

# Osobine bolesnika liječenih zbog infekcijskog endokarditisa u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 2012. do 2020.

---

**Vrdoljak, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:370524>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Vrdoljak**

**OSOBINE BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG INFEKCIJSKOG ENDOKARDITISA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2020.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Damir Fabijanić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Vrdoljak**

**OSOBINE BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG INFEKCIJSKOG ENDOKARDITISA U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2020.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Damir Fabijanić**

**Split, srpanj 2021.**

*„Neka prestanu riječi, a govore djela.“*

*Zahvaljujem se dragom mentoru, prof. dr. sc. Damiru Fabijaniću, na strpljivosti, stručnom vodstvu i uloženom vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala na svim stručnim savjetima i što ste mi svojim radom pružili primjer liječnice kakva želim biti.*

*Hvala gđi. Vesni Čapkun, dipl.ing. na srdačnoj pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Najveća hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom cijelog školovanja.*

*Hvala na vašoj vjeri u mene čija mi je snaga pokazala se trud uvijek isplati.*

*Posebno hvala mojoj sestri i mom bratu jer su se uvijek veselili svim mojim uspjesima, vi ste moja najveća motivacija i vjetar u leđa.*

*Hvala mom Mislavu na ljubavi i potpori. Hvala što me uvijek tjeraš da razmišljam izvan okvira.*

*Hvala mojoj Bruni i svim mojim dragim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane.*

*Hvala sestri Aniti čije su riječi uvijek u mojim mislima i djelima.*

# Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i podjela .....	2
1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici .....	2
1.3. Patofiziologija .....	3
1.3.1. Endotelna disfunkcija .....	3
1.3.2. Prijanjanje za endokard .....	3
1.3.3. Prisutnost patogena u krvi .....	4
1.3.4. Komplikacije .....	4
1.4. Mikrobiološke osobitosti .....	5
1.5. Klinička slika .....	7
1.6. Dijagnostički postupci .....	9
1.6.1. Laboratorijski nalazi .....	10
1.6.2. Mikrobiološka dijagnostika .....	11
1.6.3. Ehokardiografski nalaz .....	11
1.6.4. Ostale slikovne metode .....	14
1.6.5. Ostale dijagnostičke pretrage .....	15
1.7. Liječenje .....	15
1.7.1. Antimikrobna terapija .....	15
1.7.2. Kirurško liječenje .....	16
1.8. Prognoza .....	18
1.9. Profilaksa IE .....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	20
3. ISPITANICI I METODE .....	22
4. REZULTATI .....	25
4.1. Demografski i klinički pokazatelji .....	26
4.2. Dijagnostički postupci .....	27

4.2.1. Ehokardiografija.....	27
4.2.2. Lokalizacija infekcije .....	31
4.3. Mikrobiološki nalaz i antimikrobno liječenje .....	32
4.4. Dukeovi kriteriji .....	37
4.5. Ishodi liječenja .....	38
5. RASPRAVA.....	39
5.1. Ograničenja istraživanja.....	44
6. ZAKLJUČCI.....	45
7. LITERATURA.....	47
8. SAŽETAK.....	51
9. SUMMARY .....	53
10. ŽIVOTOPIS .....	55

## **POPIS KRATICA**

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminostransferaza

CRP – C – reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *Computerized Tomography*)

ELISA - enzimski povezani imunosorbentni test (engl. *Enzyme linked immunosorbent assay*)

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

GGT - gama – glutamiltransferaza

HACEK grupa - *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*

IE - infektivni endokarditis

MR – magnetska rezonanca

MSCT - višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. *multi-slice computed tomography*)

NYHA – od engl. *New York Heart Association*

PET/CT - pozitronska emisijska kompjutorizirana tomografija

RVK – reakcija vezanja komplementa

SPECT/CT - engl. *single photon emission computed tomography/computed tomography*

TEE - transezofagusna ehokardiografija

TTE - transtorakalna ehokardiografija

3D TEE - trodimenzionalna transezofagusna ehokardiografija





## 1.1. Definicija i podjela

Infekcijski endokarditis (IE) je infekcija endokarda srčanih struktura, endotela velikih torakalnih krvnih žila (aorta, plućne arterije) i intrakavitarnih/intravaskularnih *stranih tijela* (intravenski kateteri, elektrode elektrostimulatora), uzrokovana bakterijama ili gljivicama (1). Entitet je od iznimnog kliničkog značenja jer neliječen završava smrću tijekom nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci; bolnička smrtnost procjenjuje se na oko 20%, a 5-godišnja na oko 40% (2). Profilaktička primjena antibiotika u skupinama bolesnika s visokim rizikom može spriječiti nastanak IE, a pravodobno prepoznavanje simptoma infekcije rezultirati učinkovitijim liječenjem, sprječavanjem razvoja komplikacija te, u konačnici, smanjenjem smrtnosti (3).

Zbog složenosti klasifikacije IE predložene u smjernicama Europskog kardiološkog društva, u svakodnevnom se radu zbog jednostavnosti najčešće primjenjuje podjela IE na akutni i subakutni oblik te IE prirodnih i umjetnih zalistaka.

## 1.2. Epidemiologija i rizični čimbenici

Točna pojavnost IE nije poznata; procjenjuje se na 6-8 oboljelih na 100000 stanovnika a gotovo je dvostruko veća u muškaraca nego u žena (omjer muškarci: žene je 1,7:1) (1). Pojavnost je različita između pojedinih država kao i između njihovih regija. Najveća pojavnost IE je u Sjedinjenim Američkim Državama a najmanja u Danskoj (4). Posljednja dva desetljeća se pojavnost IE u zemljama industrijski razvijenog svijeta smanjuje dok se, istodobno, u zemljama s niskim prihodima poput zemalja Azije i Latinske Amerike bilježi njezin blagi porast (4).

Nastajanje IE je povezano s određenim stanjima i bolestima koje pogoduju ulasku uzročnika u krvotok i/ili njihovoj prijemčivosti za endokard. Ovi su se čimbenici rizika za nastajanje IE tijekom vremena mijenjali posljedično napretku zdravstvene njege i terapijskih postupaka. Tako se u većini razvijenih zemalja bilježi smanjenje učestalosti prirodnih srčanih bolesti i reumatske bolesti srčanih zalistaka koje su donedavno bile glavni čimbenici rizika za nastajanje IE (1,5-7). Istodobno, zbog poboljšanja zdravstvenih usluga koje prati povećanje broja kardiokirurških i invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, uporaba intravaskularnih (arterijskih i venskih) katetera i sve raširenije imunosupresivno liječenje vodeći čimbenici rizika za nastajanje IE postaju degenerativne bolesti srčanih zalistaka, umjetni zalistaci i ugrađeni kardiološki uređaji (4,7). Iz istog razloga, bolesnici koji obolijevaju od IE su sve starije životne dobi, opterećeni višestrukim pridruženim bolestima (4,7). Prema podacima iz medicinske literature, IE povezan s medicinskim (izvanbolničkim ili bolničkim) postupcima u ukupnom broju IE je zastupljen s oko 30% (8). Ipak, u zemljama Sjeverne Amerike i istočne

Europe jedan od zastupljenijih čimbenika rizika za nastajanje IE i dalje je intravenska primjena opojnih sredstava (4,9).

Promjena čimbenika koji pogoduju nastajanju IE tumačenje je promjena spektra uzročnika IE. U povećanju je udio IE uzrokovanih zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*), koagulaza negativnim stafilokokom, enterokokima, gram negativnim bakterijama i gljivicama dok se pojavnost IE uzrokovano *Streptococcus viridans* (karakterističan uzročnik IE u bolesnika s reumatskim srčanim bolestima) značajno smanjuje (4,6,10).

### **1.3. Patofiziologija**

Temeljni etiopatogenetski čimbenici koji pridonose nastajanju IE su prisutnost uzročnika (bakterija, gljivica) u krvi i njihovo prijanjanje za endokard (1). Ipak, za nastajanje IE neophodno je sudjelovanje više patogenih mehanizama (4).

#### **1.3.1. Endotelna disfunkcija**

Temeljne pretpostavke za nastajanje IE su prethodno oštećenje endotela (najčešće je posljedica reumatskih ili degenerativnih promjena srčanih zalistaka) i/ili prisutnosti *stranih tijela* poput proteza zalistaka i endovaskularnih uređaja, primjerice intravenskih katetera ili elektroda privremenog ili trajnog elektrostimulatora srca (4). Navedeni čimbenici su povezani s nizom patofizioloških mehanizama koji predisponiraju nastajanje IE, od početne lokalizirane mehaničke ozljede intime krvne žile do trajne sveobuhvatne aktivacije endotela (11). Početna mehanička ozljeda žilne stijenke nastaje uslijed promjene protoka krvi iz lamelnog u turbulentni, dok sveobuhvatna aktivacija endotela nastaje zbog pretjerane aktivnosti vazoaktivnih tvari koje on otpušta (4,12). Oštećeni endokard predstavlja podlogu za daljnje procese u razvoju i napredovanju infekcije. U nastajanju infekcije osim oštećenja endotela značajnu ulogu ima i patogenost uzročnika infekcije. Naime, izrazito patogeni uzročnici poput zlatnog stafilokoka mogu uzrokovati IE i na prethodno minimalno oštećenim (naoko zdravim) zalicima (13).

#### **1.3.2. Prijanjanje za endokard**

Drugi korak u nastajanju IE je stvaranje karakterističnih sterilnih vegetacija koje čine nakupine trombocita i naslage fibrina na područjima oštećenog endotela zalistaka ili krvnih žila (*nebakterijski trombotski endokarditis*) (4). Sterilne vegetacije nebakterijskog trombotskog endokarditisa predstavljaju okružje pogodno za naseljavanje i razmnožavanje bakterija. Naseljavanje patogena je treći, zadnji korak u procesu nastajanja IE (14). Nakon naseljavanja, patogeni mikroorganizmi postupno prodiru u endokard i ostale strukture srca. Bakterije se organiziraju i čine biofilm ugrađen u fibrin i trombocite. Tako nastaje tipično obilježje IE –

vegetacija čije morfološke osobitosti (veličina, oblik, mobilnost, lokalizacija) uz patogenost uzročnika i kliničke osobine bolesnika (napose dob i pridružene bolesti) predstavljaju temeljne pretkazatelje ishoda bolesnika s IE. (1,15).

Zahvaćanje pojedinih zalistaka ovisi o vjerojatnosti oštećenja njihovog endokarda (16). Najveći stupanj *udarnog stresa* događa se na zaliscima izloženima većim tlakovima pa je IE značajno češći na zaliscima *lijeve strane srca* (najčešće je zahvaćen mitralni, potom aortalni zalistak) (7,16). Od umjetnih zalistaka najčešće je zahvaćen aortalni mehanički zalistak, a potom mitralni mehanički (7). Desnostrani IE češći je u intravenskih ovisnika pri čemu je infekcija u pravilu lokalizirana na trikuspidnom zalisku (16).

### **1.3.3. Prisutnost patogena u krvi**

Patogeni dospijevaju u krv različitim mehanizmima koji mogu biti vezani uz samog bolesnika (širenje uzročnika iz primarnog žarišta infekcije, intravenska primjena droga ili lijekova) ili su posljedica različitih dijagnostičkih i terapijskih postupaka (kirurški zahvati, invazivne dijagnostičke metode). Bakterijemija se češće viđa u imunokompromitiranih pojedinaca zbog oslabljenih obrambenih imunoloških mehanizama (1).

Sve bakterije nemaju jednaku sposobnost naseljavanja prethodno opisanih sterilnih vegetacija *nebakterijskog trombotskog endokarditisa*. Gram pozitivne bakterije, preciznije neke vrste streptokoka i zlatni stafilokoki, imaju na svojoj površini adhezine koji prepoznaju ligande na upaljenom endotelu i pospješuju njihovo vezivanje (4). Zbog toga je vjerojatnost IE tijekom bakterijemije uzrokovane ovim patogenima izrazito visoka, napose uz predispozicije poput prethodno oštećenih zalistaka, umjetnih zalistaka ili u slučaju oslabljenog imunološkog odgovora (4).

### **1.3.4. Komplikacije**

Nastala vegetacija odgovorna je za različite komplikacije koje mogu nastati u sklopu IE (1,4). Naseljavanjem bakterija vegetacija nastavlja rasti; istodobno ona je uzrok trajne bakterijemije koja može rezultirati udaljenim septičkim metastazama, sepsom i septičkim šokom (4).

Ovakav je slijed češći u bolesnika u kojih je IE uzrokovan zlatnim stafilokokom i beta hemolitičkim streptokokom (4,17). Njihovi egzotoksini se mogu ponašati kao superantigeni koji potiču pretjeranu aktivaciju imunološkog sustava (4). Izravnim širenjem infekcije na zaliske i okolne strukture nastaje njihova destrukcija pa su akutnoj fazi bolesti češće rupturiranje zaliska i/ili tetivnih struna a u kroničnoj fazi fibroza i kalcifikacija s posljedičnom stenozom ili

regurgitacijom (1). Na mjestu ozljede mogu nastati i apscesi, osobito česti u bolesnika s IE umjetnih zalistaka (14). Konačno, vegetacije veće od 10 mm povezuju se s nastankom septičkih embolija prilikom kojih otkinuti dijelovi vegetacija (septički embolusi) hematogenim rasapom dopijevaju u udaljene organe i tkiva (18). Tako nastaju apscedirajuće upale, najčešće apscedirajući meningoencefalitis i/ili pneumonija (3,18).

#### 1.4. Mikrobiološke osobitosti

Iako veliki broj uzročnika može uzrokovati IE tek je nekoliko mikroorganizama odgovorno za većinu infekcija (14). Prema njihovoj sklonosti vezivanja za pojedine srčane strukture možemo ih podijeliti u skupine uzročnika karakterističnih za IE prirodnih zalistaka, umjetnih zalistaka i intrakavitarnih uređaja (elektrode, kateteri) (18). Posebna skupina uzročnika povezana je s IE u intravenskih ovisnika (16).

