bệnh nhân phải tái nhập viện do các biến cố về tim mạch (suy tim, rối loạn nhịp) trong đó 8,3% bệnh nhân tái nhập viện vì quá liều thuốc chống đông cần điều chỉnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gösta B Pettersson, Syed T Hussain, et al. 2019 Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis, *Ann Cardiothorac Surg*, **8(6)**: 630–644. DOI: <https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.05>

2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*, **36**, 3075–3128. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>

3. Abdulhak AAB, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al.(2014) Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. *Glob Heart*. 2014;**9(1)**:131-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.002>

4. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al (2004), ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task, *Circulation* ;111(15):2014. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138790.14877.7D>

5. Pant S., Patel N.J., Deshmukh A. et al . (2015). Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*, **65(19)**, 2070-2076. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.518>

6. Fatima S., Dao B., Jameel A. et al . (2017). Epidemiology of Infective Endocarditis in Rural Upstate New York, 2011 - 2016. *J Clin Med Res*, **9(9)**, 754-758. DOI: <https://doi.org/10.14740%2Fjocmr3131w>

7. F. J. Baumgartner, J. C. Milliken, J. M. Robertson et al. (2007), "Clinical patterns of surgical endocarditis", *J Card Surg*, **22(1)**, tr. 32-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2007.00334.x>

8. D. J. Marks, C. Hyams, C. Y. Koo et al. (2015), "Clinical features, microbiology and surgical outcomes of infective endocarditis: a 13-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre", *QJM*,

- 108(3)**, tr. 219-29. DOI: indications, results and risk factors", *Eur J Cardiothorac Surg*, **9(6)**, tr. 330-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu188>  
[https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(05\)80192-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(05)80192-7)
9. P. Y. Pang, Y. K. Sin, C. H. Lim et al. (2015), "Surgical management of infective endocarditis: an analysis of early and late outcomes", *Eur J Cardiothorac Surg*, **47(5)**, tr. 826-32. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu281>
10. A. Dodge, M. Hurni, P. Ruchat et al. (1995), "Surgery in native valve endocarditis: 11. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al . (2009). Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*, 169(5), 463-473. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.603>.