Najčešći uzročnici IE prirodnih zalistaka su prikazani Tablici 1. Najčešće su gram pozitivne bakterije: stafilokoki (zlatni i koagulaza negativni), streptokoki (*mitis*, *bovis*, *sanguis*) i enterokoki (4,18,19).

**Tablica 1.** Uzročnici infekcijskog endokarditisa prirodnih zalistaka

uzročni mikroorganizmi	% slučajeva
Streptococcus viridans	60
Streptococcus bovis	15
Enterococcus	25
Staphylococcus aureus	25
Staphylococcus epidermidis	3
gljivice	1
Pseudomonas	2
druge gram negativne bakterije	3
ostali uzročnici	1

Zlatni stafilokok je sukladno promjeni profila bolesnika danas najčešće izolirani patogen (4,18,19). Vezuje se uz nastanak akutnog IE prirodnih i umjetnih zalistaka, IE koji nastaje na intrakavitarnim/intravaskularnim uređajima te IE u intravenskih ovisnika (1,16,18).

Vrsta uzročnika IE umjetnih zalistaka ovisi o vremenu nastanka (Tablica 2). Rani IE umjetnih zalistaka (do 2 mjeseca, šire poimanje do 12 mjeseci od kirurškog zahvata) najčešće uzrokuju *nozokomijalni* patogeni: zlatni stafilokok (koagulaza pozitivni ili negativni sojevi), dok kasni IE umjetnih zalistaka češće uzrokuju patogeni oralne i kožne flore, najčešće *Streptococcus viridans* (16).

**Tablica 2.** Uzročnici infektivnog endokarditisa umjetnih zalistaka

<b>rani</b> <b>(&lt;60 dana nakon operacije)</b>	<b>% slučajeva</b>	<b>kasni</b> <b>(&gt;60 dana nakon operacije)</b>	<b>% slučajeva</b>
Staphylococcus epidermidis	33	Streptococcus	30
gram negativne bakterije	19	Staphylococcus epidermidis	26
Staphylococcus aureus	17	Staphylococcus aureus	12
difteroidi	10	gram negativne bakterije	12
Candida albicans	8	Enterococcus	6
Streptococcus	7	difteroidi	4
Enterococcus	2	Candida albicans	3
Aspergillus	1		

Subakutni bakterijski endokarditis najčešće nastaje na patološki izmijenjenim srčanim zaliscima i uzrokuju ga *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* (1). Među streptokokima ističu se alfa-hemolitički streptokoki koji se kao slabo virulentni ubikvitarni mikroorganizmi nalaze dijelom normalne orofaringealne i gastrointestinalne flore a IE mogu uzrokovati uz kardiološku predispoziciju tijekom bakterijemije uzrokovane stomatološkim i gastroenterološkim zahvatima (4).

Gljivični endokarditis predstavlja <2% slučajeva IE. U pravilu nastaje u imunokompromitiranih bolesnika a najčešći uzročnici su gljivice iz roda kandida, aspergillus i histoplazma (1).

Značajno rjeđe, u 2-5% slučajeva, IE uzrokuju gram-negativni mikroorganizmi iz HACEK skupine (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*). Mikroorganizmi iz ove skupine su česti uzročnici IE u intravenskih ovisnika (1).

Poseban klinički entitet je *mikrobiološki negativan endokarditis* (20). U ovom se slučaju iz kulture krvi (hemokulture) ne može izolirati uzročnik. Mikrobiološki negativan IE nalazi se u 10%-20% ukupnog broja slučajeva, napose u bolesnika u kojih je prije uzimanja uzoraka krvi za mikrobiološku obradu primijenjeno antibiotsko liječenje (4,18). Može se raditi i o uzročnicima koji sporije rastu ili se ne mogu uzgojiti na klasičnim hranjivim podlogama, kao što su *Coxiella burnetii*, *Brucella spp.*, *Bartonella henselae*, *Chlamidia spp.*, *Legionella spp.* (1,4). Stoga je u bolesnika s negativnim nalazom hemokulture potrebno napraviti dodatne serološke (RVK i ELISA) i/ili molekularne testove (1,18,19).

### 1.5. Klinička slika

Kliničko predstavljanje IE je vrlo raznoliko u ovisnosti o vrsti uzročnog mikroorganizma, od ranije postojećim bolestima srca, prisutnosti umjetnih zalistaka ili uređaja (primjerice, intravaskularni kateteri, elektrode elektrostimulatora) (1). Zbog navedenog, infekcija se može predstaviti kao akutna brzo progredirajuća ili kronična bolest s dugotrajnom niskom temperaturom i nespecifičnim simptomima (Tablica 3) (1).

**Tablica 3.** Klinički i laboratorijski pokazatelji infektivnog endokarditisa

<b>akutni</b>	<b>subakutni</b>
<b>vrijeme od nastanka simptoma do postavljanja dijagnoze</b>	
1 tjedan	4 tjedna
<b>klinički simptomi</b>	
akutna slabost	gubitak na težini
tresavica	noćno znojenje
temperatura (u pravilu visoka)	normalna ili blago povećana temperatura
	splenomegalija
<b>laboratorijski parametri</b>	
ubrzana sedimentacija eritrocita	ubrzana sedimentacija eritrocita
leukocitoza	normalan ili smanjeni broj leukocita
anemija	anemija
normalni gama globulini	povećani gama globulini
+ reumatoidni faktor	+ reumatoidni faktor

Simptome i znakove IE možemo podijeliti na opći infektivni sindrom, srčane i simptome mogućih komplikacija (1).

Najveći dio bolesnika s IE se klinički predstavlja znakovima općeg infektivnog sindroma. Oni podrazumijevaju umor, gubitak teka, bol u mišićima, znojenje i povišenu temperaturu (4,6,7,18,19).

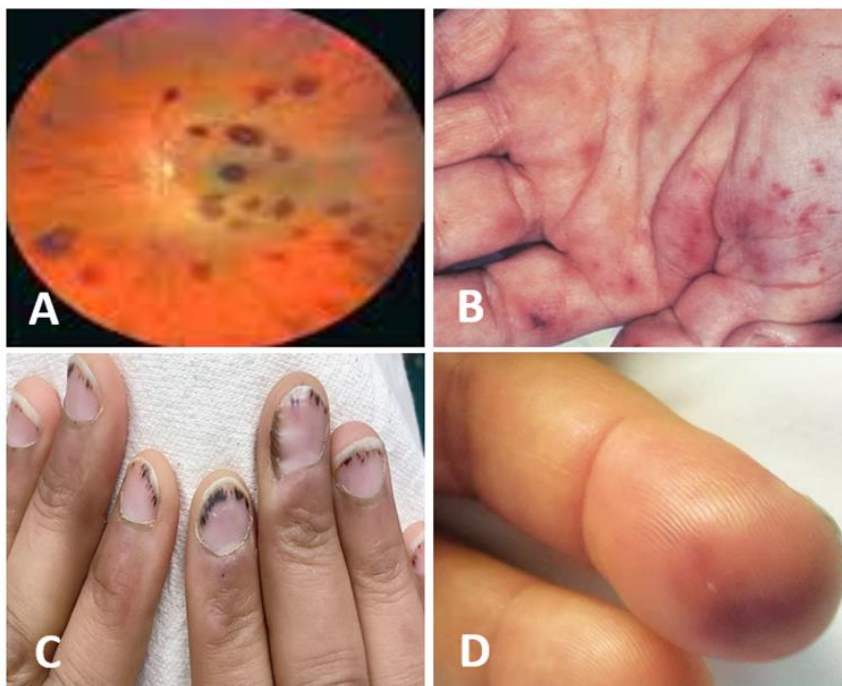
U većine bolesnika visoka temperatura traje danima i praćena je zimicom i tresavicom, no manji broj bolesnika je u trenutku pregleda subfebrilan ili afebrilan najčešće zbog prethodne primjene antibiotika koji prekrivaju pravu kliničku sliku IE (14,16). Ipak, i u ovom se slučaju najčešće 2 tjedna nakon početnog antibiotskog liječenja neprepoznatog IE pojavljuje niz nespecifičnih simptoma (16). Tijekom kliničkog pregleda bolesnika primjećuje se bljedilo, ubrzano bilo, bolna splenomegalija, gubitak tjelesne težine (4,7,19).

Srčani simptomi i znakovi često nisu jasno izraženi. U većine bolesnika izražen je nedostatak zraka (dispneja), u značajnom broju bolesnika III-IV stupnja po NYHA (New York Heart Association) klasifikaciji (7,19). Novonastali šum na srcu ili promjena osobina već postojećeg šuma uz vrućicu značajno pobuđuje sumnju na IE (4). U akutnoj fazi bolesti mogući su simptomi i znakovi zatajivanja srca (4).

Komplikacije IE češće su ako se liječenje zbog neprepoznavanja bolesti započne kasno; one se mogu javiti prije ili tijekom tjedan dana od početka liječenja (4). Osobitu pažnju treba posvetiti pregledu očne pozadine, kože, noktiju i pulzacija perifernih arterija zbog mogućih embolijskih manifestacija (Slika 1) (16).

Embolizacije u mrežnici uzrokuju okrugle ili ovalne hemoragične lezije retine s malim bijelim centrom (*Rothove* točke) (14). Kožne manifestacije su petehije (na gornjem dijelu trupa, konjunktivama, sluznicama i distalnim dijelovima udova), bolni eritematozni supkutani čvorići na vršcima prstiju (*Oslerovi* čvorići), bezbolne hemoragične makule na dlanovima i stopalima (*Janewayove* lezije) te iverasta krvarenja ispod noktiju (*splinter hemoragije*) (16). Oko 35% bolesnika ima simptome zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, uključujući prolazne ishemične ispadе, moždani udar, toksičnu encefalopatiju te ako dođe do ruptуре mikotične aneurizme, apscesa mozga i subarahnoidalnog krvarenja (1,4).

Embolija bubrega može izazvati slabinsku bol i rijetko makrohematuriju. Embolija slezene može prouzročiti bol u gornjem lijevom kvadrantu trbuha. Dugotrajna infekcija može dovesti do splenomegalije i batičastih prstiju na šakama i stopalima (1,4).



**Slika 1.** Klinički znakovi embolizacije – (A) Rothove točke, (B) Janeweyeve lezije, (C) iverasta krvarenja, (D) Oslerovi čvorići

Hematurija i proteinurija nastaju kao posljedica imunološki posredovanog glomerulonefritisa u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. U tom slučaju mogu se, ali ne moraju, razviti septičke embolizacije bubrežnih krvnih žila (4).

### 1.6. Dijagnostički postupci

Dijagnoza IE postavlja se temeljem anamneze, kliničkog pregleda, rezultata laboratorijske i mikrobiološke obrade te nalaza ultrazvučnog pregleda srca (ehokardiografije).

Novootkriveni šum na srcu uz povećanu tjelesnu temperaturu i podatke o stanjima koja predisponiraju IE sugeriraju ovaj klinički entitet (14). Prema preporukama Europskog kardiološkog društva (ESC, od engl. *European Society of Cardiology*), za postavljanje dijagnoze koriste se modificirani Dukeovi kriteriji (Tablica 4). Dijagnozu IE potvrđuju dva velika kriterija, jedan veliki i 3 mala kriterija te 5 malih kriterija (8).



**Tablica 4.** Dukeovi kriteriji za dijagnozu infektivnog endokarditisa

<b>VELIKI (GLAVNI) KRITERIJI</b>	
<b>Pozitivna hemokultura:</b>	
<b>Tipični mikroorganizmi izolirani u dvije odvojene hemokulture:</b>	
<i>Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, HACEK grupa, Staphylococcus aureus, ili</i> Enterokoki izolirani u kolonijama, u odsustvu primarnog žarišta;	
<b>Mikroorganizmi izolirani u trajno pozitivnim hemokulturama:</b>	
Najmanje dvije pozitivne hemokulture uzoraka krvi uzetih u razmaku većem od 12 sati, ili sve tri ili većina od 4 izdvojene hemokulture (s prvim i posljednjim uzorkom uzetim u razmaku najmanje od sat vremena)	
<b>Jedna pozitivna hemokultura na <i>Coxiella burnetii</i> ili faza IgG antitijela &gt; 1:800</b>	
<b>Ehokardiografski nalaz na endokardu:</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• vegetacija-apces-nova djelomična dehiscencija umjetnog zaliska<ul style="list-style-type: none"><li>• nova valvularna regurgitacija</li></ul></li></ul>	
<b>MALI (SPOREDNI) KRITERIJI</b>	
<b>Predispozicija:</b> predispozicijska srčana stanja, parenteralna primjena lijekova	
<b>Temperatura:</b> veća od 38 stupnjeva	
<b>Vaskularni fenomen:</b> arterijska embolija, septički pulmonalni infarkti, mikotična aneurizma, intrakranijalno krvarenje, konjuktivalno krvarenje, Janeway-ova lezija	
<b>Imunološki fenomen:</b> glomerulonefritis, Oslerovi čvorovi, Rothove pjege, reuma faktor	
<b>Mikrobiološki nalazi:</b> pozitivna hemokultura koja se ne uklapa u glavne kriterije ili serološki nalaz aktivne infekcije s organizmom konzistentnim s IE	
<b>DIJAGNOZA IE JE</b>	
<b>KONAČNA AKO SU PRISUTNA</b>	<b>MOGUĆA AKO SU PRISUTNA</b>
2 glavna kriterija ili 1 glavni i 3 sporedna kriterija ili 5 sporednih kriterija	1 glavni i 1 sporedni kriterij ili 3 sporedna kriterija

### 1.6.1. Laboratorijski nalazi

Laboratorijski nalazi koji upućuju na IE su nespecifični i nalaze se u bilo kojem drugom upalnom sindromu (16). Najvažnije promjene koje se bilježe u laboratorijskim pokazateljima su povećane vrijednosti pokazatelja upale: C-reaktivnog proteina (CRP), leukocita i sedimentacije eritrocita. Ako je do postavljanja dijagnoze proteklo nekoliko tjedana do mjeseci (subakutna faza IE) česta je i anemija, a u slučaju bubrežnog oštećenja hematurija i proteinurija (16). Neki bolesnici imaju pozitivan reuma faktor (1,19).

### 1.6.2. Mikrobiološka dijagnostika

Za postavljanje dijagnoze, ali i za ciljano antimikrobno liječenje, potrebno je iz krvi bolesnika izolirati uzročnika IE. U tom slijedu se uzorci krvi za mikrobiološku obradu uzimaju svim bolesnicima s temperaturom nejasnog uzroka, napose bolesnicima sa *šumom na srcu* ili s drugim nespecifičnim simptomima IE (14). Uzimaju se u strogim aseptičkim uvjetima, prije početka antimikrobnog liječenja. U slučaju da je antimikrobno liječenje započeto prije uzimanja krvi za mikrobiološku obradu a bolesnici su klinički stabilni, preporuka nalaže prekinuti antimikrobno liječenje na dva do tri dana, uzeti hemokulture i potom nastaviti liječenje. Uzima se najmanje 10 ml krvi u dvije epruvete (aerobna i anaerobna – *jedan set*) u najmanje tri navrata u razmaku od 6 do 12 sati (1). IE je obilježen niskom razinom stalne bakterijemije zbog čega nije potrebno vezivati uzorkovanje krvi za povećanje/skokove tjelesne temperature (16). Hemokulture su pozitivne u najvećem broju slučajeva (1).

Negativan nalaz mikrobiološke obrade je najčešće posljedica prethodno započetog antibiotskog liječenja ili neodgovarajućeg uzorkovanja krvi. Mogući uzrok, u tom slučaju lažne negativnosti su rijetki uzročnici, napose gljivice (*Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Histoplasma spp*) ili *Coxiella burneti*, *Brucella spp.*, *Mycoplasma spp.*) koji se dokazuju drugačijim dijagnostičkim tehnikama. Stoga je u bolesnika s negativnim nalazom hemokulture potrebno napraviti dodatne serološke (RVK i ELISA) i/ili molekularne testove (1,18,19).

### 1.6.3. Ehokardiografski nalaz

Ehokardiografija, bilo transtorakalna (TTE) ili transezofagusna (TEE) je slikovna tehnika izbora za dijagnozu IE, praćenje učinkovitosti liječenja, otkrivanje komplikacija te donošenje pravodobne odluke o potrebi kirurškog liječenja bolesnika s IE (21). Zbog toga je TTE obavezno učiniti u svakog bolesnika sa sumnjom na IE. TEE je indiciran u bolesnika s neprimjerenim TTE prikazom (uzrokovanim građom prsnog koša ili pridruženim bolestima pluća) ili negativnim nalazom TTE u slučaju jake sumnje na IE temeljene na postojanju čimbenika rizika poput intrakavitarnih/intravaskularnih stranih tijela. TEE je indiciran i u slučaju pozitivnog nalaza TTE kako bi se, napose u bolesnika s umjetnim zaliscima isključile ili potvrdile komplikacije bolesti poput apscesa ili dehiscencije zaliska. Preporuke ESC za ehokardiografski pregled u bolesnika s IE prikazane su u tablici 5.

**Tablica 5.** Preporuke Europskog kardiološkog društva za ehokardiografski pregled u bolesnika sa sumnjom na IE (8).

preporuke	klasa	razina
<b>A. postavljanje dijagnoze</b>		
TTE se preporučuje kao prva slikovna tehnika pri sumnji na IE-a	I	B
TEE se preporučuje ukoliko postoji velika sumnja na IE, a TTE nalaz je normalan	I	B
preporučuje se ponavljanje TTE/TEE unutar 7-10 dana u slučaju negativnog nalaza uz veliku kliničku sumnju na IE	I	B
TEE bi se trebao razmotriti u većine odraslih bolesnika sa sumnjom na IE, čak i u slučajevima s pozitivnim TTE, jer je osjetljiviji i specifičniji, osobito za dijagnozu apscesa te zbog točnijeg mjerenja veličine vegetacije	IIa	C
TEE se ne izvodi u bolesnika s negativnim nalazom TTE, ako je prikaz dobre kvalitete uz nisku kliničku sumnju na IE	III	C
<b>B. praćenje liječenja</b>		
preporučljivo je ponoviti TTE i TEE čim se posumnja na novu komplikaciju IE (novi šum, embolija, uporna temperatura, infarkt miokarda, apsces, atrio-ventrikulski blok)	I	B
ponavljanje TTE i TEE se treba razmotriti tijekom praćenja IE bez komplikacija, s ciljem otkrivanja novih nijemih komplikacija i praćenja veličine vegetacije. Vrijeme i način (TTE ili TEE) ponavljanja pregleda ovisi o početnim nalazima, tipu mikroorganizama, te početnoj reakciji na terapiju	IIa	B
<b>C. intra-operativna ehokardiografija</b>		
intra-operativna ehokardiografija se preporučuje u svim slučajevima IE koji zahtijevaju kirurško liječenje	I	C
<b>D. na kraju liječenja</b>		
TTE se preporučuje na završetku antibiotskog liječenja za analizu srčane morfologije i funkcije te analizu morfologije i funkcije zalistaka	I	C

Tri ehokardiografska nalaza glavni su Dukeovi kriteriji za dijagnozu IE:

- vegetacija
- apsces ili pseudoaneurizma
- nova dehiscencija protetskog zaliska.

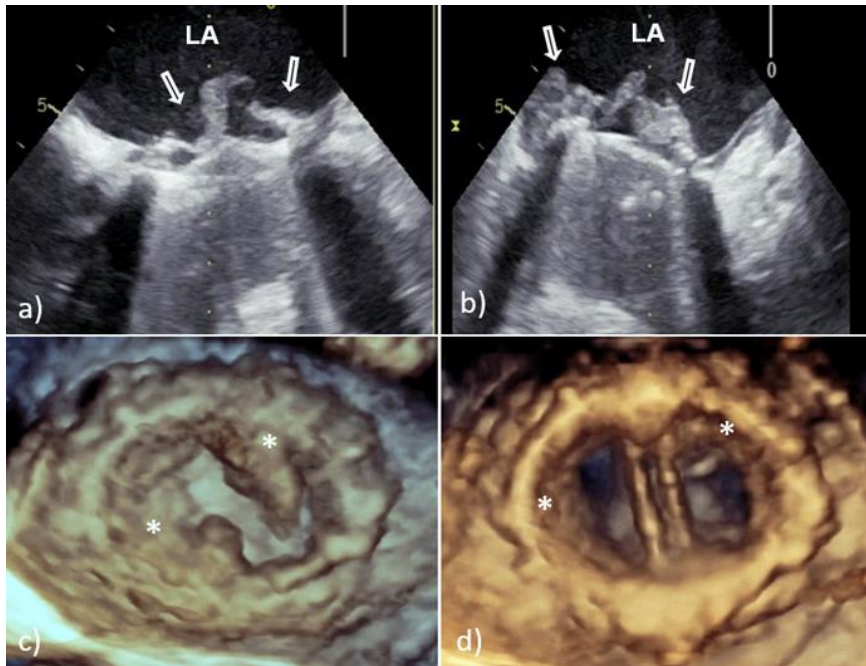
Osjetljivost i specifičnost ehokardiografskih tehnika u otkrivanju značajka IE prikazana je na tablici 6.

**Tablica 6.** Osjetljivost i specifičnost ehokardiografskih tehnika u otkrivanju promjena dijagnostičnih za IE (8,22).

	<b>prirodni zalisci</b>		<b>umjetni zalisci</b>	
	<b>vegetacije</b>			
	TTE	TEE	TTE	TEE
osjetljivost %	25-87	87-100	22-65	89-99
specifičnost %	79-96	91-100	48-98	87-100
	<b>apsces/periprostetski apsces</b>			
osjetljivost %	28-36	80-100	-	48-87
specifičnost %	99	95	-	95-99

U slučaju negativnog početnog ehokardiografskog nalaza, TTE ili TEE se mora ponoviti nakon 5-7 dana, osobito ako su i dalje prisutne značajne kliničke sumnje na IE (22). Također, kontrolni ehokardiografski pregledi (ehokardiografsko praćenje), osobito primjenom dostupnije i manje invazivne TTE tehnike, primjenjuje se u cilju praćenja učinkovitosti liječenja i otkrivanja komplikacija, napose u slučajevima IE uzrokovanog jakim patogenima poput zlatnog stafilokoka (23).

Trodimenzionalni (3D) TEE pokazao je djelomične prednosti u dijagnosticiranju endokarditičnih promjena (24). Naime, 3D-TEE je precizniji u procjeni karakteristika vegetacija IE (veličina, lokalizacija, broj, oblik), što omogućuje bolju procjenu emboličkog rizika. Ova je tehnika, također, osobito korisna u otkrivanju i procjeni težine perivalvularnih komplikacija u bolesnika s IE umjetnih zalistaka (primjerice perivalvularnog apscesa ili dehiscencije umjetnog zaliska) (25). Nedostatak 3D-TEE je njegova dostupnost tek rijetkim, bolje opremljenim zdravstvenim ustanovama.



**Slika 2.** Transezofagusni (TEE) prikaz infektivnog endokarditisa mehaničkog zaliska na mitralnom ušću uzrokovanim zlatnim stafilokokom. Slike a i b prikazuju vegetacije (strelice) dvodimenzijском TEE, a slike c i d (zvjezdice) trodimenzijском TEE tehnikom.

#### 1.6.4. Ostale slikovne metode

Druge slikovne metode koriste se u slučaju negativnog nalaza ehokardiografije, ako je sumnja na IE i dalje prisutna. U tom se slučaju primjenjuju višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) i pozitronska emisijska kompjutorizirana tomografija (PET/CT) srca (26).

MSCT srca omogućuje primjeren prikaz anatomskih struktura, osobito perivalvularnog prostora, korijena aorte i fibroznog segmenta između aortalnog i mitralnog zaliska (4). PET/CT-a ili SPECT/CT (od engl. *single-photon emission computed tomography/computed tomography*) primjenjuju se prvenstveno u bolesnika s umjetnim zaliscima srca, osobito ako je od ugradnje zalistaka proteklo više od 3 mjeseca, a infekciju prokazuju pojačanom lokaliziranom biološkom aktivnošću uslijed nakupljanja označenih biomarkera (1,4). U dijagnostici IE prirodnih zalistaka primjena ovih metoda nije jasno definirana i savjetuje se samo u slučajevima visoke sumnje na IE s nejasno utvrđenim Dukeovim kriterijima (4).

MSCT srca je primjeren i u pripremi bolesnika s IE za kardiokirurški zahvat; neinvazivna MSCT koronarografija omogućuje prihvatljivu točnost opisa promjena epikardijalnih koronarnih arterija (napose u bolesnika s malim rizikom/vjerojatnošću za koronarnu bolest srca), zbog malog rizika embolizacije koja je moguća prilikom invazivne kateterske angiografije koronarnih arterija (4).

### 1.6.5. Ostale dijagnostičke pretrage

Elektrokardiogram je u većine bolesnika s IE normalan ili nespecifično promijenjen (najčešće bilježi povećanu frekvenciju srca uzrokovanu povećanom tjelesnom temperaturom i/ili pratećom anemijom) (1).

Radiogram srca i pluća može biti normalan no u bolesnika s akutnim oblicima IE i komplikacijama poput srčanog zatajivanja mogu se naći promjene sukladne ovom kliničkom stanju (zastojne promjene plućnog parenhima) (1). U bolesnika s desnostranim IE moguće su ponavljane plućne embolije u kojem se slučaju radiografski nalaze znaci apscesa ili infarkta pluća (1).

Jaka glavobolja, poremećaji svijesti i žarišni neurološki ispadi upućuju na mogućnost embolizacije u cerebrovaskularni sustav; tada su indicirane tehnike slikovnog prikaza mozga poput CT ili magnetne rezonancije (MR) (16). U istom se slijedu - pri sumnji na embolizaciju u periferne arterijske sustave - mogu učiniti i druge ciljane tehnike slikovnog prikaza, primjerice CT trbuha (infarkt slezene), angiografija mezenterične, renalnih, koronarnih ili arterija udova (4).

### 1.7. Liječenje

Osnovu liječenja IE čine antimikrobni lijekovi. Najprimjerenije antimikrobno liječenje je ono temeljeno na nalazima hemokulture i antibiograma (1). Unatoč primjeni antimikrobnog liječenja oko 50% bolesnika s IE trebat će kirurško liječenje (4).

#### 1.7.1. Antimikrobna terapija

Za postizanje terapijskog uspjeha trebaju biti zadovoljena dva principa:

1. baktericidni učinak lijeka:

Budući da bakterije imaju gusti fibrinski omotač koji ih štiti od fagocitoze, treba odrediti najmanje baktericidne koncentracije za veći broj antibiotika te ispitati njihovo sinergijsko djelovanje u cilju postizanja najučinkovitijeg postupka liječenja (16).

2. dužina antimikrobnog liječenja:

Antimikrobno liječenje mora biti dovoljno dugo jer se u vegetacijama nalazi velika koncentracija bakterija pa je rizik za relaps infekcije izrazito velik (4). U slijedu navedenoga, preporuka je da se IE prirodnih zalistaka liječi 4 tjedna (2-6 tjedana), a IE umjetnih zalistaka najmanje 6 tjedana (4). Iznimka od ovog pravila je desnostrani IE te subakutni bakterijski endokarditis uzrokovan *S. viridansom* koji se liječe 2 tjedna (4,16).

Naime, kombinacija beta-laktamskih antibiotika (penicilini, cefalosporini) i aminoglikozida (gentamicin) djeluje sinergistički i u ovom slučaju ostvaruje brži baktericidni učinak (4,16).

Izbor antibiotika ovisi o uzročniku, vrsti zahvaćenog zalistka i podrijetlu infekcije. Prednost u liječenju IE uvijek ima sinergistička kombinacija beta-laktamskog antibiotika i aminoglikozida (4,16). Iznimka je IE uzrokovan zlatnim stafilokokom jer je dugotrajna primjena ove kombinacije praćena velikom opasnošću bubrežnog oštećenja (4).

U slučaju IE uzrokovanog kandidom, liječenje se temelji na lijekovima s fungicidnom aktivnošću poput amfotericina B s/bez flucitozina ili ehinokandinima primijenjenim u visokim dozama (4).

Iskustveno antimikrobno liječenje je indicirano u svih bolesnika čije stanje ne dozvoljava odgađanje liječenja, primjerice do prikupljanja konačnih nalaza mikrobiološke obrade i antibiograma (16). Ciljano antimikrobno liječenje se provodi prema nalazima hemokulture i antibiograma dok se u iskustvenom najčešće primjenjuje kombinacija penicilina G i gentamicina (16). Ukoliko započeto iskustveno liječenje djeluje na bakterije izolirane iz hemokulture, ono se nastavlja (16). U suprotnom, iskustveno se liječenja zamjenjuje lijekovima preporučenim antibiogramom (16).

### **1.7.2. Kirurško liječenje**

Ako se antimikrobnim liječenjem nije uspostavila kontrola bolesti, nastanu akutne komplikacije ili je prisutan veliki rizik za nastanak komplikacija bolesti treba razmotriti kirurško liječenje (1).

Kirurškim putem se uklanja vegetacija, popravlja ili prirodni zalistak zamijeni s umjetnim (1,16). Kirurški se zahvati prema hitnosti dijele na:

1. elektivne (planirane) - izvode u bolesnika koji su prethodno liječeni antimikrobnim lijekovima prema preporučenom protokolu u punom trajanju i dozama lijekova
2. hitne – moraju se izvršiti bez prethodno ispunjenja preporuka antimikrobnog liječenja, unutar 7 dana od postavljanja indikacije (1). Kirurški zahvati najvišeg stupnja hitnosti izvode se unutar 24 sata od postavljene indikacije u bolesnika s akutnim srčanim zatajivanjem ili novonastalom regurgitacijom teškog stupnja (4).

Preporuka je prije kirurškog zahvata postići negativnost hemokultura u cilju smanjenja rizika septičkih komplikacija (1). Indikacije za kirurški zahvat su prikazane u tablici 7.

**Tablica 7.** Indikacije za kirurško liječenje bolesnika s IE (prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, (8))

<b>INDIKACIJE ZA KIRURŠKI ZAHVAT</b>	<b>HITNOST</b>	<b>KLASA</b>	<b>RAZINA</b>
<b>1. ZATAJIVANJE SRCA</b>			
teški stupanj akutno nastale regurgitacije, opstrukcija ili fistula koja uzrokuje refraktorni edem pluća ili kardiogeni šok	izrazito hitno	I	B
teški stupanj akutno nastale regurgitacije, opstrukcija koja uzrokuje simptome zatajivanja srca ili ehokardiografske pokazatelje hemodinamske intolerancije (urušaja)	hitno	I	B
<b>2. NEKONTROLIRANA INFEKCIJA</b>			
lokalizirana nekontrolirana infekcija (apsces, lažna aneurizma, fistula, povećanje vegetacije)	hitno	I	B
infekcija uzrokovana gljivicama ili multirezistentnim organizmima	hitno/elektivno	I	C
perzistiranje pozitivnih hemokultura unatoč primjerenom antibiotskom liječenju i primjerenom kontroli septičkih udaljenih žarišta	hitno	IIa	B
endokarditis umjetnog zaliska uzrokovan stafilokokima ili ne-HACEK gram negativnim bakterijama	hitno/elektivno	IIa	B
<b>3. PREVENIRANJE EMBOLIZMA</b>			
perzistiranje vegetacije >10 mm nakon jedne ili više emboličkih događaja unatoč primjerenom antibiotskom liječenju			
perzistiranje vegetacije >10 mm udružena s teškom stenozom ili regurgitacijom zaliska i malim operativnim rizikom	hitno	IIa	B
izolirane vrlo velike vegetacije (>30 mm)	hitno	IIa	B
izolirane velike vegetacije (>15 mm) bez drugih indikacija za kirurški zahvat	hitno	IIb	C



## 1.8. Prognoza

IE je nakon sepse, upale pluća i trbušnih apscesa, četvrta po učestalosti životno ugrožavajućih infekcija i neliječen u većine bolesnika završava smrtnim ishodom (27). Na ukupnu smrtnost utječu pridružene bolesti i moguće komplikacije koje uključuju razvoj septičkih embolija, akutno bubrežno i višeorgansko zatajenje (7,10). Prognoza osim kliničkog stanja bolesnika i njegovih ranijih bolesti i čimbenika rizika, značajno ovisi o vrsti uzročnika. Tako su infekcije uzrokovane zlatnim stafilokokom, gljivicama i gram-negativnim aerobnim bacilima povezane s lošijim ishodom (16). Stoga se unatoč napretku antimikrobnog i kirurškog liječenja, ukupna smrtnost ovih bolesnika procjenjuje na 15-30% dok se recidivi bilježe u njih 12 do 16% (1,6,16).

## 1.9. Profilaksa IE

Učinkovitost antibiotske profilakse IE prirodnih zalistaka nije sa sigurnošću dokazana (1). Europsko i Američko kardiološko društvo preporučuju profilaksu samo visoko rizičnim bolesnicima prije izlaganja zahvatima s očekivanom bakterijemijom visokog stupnja (Tablica 8).

Visoko rizični bolesnici za razvoj IE su bolesnici s umjetnim zaliscima, preboljelim IE, prirođenom srčanom greškom i kirurški postavljenim šantovima (1).

**Tablica 8.** Skupine bolesnika koji zahtijevaju profilaksu infektivnog endokarditisa (1,8)

- 
- umjetni zalisci srca
  - preboljeli IE
  - nekorigirane cijanotične kongenitalne srčane greške
  - kirurški korigirane srčane greške
    - tijekom 6 mjeseci nakon operacije ako je korišten sintetski materijal
    - trajno ako je zaostao defekt neposredno uz protetski materijal
  - transplantirano srce s oštećenim zaliscima
- 

Invazivni postupci koji zahtijevaju profilaksu su stomatološki zahvati praćeni oštećenjem sluznice usne šupljine (najveći rizik nose ekstrakcije zuba i kirurgija desni), tonsilektomija i adenektomija, kirurški zahvati na respiratornim i crijevnim sluznicama (16). U cilju prevencije IE 30-60 minuta prije planiranog zahvata peroralno ili parenteralno se primjenjuje antibiotik, u osoba koje nisu alergične na penicilin ampicilin, a suprotnom klindamicin (1).

**Tablica 9.** Preporuke za profilaktičku primjenu antibiotika prije stomatoloških postupaka (prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, (8))

	<b>jedna doza antibiotika 30-60 minuta prije zahvata</b>		
	<b>antibiotik</b>	<b>odrasli</b>	<b>djeca</b>
bolesnik nije alergičan na penicilin ili ampicilin	amoksicilin ili ampicilin	2 g po. ili iv.	50 mg/kg po. ili iv.
bolesnik je alergičan na penicilin ili ampicilin	klindamicin	600 mg po. ili iv.	20 mg/kg po. ili iv.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je bio utvrditi demografske, kliničke, laboratorijske i ehokardiografske osobine te ishode bolesnika koji su liječeni zbog IE u Kliničkom bolničkom centru Split, u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2020. godine.

### **3. ISPITANICI I METODE**

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje u koje su uključeni bolesnici koji su zbog IE liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split, u Klinici za bolesti srca i krvnih žila i Klinici za zarazne bolesti, u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2020. godine.

Istraživanje je provedeno sukladno Helsinškoj deklaraciji uz odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 500-03/21-01-37; Urbroj:2181-147/01/06/M.S.-20-02 od 1. travnja 2021). Budući da se radilo o retrospektivnom istraživanju s pregledom medicinske dokumentacije nakon završenog liječenja bolesnika, Povjerenstvo nije zahtijevalo potpisivanje informiranog pristanka bolesnika.

U istraživanje su uključeni samo bolesnici s dijagnozom IE potvrđenom temeljem modificiranih Dukeovih kriterija.

Iz povijesti bolesti su bilježeni:

- demografski podaci (spol, dob)
- ranije bolesti i čimbenici srčano-žilnog rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, pušenje, preboljeli infarkt srca ili mozga, kronično zatajivanje bubrega, liječenje povremenom ambulantnom hemodijalizom)
- primjena lijekova s mogućim imunosupresijskim učinkom (kortikosteroidi, kalcijneurinski inhibitori poput ciklosporina, antimetaboliti primjerice azatioprin, poliklonalna i monoklonatlna protutijela)
- intravenska primjena lijekova ili droga
- simptomi i znakovi IE zabilježeni prilikom prijama na bolničko liječenje (povišena tjelesna temperatura, novonastali ili promjena osobina od ranije poznatog srčanog šuma, znakovi embolizacije u periferni arterijski sustav (embolizacija u središnji živčani sustav potvrđena slikovnim pretragama poput MSCT ili MR mozga; promjene na koži, noktima, očnoj pozadini koje odgovaraju promjenama patognomoničnim za IE poput Rothovih točka, Oslerovih čvorića, Janewayovih lezija, iverastih krvarenja)
- vrijednosti laboratorijskih pokazatelja: broj eritrocita, razina hemoglobina, C-reaktivnog proteina, kreatinina, ureje, glikemije, transaminaza, natrija, kalija, klorida
- rezultati mikrobiološke obrade (patogeni izolirani iz hemokultura)
- trajanje bolničkog liječenja (iskazano u danima)
- ishod liječenja: otpust kući, premještaj na Zavod za kardijalnu kirurgiju, smrt bolesnika.

U statističkoj obradi primijenjena je opisna statistika za cijelu skupinu bolesnika i pojedinačno za podskupine bolesnika s IE prirodnih i umjetnih zalistaka. Pravilnost raspodjele

testirana je Kolmogorov-Smirnovim testom. U slučaju pravilne raspodjele kvantitativni pokazatelji su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija ( $SV \pm SD$ ) dok su u slučaju nepravilne raspodjele prikazani kao medijani i interkvartilni rasponi. Kvalitativni pokazatelji su prikazani kao postotci i učestalosti. Za usporedbu pravilno raspodijeljenih kvantitativnih vrijednosti korišten je Studentov t-test, a u slučaju nepravilne raspodjele Mann-Whitney test; pri usporedbi kvalitativnih pokazatelja korišteni su hi-kvadrat ili Fisherov test.

Razlike između preživjelih i umrlih bolesnika testirane su jednosmjernom analizom varijance (parametrijski pokazatelji) ili Kruscal-Walisovim testom (neparametrijski pokazatelji). Pokazatelji za koje je u bivarijantnoj usporedbi zabilježena razlika na razini  $p < 0,1$ , podvrgnuti su linearnoj multiploj regresiji zbog procjene (zavisnog) pokazatelja s utjecajem na (nezavisni) ishodni pokazatelj (smrt).

U obradi podataka korišten je statistički program SPSS Statistics (12.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD). Odabrana je standardna razina značajnosti  $p < 0,05$ .

#### **4. RESULTATI**



#### 4.1. Demografski i klinički pokazatelji

U razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2020. u Kliničkom bolničkom centru Split je zbog IE liječen 101 bolesnik. Njihovi demografski i klinički pokazatelji prikazani su u tablici 10.

Među bolesnicima su dominirali muškarci, a više od polovine bolesnika je bilo starije od 65 godina. Najčešći čimbenici srčano-žilnog rizika bili su arterijska hipertenzija, pušenje i kronično zatajivanje bubrežne funkcije; u 8 (7,9%) bolesnika zabilježena je intravenska primjena opojnih sredstava (Tablica 10).

**Tablica 10.** Demografski i klinički podatci bolesnika uključenih u istraživanje

dob, godine (medijan, 1.-3. kvartila)	65 (42-75)	
spol, muški (N;%)	67	66,3
imunodeficientno stanje (N;%)	4	4,0
kronična bubrežna slabost (N;%)	13	13,1
hemodijaliza (N;%)	7	7,1
šećerna bolest (N;%)	7	6,9
arterijska hipertenzija (N;%)	36	35,6
hiperlipidemija (N;%)	10	10,1
pušenje (N;%)	23	22,8
intravenski ovisnik (N;%)	8	7,9

Najčešći simptomi zabilježeni prilikom prijama bolesnika bili su redom: povišena tjelesna temperatura, novonastali ili pojačan intenzitet od ranije poznatog srčanog šuma te neki od znakova periferne embolizacije, koji su zabilježeni u 25% bolesnika (Tablica 11).

**Tablica 11.** Simptomi zabilježeni prilikom prijama na liječenje

	<b>N (101)</b>	<b>% slučajeva</b>
povišena tjelesna temperatura	93	92,1
novonastali ili pojačan šum srca	77	77,0
periferna embolizacija	25	25,0

Analizom hematoloških i biokemijskih pokazatelja neposredno po prijemu bolesnika odstupanja u odnosu na referentne vrijednosti zabilježena su za broj leukocita, vrijednosti CRP, aspartat-aminotransferaze (AST), alanin-aminotransferaze (ALT), gama-glutamilttransferaze (GGT) i kreatinina (Tablica 12).

**Tablica 12.** Hematološko-biokemijski pokazatelji prilikom prijama bolesnika

	<b>medijan</b>	<b>1.-3. kvartila</b>
leukociti (br.x10 <sup>9</sup> /L)	9	(6-13)
CRP (mg/L)	29	(13-102)
AST (U/L)	33	(21-42)
ALT (U/L)	27	(15-46)
GGT (U/L)	50	(28-77)
kreatinin (μmol/L)	91	(67-126)

## 4.2. Dijagnostički postupci

### 4.2.1. Ehokardiografija

TTE je učinjena u svih (100%) bolesnika, a nalaz vegetacije koji je upućivao na ili potvrđivao IE zabilježen je u 51,48% slučajeva (tablica 13). TEE je učinjena u 38 (37,62%) bolesnika a nalaz vegetacije je zabilježen u 29 (28,71%) bolesnika (Tablica 13).

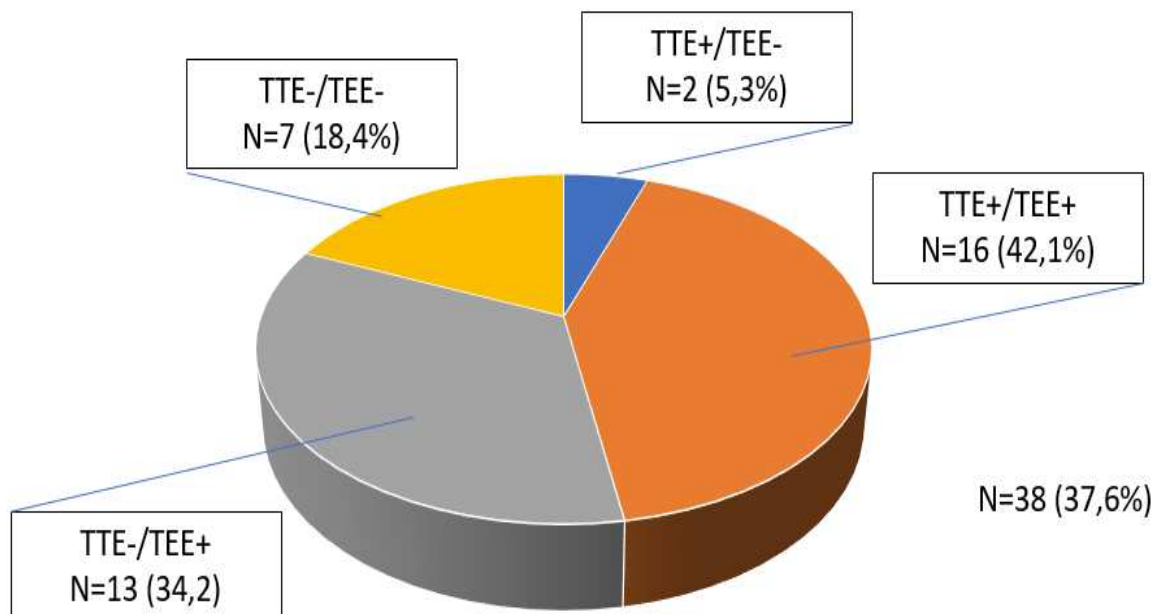
**Tablica 13.** Ehokardiografski nalaz

	<b>N (101)</b>	<b>% slučajeva</b>
<b>transtorakalna ehokardiografija</b>	101	100
pozitivan nalaz	52	51,48
vegetacija	52	51,48
regurgitacija	50	49,50
vegetacija i regurgitacija	32	31,68
negativan nalaz	32	31,68
<b>transezofagusna ehokardiografija</b>	38	37,62
pozitivan nalaz	29	28,71
vegetacija	29	28,71
regurgitacija	22	21,78
vegetacija i regurgitacija	17	16,83
negativan nalaz	3	2,97

TEE je podvrgnuto 38 (37,62%) bolesnika s IE; od toga su u 18 (47,4%) bolesnika vegetacije IE već bile zabilježene TTE dok u preostalim 20 (52,6%) bolesnika TTE vegetacije nisu bile zabilježene.

TEE su potvrđene vegetacije u 16 (42,1%) bolesnika u kojih su iste već bile zabilježene TTE, u 13 (34,2%) bolesnika ovom su metodom zabilježene vegetacije koje nisu prethodno detektirane TTE, u 2 (5,3%) bolesnika TEE nije potvrđen nalaz vegetacija koje su prethodno zabilježene TTE dok je negativan nalaz TTE potvrđen u 7 (18,4%) bolesnika (Slika 3).

Budući da se nalazi vegetacija zabilježeni TTE i TEE nisu u potpunosti podudarali, vegetacije su objema ehokardiografskim tehnikama zabilježene u 65 (64,35%) bolesnika.



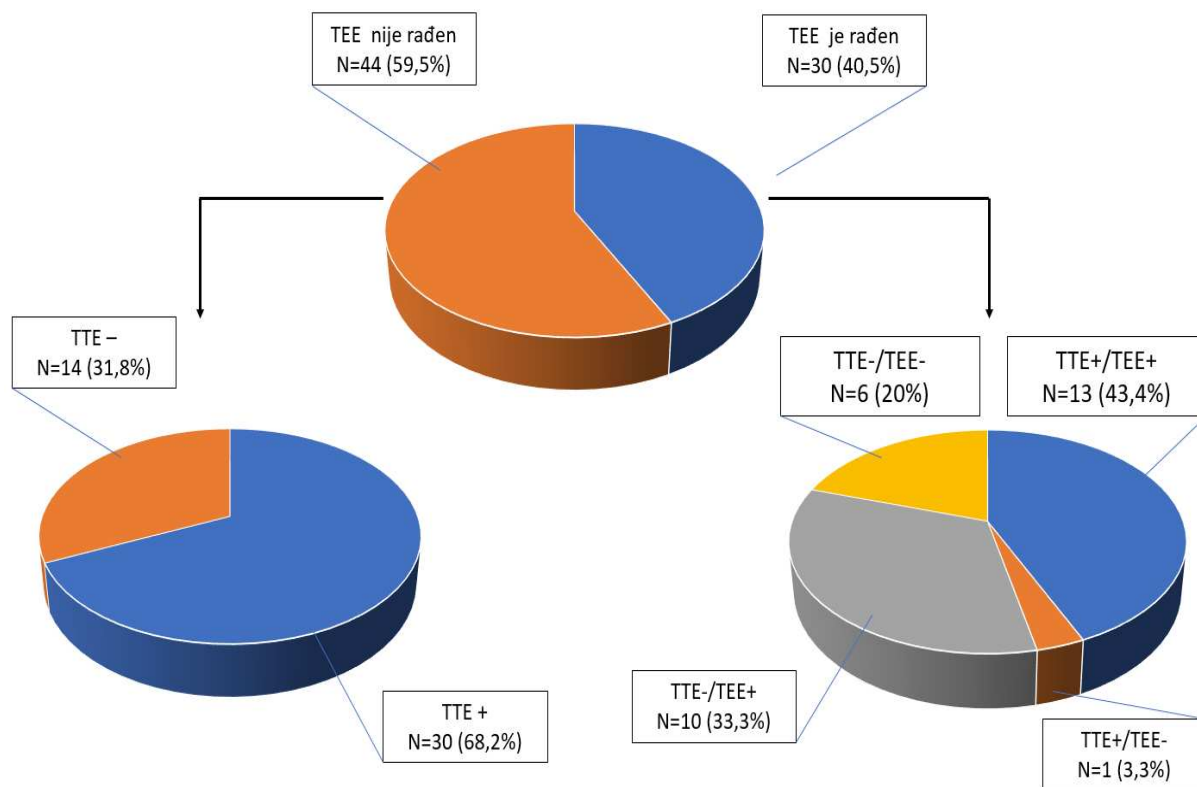
**Slika 3.** Usporedba nalaza vegetacija zabilježenih transtorakalnom i transezofagusnom ehokardiografijom

(TTE – transtorakalna ehokardiografija; TEE – transezofagusna ehokardiografija; - vegetacije nisu potvrđene, + vegetacije su potvrđene)

Od 38 bolesnika podvrgnutih TEE, 30 (78,94%) bolesnika je bilo s IE prirodnih a 8 (21,06%) bolesnika s IE umjetnih zalistaka.

TEE nije učinjen u 44 (59,5%) bolesnika s prirodnim zaliscima i to u 14 (31,8%) bolesnika u kojih TTE nisu zabilježene vegetacije i 30 (68,2%) bolesnika u kojih su TTE vegetacije bile zabilježene.

U 30 (40,5%) bolesnika s prirodnim zaliscima TEE je u njih 19 (63,33%) potvrdio nalaz TTE: u 6 (20%) bolesnika potvrđen je negativan, a u 13 (43,3%) pozitivan TTE nalaz vegetacija; u 10 (33,3%) bolesnika TEE su zabilježene vegetacije koje nisu zabilježene prethodnim TTE, a u 1 (3,3%) bolesnika TEE je isključena vegetacija prethodno zabilježena TTE (Slika 4).

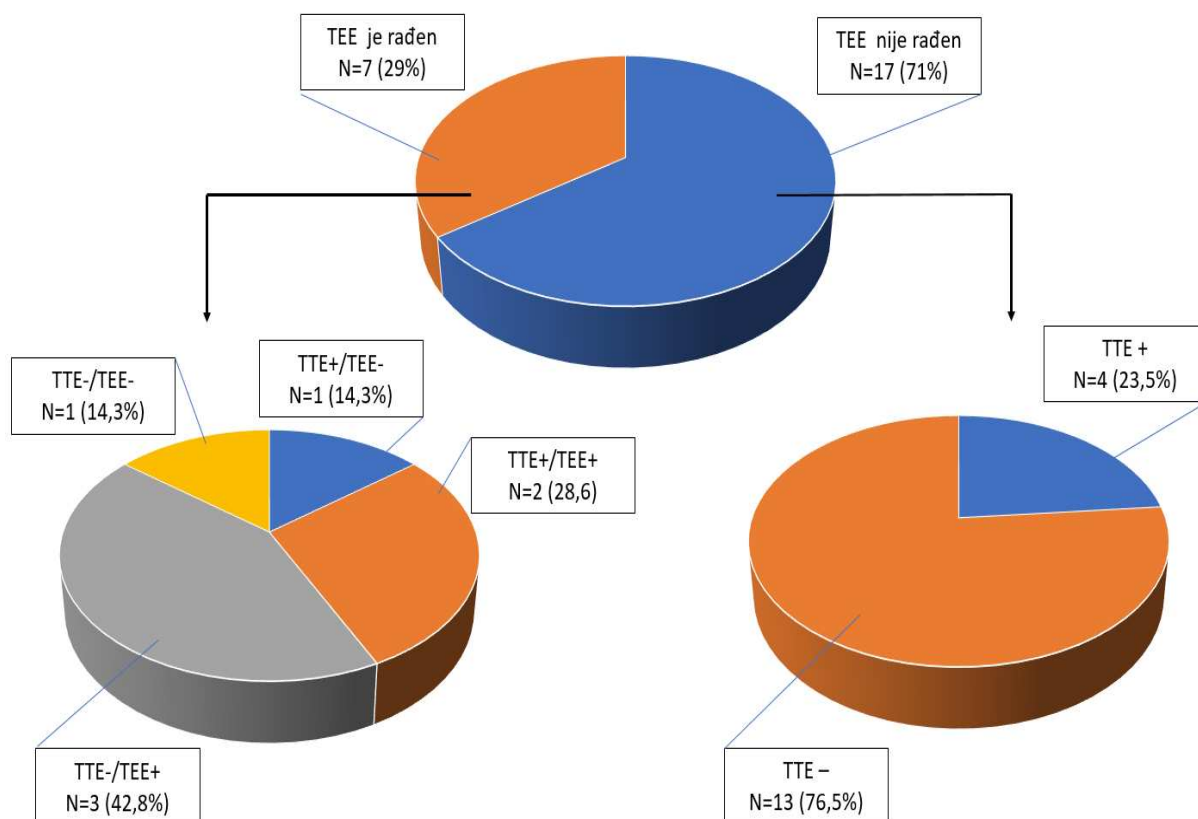


**Slika 4.** Usporedba nalaza vegetacija zabilježenih transtorakalnom i transezofagusnom ehokardiografijom

(TTE – transtorakalna ehokardiografija; TEE – transezofagusna ehokardiografija; - vegetacije nisu potvrđene, + vegetacije su potvrđene)

TEE nije učinjen u 17 (71%) bolesnika s umjetnim zaliscima; u ovoj je skupini bolesnika TTE vegetacija već bila zabilježena u 4 (23,5%) bolesnika dok je u preostalih 13 (76,5%) nalaz TTE bio negativan.

TEE je podvrgnuto 7 (29%) bolesnika s umjetnim zaliscima; u 3 bolesnika je potvrđen nalaz vegetacija prethodno zabilježenih TTE: u 1 (14,3%) bolesnika TTE je potvrdio prethodni nalaz TTE kojim vegetacija nije zabilježena, u 2 (28,6%) bolesnika TEE je potvrđen nalaz TTE kojim su zabilježene vegetacije, u 1 (14,3%) bolesnika vegetacija prethodno zabilježena TTE nije potvrđena, a u 3 (42,8%) bolesnika TEE su zabilježene vegetacije koje nisu bile otkrivene TTE (Slika 5).



**Slika 5.** Usporedba nalaza vegetacija u bolesnika s infektivnim endokarditisom umjetnih zalistaka primjenom transtorakalne i transezofagusne ehokardiografije

(TTE – transtorakalna ehokardiografija; TEE – transezofagusna ehokardiografija; - vegetacije nisu potvrđene, + vegetacije su potvrđene)

#### 4.2.2. Lokalizacija infekcije

IE je u 69 (68,32%) bolesnika zabilježen na prirodnim, a u 24 (23,76% bolesnika) na umjetnim zaliscima (Tablica 14). U bolesnika s prirodnim zaliscima najčešće zahvaćeni zalisci bili su mitralni i aortni, a u bolesnika s umjetnim zaliscima aortni zalistak. U 4 bolesnika s IE prirodnih te 2 bolesnika s IE umjetnih zalistaka istodobno su bili zahvaćeni mitralni i aortni zalistak a u 2 bolesnika infekcija je zahvaćala elektrodu trajnog elektrostimulatora srca (Tablica 14).

**Tablica 14.** Lokalizacija infekcije

	<b>N (101)</b>	<b>% slučajeva</b>
<b>Prirodni zalisci</b>	69	68,32
mitralni zalistak	31	30,69
aortni zalistak	30	29,70
trikuspisni zalistak	4	3,69
mitralni i aortni zalistak	4	3,69
<b>Umjetni zalisci</b>	24	23,76
mitralni zalistak	5	4,95
aortni zalistak	17	16,38
mitralni i aortni zalistak	2	1,98
<b>Ostale lokacije</b>	2	1,98

#### 4.3. Mikrobiološki nalaz i antimikrobno liječenje

Najčešći uzročnici IE bili su meticilin osjetljiv *Staphylococcus aureus*, potom *Streptococcus viridans* i enterokok; negativan nalaz mikrobiološke obrade je zabilježen u 16 (15,84%) bolesnika (Tablica 15).

**Tablica 15.** Uzročnici infekcijskog endokarditisa

	<b>N (101)</b>	<b>% slučajeva</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	23,76
meticilin osjetljiv	23	22,77
meticilin otporan	1	0,99
<i>Streptococcus viridans</i>	24	23,76
koagulaza negativan stafilokok	6	5,94
HACEK	3	2,97
drugi streptokoki	6	5,94
Enterokok	17	16,83
drugi uzročnici	5	4,95
negativan nalaz	16	15,84

Najčešći uzročnici IE prirodnih zalistaka bili su *Streptococcus viridans* (18,81%) i meticilin osjetljiv *Staphylococcus aureus* (16,83%); negativan nalaz hemokulture zabilježen je u 11,88% bolesnika (Tablica 16).

**Tablica 16.** Uzročnici infekcijskog endokarditisa prirodnih zalistaka

Uzročni mikroorganizmi	N (69)	% slučajeva
Streptococcus viridans	19	18,81
Staphylococcus aureus		
meticilin osjetljiv	17	16,83
meticilin otporan	1	0,99
negativan nalaz	12	11,88
Enterokok	10	9,90
ostali uzročnici	4	3,96
druge streptokoki	3	2,97
koagulaza negativan stafilokok	2	1,98
HACEK	1	0,99

U bolesnika s umjetnim zaliscima najveći broj IE bio je uzrokovan enterokokom (5,94%), potom u jednakom postotku *Staphylococcus viridansom* i meticilin osjetljivim *Staphylococcus aureusom* (3,96%); negativan nalaz hemokultura je zabilježen u 2,97% bolesnika (Tablica 17).

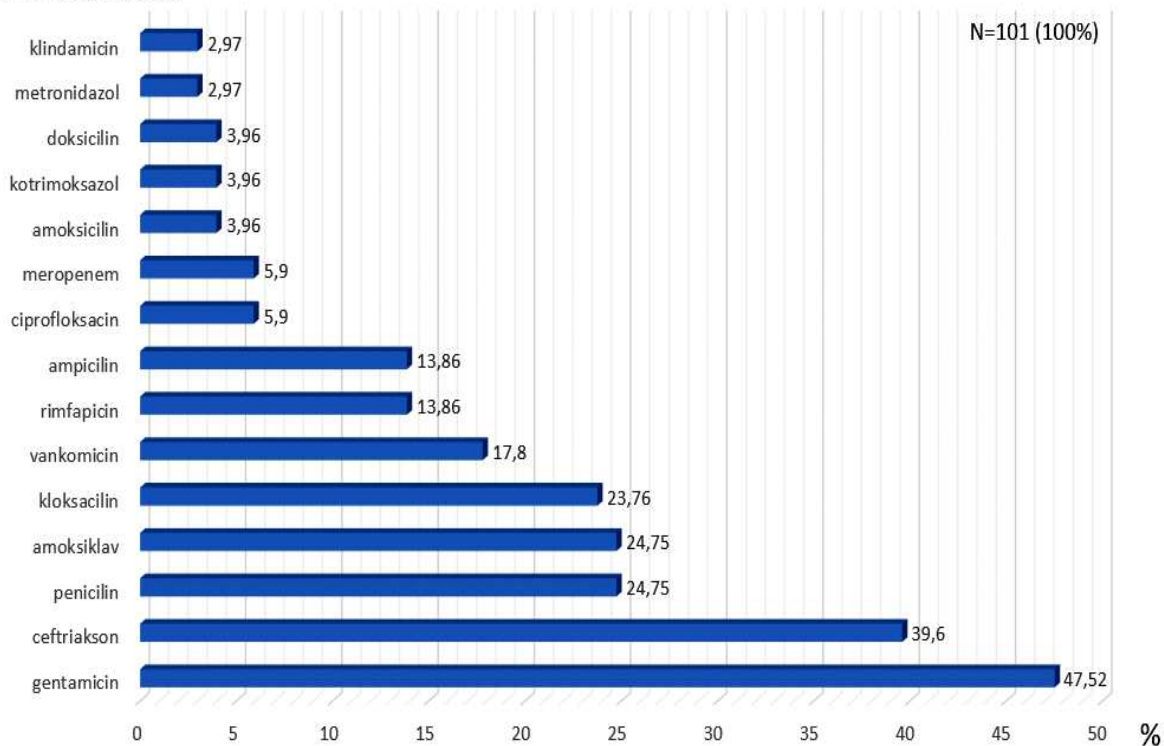


**Tablica 17.** Uzročnici infektivnog endokarditisa umjetnih zalistaka

Uzročni mikroorganizmi	N (24)	% slučajeva
Enterococcus	6	5,94
Streptococcus viridans	4	3,96
Staphylococcus aureus		
meticilin osjetljiv	4	3,96
meticilin otporan	0	0
drugi streptokoki	2	1,98
HACEK	2	1,98
koagulaza negativan stafilokok	2	1,98
ostali uzročnici	1	0,99
negativan nalaz	3	2,97

U antimikrobnom liječenju najčešće korištena sredstva bili su beta-laktamski antibiotici i to iz skupine penicilina (benzil-penicilin, ampicilin, amoksiklav, kloksacilin), koji su primijenjeni ukupno u 87,12% bolesnika te ceftriakson iz skupine cefalosporina primijenjen u 39,6% bolesnika. Slijede ih gentamicin (skupina aminoglikozidi) primijenjen u 47,52% bolesnika, vankomicin (skupina glikopeptidi) primijenjen u 17,8% bolesnika te rifampicin/rifampin primijenjen u 13,86% (Slika 6).

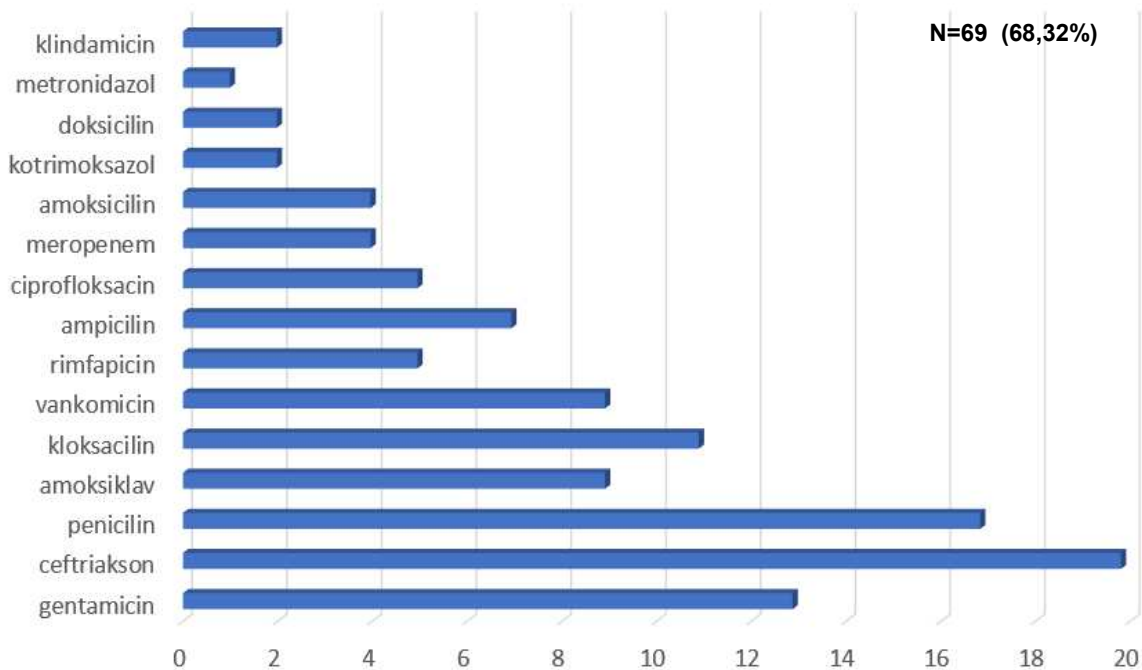
#### antimikrobno sredstvo



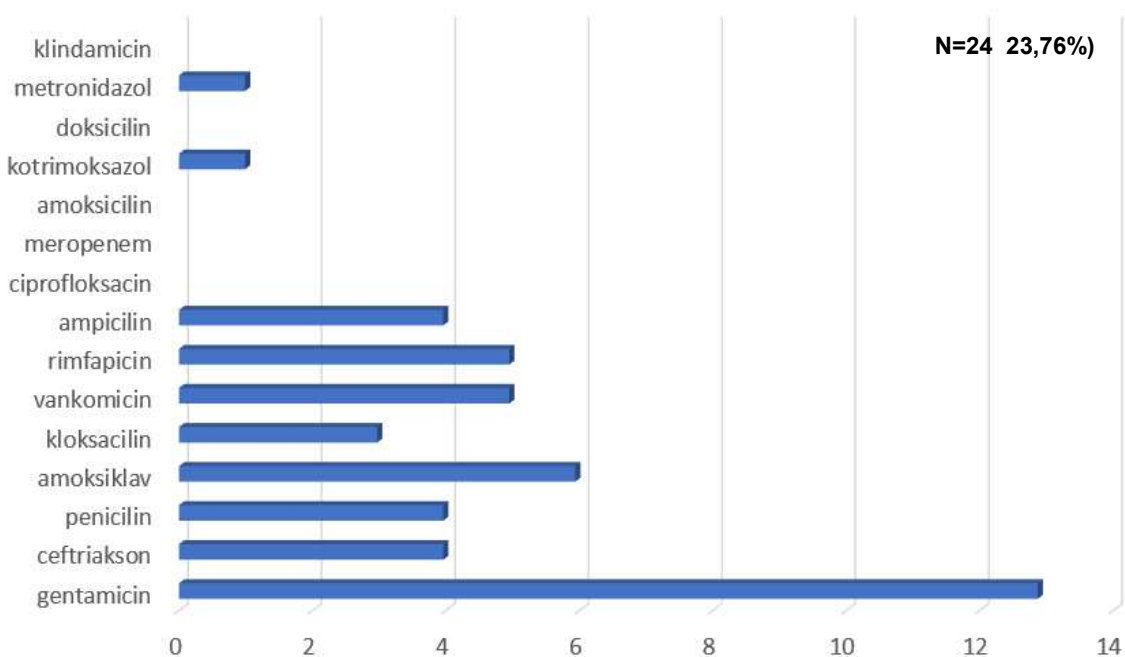
**Slika 6.** Antimikrobno liječenje IE (ukupna skupina)

Učestalost primjene pojedinih antimikrobnih sredstava razlikovala se u bolesnika s IE prirodnih i umjetnih zalistaka.

Najčešće primjenjivana antimikrobna sredstva u bolesnika s IE prirodnih zalistaka bili su beta-laktamski antibiotici (pojedinačno ceftriakson), a u bolesnika s IE umjetnih zalistaka gentamicin (Slika 7 i 8).



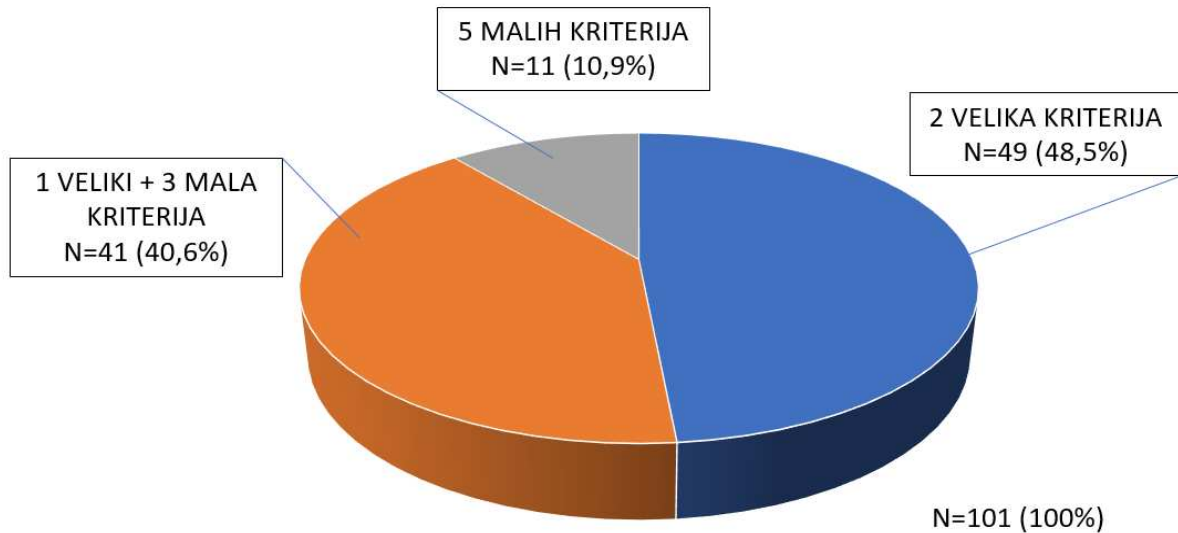
**Slika 7.** Učestalost primjene antimikrobnih sredstava u bolesnika s IE prirodnih zalistaka



**Slika 8.** Učestalost primjene antimikrobnih sredstava u bolesnika s IE umjetni zalistaka

#### 4.4. Dukeovi kriteriji

Dijagnoza IE je u 48,52% bolesnika postavljena na temelju 2 velika (glavna) Dukeova kriterija; u 10,89% bolesnika dijagnoza je postavljena na temelju bilježenja 5 malih kriterija (Slika 9).



**Slika 9.** Potvrda IE temeljem Dukeovih kriterija

Od 41 bolesnika u kojih je dijagnoza IE potvrđena na temelju 1 velikog i 3 mala kriterija TEE nije učinjen u njih 26 (63,41%), pri čemu u 18 (69,23%) bolesnika iz ove skupine prethodno učinjenim TTE nije bila a u 8 (30,77%) bolesnika je bila zabilježena vegetacija. U 15 bolesnika kojima je TEE bio učinjen, u 6 (40%) bolesnika TEE je potvrđen nalaz vegetacije zabilježen TTE, u 8 (53,3%) bolesnika je potvrđen negativan TTE nalaz vegetacija a u 1 (6,7%) bolesnika vegetacija prethodno zabilježena TTE nije potvrđena TEE. U skupini bolesnika u kojih je IE potvrđen temeljem 1 velikog i 3 mala Dukeova kriterija bilo je 9 (21,95%) bolesnika s umjetnim zaliscima; u niti jednog prethodnim TTE nisu zabilježene vegetacije niti je učinjen TEE.

U niti jednog bolesnika u kojih je dijagnoza IE potvrđena na temelju 5 malih Dukeovih kriterija nije učinjen TEE; ovu su skupinu činila i 4 (36,36%) bolesnika s umjetnim zaliscima

#### 4.5. Ishodi liječenja

Komplikacije zabilježene tijekom bolničkog liječenja bile su embolije u periferni arterijski sustav; u 2 (1,98%) bolesnika zabilježeno je emboliziranje u koronarne arterije s posljedičnim infarktom miokarda, a u 5 (4,95%) bolesnika u cerebrovaskularni sustav s posljedičnim infarktom mozga.

U ukupnoj skupini trajanje liječenja bilo je 21,5 (9,5-32,5) dana; u skupini bolesnika s IE prirodnih zalistaka liječenje je trajalo 21,5 (11-32,5) dana, a u bolesnika s IE umjetnih zalistaka 16,5 (6-36) dana.

Većina, 63 (62,4%) bolesnika je otpuštena na kućno liječenje, 23 (22,7%) bolesnika je nakon početnog konzervativnog liječenja podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu dok je u 15 (14,9%) bolesnika zabilježen smrtni ishod.

Od 23 bolesnika upućena na kirurško liječenje 5 (21,74%) ih je bilo s umjetnim, a 19 (78,26%) s prirodnim zaliscima. Od 15 umrlih bolesnika, 3 (20%) su bila s IE umjetnih, a 12 (80%) s IE prirodnih zalistaka.

Usporedbom kliničkih osobina umrlih i preživjelih bolesnika za 8 pokazatelja – dob ( $p<0,001$ ), šećerna bolest ( $p=0,057$ ), hiperkolesterolemija ( $p=0,033$ ), kronično zatajivanje bubrega ( $p=0,085$ ), vrijednosti ALT ( $p=0,016$ ), GGT ( $p=0,047$ ), leukocita ( $p=0,083$ ) veće te kalija ( $p=0,018$ ) manje od gornje granice referentnih vrijednosti - zabilježena je razina statističke značajnosti  $p<0,1$ .

Povezanost navedenih nezavisnih pokazatelja sa zavisnim pokazateljem – smrtnim ishodom, provjerena je logističkom regresijskom analizom. Jedina nezavisna povezanost zabilježena je između smrti i dobi bolesnika  $>65$  g ( $p<0,001$ ).



Prema rezultatima našeg istraživanja osobine bolesnika liječenih zbog IE u Kliničkom bolničkom centru Split podudaraju se s osobinama bolesnika liječenih zbog IE u zdravstvenim ustanovama iste razine u zemljama razvijenog svijeta, osobito zdravstvenim ustanovama, europskih zemalja (4,7). I u našem su istraživanju, sukladno rezultatima ranije publiciranih istraživanja, muškarci od IE oboljevali dvostruko češće od žena, više od polovine oboljelih bila je starija od 60-65 godina, bolest je bila češća u bolesnika s prirodnim zaliscima, a najčešći uročnici infekcije bili su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus fecalis* (7,19).

Podudarnost karakteristika bolesnika liječenih zbog IE u našoj i bolesnika liječenih u ustanovama podudarne razine u nizu europskih zemalja, rezultat je podudarnosti čimbenika rizika koji pogoduju nastanku ove bolesti. To su u prvom redu sve starija životna dob opće populacije koja rezultira sve većom učestalošću degenerativnih bolesti srčanih zalistaka te poboljšanje zdravstvene zaštite s posljedičnim smanjenjem učestalosti reumatskih bolesti zalistaka (do prije nekoliko desetljeća jednog od vodećih čimbenika u nastajanju IE) te istodobnim povećanjem broja invazivnih medicinskih zahvata, primjene imunosupresivnih sredstava i hemodijalize - postupaka koji predisponiraju nastajanje IE (4).

Navedene promjene su, ujedno, tumačenje promjene učestalosti najčešćih uzročnika IE koje su u našem, kao i u nizu ranijih istraživanja predstavljali *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus fecalis* (6,7,19). Izjednačavanje učestalosti *Staphylococcus aureus* nad *Streptococcus viridansom* (kakvo je zabilježeno i u našem istraživanju) pokazatelj je kontinuiranog smanjivanja učestalosti reumatskih bolesti zalistaka uzročnik kojih je najčešće *Streptococcus viridans* i sve veće prisutnosti degenerativno izmijenjenih prirodnih zalistaka, ugrađenih uređaja (zalistaka, elektroda trajnog elektrostimulatora) i izloženosti medicinskim zahvatima s mogućim unosom uzročnog patogena, u pravilu *Staphylococcus aureus* (4). U tom je slijedu u našem istraživanju kao i u ranijim sličnim istraživanjima u bolesnika s IE, zabilježena gotovo izjednačena učestalost infekcije uzrokovane *Streptococcus viridansom* i *Staphylococcus aureusom* dok je u bolesnika s umjetnim zaliscima uz jednaku učestalost IE uzrokovanih *Streptococcus viridansom* i *Staphylococcus aureusom* zabilježena tek nešto veća učestalost IE uzrokovanih enterokokom (4,7,28).

Retrospektivni karakter našeg istraživanja i nepotpunost podataka u korištenoj medicinskoj dokumentaciji bolesnika liječenih zbog IE onemogućila nam je istražiti povezanost

IE s neprimjenjivanjem antibiotske profilakse u slučaju izlaganja bolesnika medicinskim intervencijama s posljedičnom bakterijemijom. Postotak bolesnika s IE u kojih je nastanak bolesti povezan s intravenskom primjenom opojnih sredstava (7,9%), u našem je istraživanju bio podudaran rezultatima sličnih istraživanja u kojima se učestalost IE uzrokovanog intravenskom primjenom narkotika kretala u rasponu od 5% do 9% (5,28).

Postotak negativnih hemokultura koji je u našem istraživanju iznosio 15,84% podudaran je s njihovom učestalošću u istraživanjima provedenim u razvijenim zemljama zapadnog svijeta, a značajno je manji od učestalosti negativnih hemokultura u zemljama u razvoju (10-55%) ili zemljama azijskog kontinenta (30-65%) (4,7,19). No, nasuprot negativnosti koja je u nerazvijenim i zemljama u razvoju posljedica velike učestalosti IE uzrokovanih nebakterijskim patogenima (primjerice, gljivice) ili neprimjerenom mikrobiološkom tehnikom (uzimanja i/ili obrade uzoraka), uzrok negativnosti hemokultura u našem istraživanju i istraživanjima provedenih u razvijenim zemljama je primjena antibiotika prije postavljanja dijagnoze IE (4,7). Pritom je značajno zapažanje našeg istraživanja da su negativne hemokulture, a time za pretpostaviti i primjena antibiotika prije dokazanog uzroka infekcije, zabilježene u 11,88% bolesnika s prirodnim te 2,97% bolesnika s umjetnim zaliscima. Pretpostavljamo da je u bolesnika s umjetnim zaliscima sumnja na IE postavljena značajno ranije zbog čega je u tek manjeg broja bolesnika primjena antibiotika započeta prije potvrđenog uzroka simptoma i znakova bolesti zbog koje je bolesnik zatražio pomoć liječnika.

Najčešći simptom IE prilikom hospitalizacije bolesnika bila je povišena tjelesna temperatura, potom novonastali ili promjena karakteristika od ranije postojećeg šuma na srcu te znakovi periferne embolizacije poput embolizacije u središnji živčani sustav s posljedičnim neurološkim ispadima (prolazni ishemijski deficit, moždani infarkt) ili klinički znakovi IE poput iverastih krvarenja u području baze nokata, Oslerovih čvorića, Rothovih pjega. Ovakvo je prikazivanje bolesnika s IE prilikom prvog kontakta s medicinskom službom uobičajeno pa su naši rezultati sukladni rezultatima sličnih ranijih kliničko-epidemioloških istraživanja koja su uključivala bolesnike s IE (4,19).

U istraživanje su uključeni samo bolesnici s konačnom dijagnozom IE potvrđenom temeljem Dukeovih kriterija. Pritom je dijagnoza IE u 48,52% bolesnika potvrđena temeljem 2 velika, u 40,6% temeljem 1 velikog i 3 mala, a u 10,9% bolesnika temeljem 5 malih Dukeovih kriterija. U slijedu navedenog značajno je raspraviti primjenu ehokardiografije, prve i



najvažnije metode slikovnog prikaza u potvrdi vegetacija, tvorba patognomoničnih za IE i jednog od 2 velika (glavna) Dukeova kriterija.

Sukladno preporukama ESC za liječenje bolesnika s IE metoda slikovnog prikaza prvog izbora u dijagnostici IE je TTE koja je u našem istraživanju primijenjena u svih bolesnika (8). Ovom su metodom vegetacije zabilježene u 51,48% bolesnika što je u skladu s podacima o osjetljivosti ove metode prikazane u medicinskoj literaturi (26). Istodobno, TEE koja je u detektiranju vegetacija značajno osjetljivija od TTE, primijenjena je u samo 37,62% bolesnika pri čemu ovoj metodi nisu bili podvrgnuti svi bolesnici u kojih vegetacije nisu zabilježene prethodnim TTE, uključujući i bolesnike s IE umjetnih zalistaka i prethodnim negativnim nalazom TTE. U dijelu bolesnika u kojih je TEE primijenjena, nalazi vegetacija su se značajno razlikovali od nalaza TTE: u dijelu bolesnika TEE su zabilježene vegetacije koje nisu prethodno zabilježene TTE i obrnuto, isključene su vegetacije prethodno zabilježene TTE. Zbog nepodudaranja nalaza ovih dviju ehokardiografskih metoda, u našem su istraživanju vegetacije zabilježene u 64,35% bolesnika. Izgledno je da bi primjena TEE u svih, osobito u bolesnika s negativnim TTE nalazom i u bolesnika s umjetnim zaliscima u kojih je primjena ove osjetljivije ehokardiografske tehnike jasno preporučena, značajno promijenila broj otkrivenih vegetacija a u tom slijedu i snagu Dukeovih kriterija temeljem kojih je dijagnoza IE postavljana. Potvrda navedenoj tvrdnji su rezultati niza istraživanja kojima je pokazano da TTE otkriva tek oko polovine promjena patognomoničnih za IE koje su naknadno zabilježene TEE ili tijekom kirurškog zahvata (22,26). Ova se opažanja osobito odnose na dijagnosticiranje IE umjetnih zalistaka koji su u značajnom postotku praćeni komplikacijama poput paravalvularnog apscesa ili dehiscencije zaliska. Zbog toga ESC savjetuje da se u svih bolesnika s negativnim TTE te u svih bolesnika s umjetnim zaliscima (uključujući i bolesnike u kojih je TTE zabilježena vegetacija), ako je to izvedivo učini TEE (8). Štoviše, u bolesnika s umjetnim zaliscima i sumnjom na IE, TEE se može učiniti i prije (ili čak bez istodobne) primjene TTE (8). U slijedu navedenoga naši rezultati upućuju na mogućnost da bi primjena TEE sukladna preporukama postupnika ESC za liječenje IE značajno povećala broj pozitivnih ehokardiografskih nalaza te tako ubrzala postavljanje konačne dijagnoze i početak antimikrobnog liječenja.

Naši rezultati, prema kojima je IE prirodnih zalistaka najčešće zahvaćao mitralni, a umjetnih aortni zalistak, podudarni su s rezultatima sličnih ranijih istraživanja (4,7).

Trajanje liječenja bolesnika uključenih u naše istraživanje bilo je prosječno 21,5 dana za bolesnike s IE prirodnih te 16,5 dana za bolesnike s IE umjetnih zalistaka. Ono je

prvenstveno uvjetovano preporukama ESC za liječenje IE koje uključuju primjenu antimikrobnih sredstava u trajanju od 4-6 tjedana; trajanje antimikrobnog liječenja može biti kraće u bolesnika s indikacijom za (žurno) kardiokirurško liječenje, u bolesnika s IE trikuspidnog i pulmonalnog zaliska u intravenskih ovisnika te bolesnika sa subakutnim bakterijskim endokarditisom prirodnih zalistaka koji je uzrokovan *Streptococcu viridansom* u kojih zbog dobrog terapijskog učinka antimikrobnih sredstava liječenje traje 2 tjedna (8).

Unatoč podatcima u medicinskoj literaturi prema kojima oko polovine bolesnika s IE biva podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu, u našem je istraživanju na kardiokirurški zahvat upućen značajno manji postotak (22%) bolesnika (2,7,9). Budući da se na kardiokirurški zahvat upućuju bolesnici s težim oblicima (komplikacijama) IE pretpostavljamo da su bolesnici liječeni od IE u Kliničkom bolničkom centru Split kriteriji za – osobito hitno – kardiokirurško liječenje ispunjavali značajno rjeđe nego što je to bio slučaj u drugim sličnim istraživanjima; to posredno pojašnjava i značajno manji postotak smrtnih ishoda koji je zabilježen u našem u odnosu na slična istraživanja.

Naime, smrtnost bolesnika uključenih u naše istraživanje bila je 14,9% što je na donjoj vrijednosti raspona smrtnosti zabilježene u razvijenim zemljama zapadnog svijeta (15%-22%), a značajno niže od smrtnosti bolesnika s IE zabilježene u manje razvijenim dijelovima svijeta, poput zemalja latinske Amerike i Azije u kojima se smrtnost bilježi u 31%-46% oboljelih od IE (6,9).

Mogući uzroci značajno manje učestalosti smrtnih ishoda u naših (ali i bolesnika s IE liječenih u zemljama razvijenog zapada, napose državama Europe) u odnosu na smrtnost bolesnika u manje razvijenim zemljama svijeta, moguće je rezultat boljeg kliničkog i demografskog profila oboljelih, povoljnijeg spektra najčešćih uzročnika IE te bolje dostupnosti organizirane zdravstvene skrbi koja raspolaže suvremenim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima. Tumačenje našeg rezultata je dodatno potkrijepljeno rezultatom multivarijatne analize prema kojoj je jedini nezavisni pokazatelj smrtnog ishoda u bolesnika liječenih od IE u Kliničkom bolničkom centru Split bila dob veća od 65 godina. U tom je slijedu moguće tumačenje da je smrtnost bolesnika s IE u našem istraživanju bila potencirana starijom dobi, a ne smanjenim kompenzatornim rezervama bolesnika uslijed pridruženih bolesti/čimbenika rizika.

## **5.1. Ograničenja istraživanja**

1. Retrospektivni dizajn istraživanja onemogućio je neposredno prikupljanje podataka, napose podataka o postupcima koji su prethodili IE te o primjenjivanju antibiotske profilakse.
2. Isti je razlog nepostojanja podataka o vremenu proteklom od pojave prvih simptoma bolesti do javljanja liječniku, primjeni antimikrobnih sredstava u bolesnika prije potvrđene dijagnoze IE te vremenu proteklom od pojave prvih simptoma do konačne dijagnoze IE.
3. Praćeni su samo ishodi bolesnika tijekom liječenja na Kardiološkoj i Infektološkoj klinici Kliničkog bolničkog centra Split; ishodi bolesnika upućenih na kardiokirurško liječenje nisu praćeni pa se krajnji postotak smrtnosti može razlikovati u odnosu na zabilježen u našem istraživanju.
4. Zbog nepotpunosti podataka u medicinskoj dokumentaciji nije bilo moguće identificirati promjene (komplikacije, stanja) koje su bile indikacija za kardiokirurško liječenje.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Karakteristike bolesnika liječenih zbog IE u Kliničkom bolničkom centru Split podudarne su s karakteristikama bolesnika liječenih zbog IE u sličnim tercijskim centrima u razvijenim zemljama zapadnog svijeta. Naime, muškarci su od IE oboljevali dvostruko češće od žena, više od polovine oboljelih bila je starija od 65 godina, bolest je bila češća u bolesnika s prirodnim zaliscima, a najčešći uzročnici infekcije bili su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus faecalis*
2. Postotak bolesnika koji je podvrgnut kardiokirurškom liječenju (22%) ili je liječenje završilo smrću (14%) značajno je manji u odnosu na iste zabilježene u istraživanjima provedenim u ustanovama podudarne razine u razvijenim zemljama zapadnog svijeta.
3. Jedini nezavisni pretkazatelj smrti u naših bolesnika s IE bila je dob >65 godina.

## **7. LITERATURA**

1. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. Osijek: Medicinski fakultet u Osijeku; 2021. 147-52.
2. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, Rigoli R, Pedrocco A, Martire P i sur. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.*;112:1177-8.
3. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-9.
4. Cuervo G, Escrihuela-Vidal F, Gudiol C and Carratalà J. Current challenges in the management of infective endocarditis. *Front Med.* 2021;8:641143
5. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS i sur. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e82665.
6. Zaqout A, Mohammed S, Thapur M, Al-Soub H, Al-Maslamani MA, Al-Khal A i sur. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in Qatar. *Qatar Med J.* 2020;2020:24.
7. Babeş EE, Lucuța DA, Petcheși CD, Zaha AA, Ilyes C, Jurca AD i sur. Clinical features and outcome of infective endocarditis in a University hospital in Romania. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:158.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F i sur. 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). ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2015;36:3075-3128.
9. Holland DJ, Simos PA, Yoon J, Sivabalan P, Ramnarain J, Runnegar NJ. Infective endocarditis: A contemporary study of microbiology, echocardiography and associated clinical outcomes at a major tertiary referral centre. *Heart Lung Circ.* 2020;29:840-50.
10. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, i sur. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:21.
11. Ruzic A, Miletic B, Nola AI, Persic V, Razov Radas M, Vcev A. Endotelna disfunkcija u “enigmatskoj slagalici” kardiovaskularnih bolesti. *Med Glas.* 2009;1:2-15.
12. Davies PF, Spaan JA, Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann Biomed Eng.* 2005;33:1714-8.

13. Liesenborghs L, Meyers S, Lox M, Criel M, Claes J, Peetermans M i sur. Staphylococcus aureus endocarditis: distinct mechanisms of bacterial adhesion to damaged and inflamed heart valves. *Eur Heart J*. 2019;40: 3248-59.
14. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna Medicina*. Zagreb; 2008. 516-23.
15. Geller SA. Infective endocarditis: a history of the development of its understanding. *Autops case rep*. 2013;3:5-12.
16. Southwick F, Ivić I. *Infektivne bolesti: kratki klinički tečaj*. Split; 2017. 167-81.
17. Ruch Y, Hansmann Y, Riegel P, Lefebvre N, Mazzucotelli JP, Douiri N i sur. Virulence of beta-hemolytic streptococci in infective endocarditis. *Infection*. 2020;48:91–7.
18. Tuğcu A, Yildirimtürk O, Baytaroğlu C, Kurtoğlu H, Köse O, Sener M i sur. Clinical spectrum, presentation, and risk factors for mortality in infective endocarditis: a review of 68 cases at a tertiary care center in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37:9-18.
19. Ghosh S, Sahoo R, Nath RK, Duggal N, Gadpayle AK. A study of clinical, microbiological, and echocardiographic profile of patients of infective endocarditis. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014:340601.
20. Afonso L, Kottam A, Reddy V, Penumetcha A. Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:127.
21. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M i sur. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:202-19.
22. Bai AD, Steinberg M, Showler A, Burry L, Bhatia RS, Tomlinson GA i sur. Diagnostic Accuracy of Transthoracic Echocardiography for Infective Endocarditis Findings Using Transesophageal Echocardiography as the Reference Standard: A Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:639-46.
23. Jacob S, Tong AT. Role of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:478-85.
24. Hansalia S, Biswas M, Dutta R, Hage FG, Hsiung MC, Nanda NC i sur. The value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of valvular vegetations. *Echocardiography*. 2009;26:1264-73.
25. Anwar AM, Nosir YF, Alasnag M, Chamsi-Pasha H. Real time three-dimensional transesophageal echocardiography: a novel approach for the assessment of prosthetic heart valves. *Echocardiography*. 2014;31:188-96.



26. Avtaar Singh SS, Costantino MF, D'Addeo G, Cardinale D, Fiorilli R, Nappi F. A narrative review of diagnosis of infective endocarditis-imaging methods and comparison. *Ann Transl Med.* 2020;8:1621.
27. Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19:297-307.
28. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg.* 2020;35:1905-11.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ:** Utvrditi osobine i ishode bolesnika liječenih zbog infekcijskog endokarditisa (IE) u Kliničkom bolničkom centru Split, u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2020.

**ISPITANICI I METODE:** U retrospektivno presječno istraživanje je uključen 101 bolesnik s dijagnozom IE potvrđenom temeljem modificiranih Dukeovih kriterija. Analizirani su klinički i demografski podaci, ranije bolesti, primjena lijekova s imunosupresivnim učinkom, intravenska primjena droga, simptomi prilikom prijama, vrijednosti hematoloških i biokemijskih pokazatelja, nalazi mikrobiološke obrade, trajanje i ishodi (otpust, premještaj na kardiokirurgiju, smrt) liječenja.

**REZULTATI:** Najčešći čimbenici srčano-žilnog rizika bili su arterijska hipertenzija (35,6%), pušenje (22,8%) i kronično zatajivanje bubrega (13,1%); u 7,9% bolesnika zabilježena je intravenska primjena opojnih sredstava. Najčešći simptomi zabilježeni prilikom prijama bolesnika bili su: povišena tjelesna temperatura (92,1%) i novonastali ili pojačan intenzitet od ranije poznatog srčanog šuma (77%). Najčešće zahvaćeni prirodni zalistak je bio mitralni (30,69%) a umjetni aortni (16,38%). Najčešći uzročnici IE bili su *Streptococcus viridans* (23,76%), meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (22,76%) i enterokok (16,83%); negativan nalaz hemokultura je zabilježen u 15,84% bolesnika. U liječenju su najčešće korišteni beta-laktamski antibiotici (87,12%), gentamicin (47,52%) i vankomicin (17,8%). Na kućno liječenje otpušteno je 62,4% bolesnika, 22,7% bolesnika je podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu, u 14,9% bolesnika zabilježen je smrtni ishod. Jedinu nezavisnu prediktor smrti bila je dob bolesnika >65 g ( $p < 0,001$ ).

**ZAKLJUČCI:** Karakteristike naših bolesnika su podudarne, a ishodi bolesnika povoljniji u odnosu na rezultate zabilježene u ustanovama iste razine u zemljama zapadnog svijeta. Jedinu nezavisnu pretkazatelj smrti u naših bolesnika s IE bila je dob veća od 65 godina.

**Ključne riječi:** endokarditis, ishodi, karakteristike bolesnika, liječenje.

## **9. SUMMARY**

**OBJECTIVE:** To determine the characteristics and outcomes of patients treated for infectious endocarditis (IE) at the University Hospital of Split, in the period from 1 January 2012 to 31 December 2020.

**PATIENTS AND METHODS:** A retrospective cross-sectional study included 101 patients with a diagnosis of IE confirmed based on modified Duke criteria. Clinical and demographic data, previous diseases, administration of drugs with immunosuppressive effect, intravenous drug use, symptoms on admission, values of hematological and biochemical parameters, microbiological processing findings, duration and outcomes (discharge, cardiac surgery, death) were analyzed.

**RESULTS:** The most common cardiovascular risk factors were arterial hypertension (35.6%), smoking (22.8%), and chronic renal failure (13.1%); intravenous administration of narcotics was reported in 7.9% of patients. The most common symptoms observed on admission were: fever (92.1%) and new or increased intensity of previously known cardiac murmur (77%). The most commonly affected natural valve was the mitral valve (30.69%); the most commonly affected artificial valve was the aortic (16.38%). The most common causes of IE were *Streptococcus viridans* (23.76%), *Staphylococcus aureus* sensitive to methicillin (22.76%) and enterococci (16.83%); a negative blood culture finding was noted in 15.84% of patients. Beta-lactam antibiotics (87.12%), gentamicin (47.52%) and vancomycin (17.8%) were most commonly used in treatment. 62.4% of patients were discharged for home treatment, 22.7% of patients underwent cardiac surgery, and 14.9% of patients had a fatal outcome. The only independent predictor of death was the patient's age > 65 years ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** The characteristics of our patients are consistent and the outcomes of patients are more favorable compared to the results recorded in institutions of the same level in the countries of the Western world. The only independent predictor of death in our IE patients was age greater than 65 years.

**Key words:** endocarditis, outcomes, patient characteristics, treatment.



## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Ana Vrdoljak

**Datum i mjesto rođenja:** 24. srpnja 1995., Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Markov put 16, 21 000 Split, Republika Hrvatska

**E – mail:** [ana.vrdoljakk@gmail.com](mailto:ana.vrdoljakk@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola „Kamen-Šine“, Split

2002. – 2011. Škola stranih jezika „Vickov“, Split

2010. – 2014. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

**MATERINSKI JEZIK:** Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik (B2)
- Njemački jezik (A2)
- Španjolski jezik (A1)

## **NAGRADE**

- Dobitnica Rektorove nagrade za posebna postignuća u ak. god. 2020./2021.

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

- Demonstratorica na Katedri za Medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta u Splitu (ak. god. 2018./2019. i 2019./2020.)
- Članica Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu ak. god. 2020./2021.
- Rad u Sveučilišnom COVID call centru u Splitu ak. god. 2020./2021.
- Rad na punktu za cijepljenje protiv COVID - a u Splitu
- Vozačka dozvola B kategorije