

Procjena težine sepse i utjecaj na ishod bolesnika s infektivnim endokarditisom

Krajinović, Vladimir

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:384369>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir Krajinović

**Procjena težine sepse i utjecaj na ishod
bolesnika s infektivnim endokarditisom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir Krajinović

**Procjena težine sepse i utjecaj na ishod
bolesnika s infektivnim endokarditisom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju

Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Bruno Baršić, redoviti profesor Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu, spec. infektolog

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Brunu Baršiću na poticajima i pruženim mogućnostima za vlastiti znanstveni razvoj i za izradu ove disertacije.

Zahvaljujem se svojim roditeljima što su me „tjerali“ da učim kad sam bio mali. Hvala vam što ste mi omogućili školovanje. Zahvaljujem se svom bratu od kojeg sam uvijek mogao vidjeti pravi put pa tako i put znanja.

Najviše se zahvaljujem svojim curama Lidiji, Noli i Bugi koje su me bodrile godinama na mom medicinskom putu. Hvala vam što ste me s osmijehom podržavali dok sam pisao ove retke. Ovaj rad ne bi imao smisla bez vas. Volim vas i zbog toga, beskrajno.

POPIS OZNAKA I KRATICA

APACHE II skor – klasifikacijski bodovni sustav težine bolesti (*engl.* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score)

CVVHD – kontinuirana veno-venska hemodijaliza (*engl.* Continuous Venovenous Hemodialysis)

EFLV – ežekcijska frakcija lijevog ventrikla

ES - elektrostimulator

IE – infektivni endokarditis

IKD – implantirani kardioverter defibrilator

IVDU – intravenski korisnici droga (*engl.* Intravenous Drugs Users)

GCS – Glasgowska ljestvica kome (*engl.* Glasgow Coma Scale)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KZS – kongestivno zatajenje srca

MODS – sindrom multiorganske disfunkcije (*engl.* Multiorgan Dysfunction Syndrome)

NVE – endokarditis prirodnog (nativnog) zaliska (*engl.* Native Valve Endocarditis)

NYHA – klasifikacija zatajenja srca po New York Heart Association

PVE – endokarditis umjetnog zaliska (*engl.* Prosthetic Valve Endocarditis)

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora (*engl.* Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SOFA skor – klasifikacijski bodovni sustav disfunkcije ili zatajenja organa (*engl.* Sequential Organ Failure Assessment)

SŽS – središnji živčani sustav

TSSŠ – teška sepsa/septički šok

TEE – transezofagusna ehokardiografija

TTE – transtorakalna ehokardiografija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Najvažnija obilježja infektivnog endokarditisa (IE)	1
1.1.1 Definicije i klasifikacija IE	1
1.1.2 Epidemiologija IE	1
1.1.3 Patogeneza IE	2
1.1.4 Najčešći uzročnici IE	4
1.1.5 Dijagnosticiranje IE	5
1.1.6 Klinička slika IE	6
1.1.7 Ishod bolesnika s IE	8
1.2 Najvažnije komplikacije IE	8
1.2.1 Sepsa i IE	9
1.3 Liječenje IE	10
1.4 Svrha disertacije	12
2. HIPOTEZE	13
3. CILJEVI	14
3.1 Opći cilj	14
3.2 Specifični ciljevi	14
4. MATERIJALI I METODE	15
4.1 Ispitanici	15
4.2 Definicije	18
4.3 Statistička analiza	19
5. REZULTATI	21
5.1 Utjecaj težine sepse na ishod liječenja bolesnika s IE	21
5.1.1 Osnovna demografska i klinička obilježja bolesnika s IE	21
5.1.2 Obilježja bolesnika s IE s obzirom na težinu sepse	26
5.1.3 Čimbenici povezani s bolničkom smrtnošću	27

5.2 Kardiokirurško liječenje bolesnika s IE	33
5.2.1 Utjecaj kardiokirurškog liječenja na ishod u bolesnika s IE	33
5.2.2 Utjecaj kardiokirurškog liječenja na ishod u bolesnika s IE i teškom sepsom/ septičkim šokom (TSSŠ).....	38
5.3 Indikacije za operaciju i utjecaj TSSŠ na odluku o kardiokirurškom zahvatu kod bolesnika s i IE	50
6. RASPRAVA	56
6.1 Utjecaj težine sepse na ishod liječenja u bolesnika s IE.....	56
6.2 Kardiokirurško liječenje bolesnika s IE kompliciranog s TSSŠ	60
6.3 Utjecaj teške sepse i septičkog šoka na odgađanje kardiokirurškog liječenja u bolesnika s IE	63
7. ZAKLJUČAK.....	66
8. SAŽETAK	67
9. SUMMARY	68
10. LITERATURA	69
11. ŽIVOTOPIS	84
12. POPIS PRILOGA.....	85
12.1 Popis slika	85
12.2 Popis tablica	86

1. UVOD

1.1 Najvažnija obilježja infektivnog endokarditisa (IE)

1.1.1 Definicije i klasifikacija IE

Infektivni endokarditis (IE) je infekcija endokardijalne površine srca. Iako su infekcijom najčešće zahvaćeni srčani zalisci (nativni ili prirodni i umjetni), bolest može zahvatiti i muralni endokard, korde tendinee ili defekt septuma srca. Pod pojmom IE podrazumijeva se i endarteritis velikih intratorakalnih krvnih žila, infekcija arteriovenskih i arterioarterijskih šantova, kao i infekcija stranih tijela u krvnoj struji (npr. elektrode elektrostimulatora srca (ES), implantiranog kardioverter defibrilatora (IKD) ili kirurške premosnice) (1). Ova bolest se pojavljuje u najrazličitijim oblicima, varira u inicijalnoj kliničkoj prezentaciji, predisponirajućem stanju srca bolesnika i njegovim kroničnim bolestima, uzročniku te prisustvu komplikacija i načinu liječenja.

U prošlosti se IE klasificirao kao akutni ili subakutni na osnovi brzine progresije neliječene bolesti (2,3). Iako se i danas često koriste ovi pojmovi, praktičnija je klasifikacija prema uzročniku bolesti, s obzirom na to da o uzročniku IE ovisi tijek bolesti, odabir antimikrobne terapije te konačni ishod bolesti. Često korištena je i podjela prema mjestu infekcije na lijevostrani IE (IE lijeve strane srca, najčešće nativni mitralni i aortni zalistak), lijevostrani IE umjetnog zaliska, desnostrani IE (IE desne strane srca, najčešće trikuspidnog zaliska) i endokarditis na intrakardijalnim uređajima (ES ili IKD) (4).

1.1.2 Epidemiologija IE

Točnu incidenciju IE teško je odrediti s obzirom na neujednačene dijagnostičke kriterije zadnjih nekoliko desetljeća. Dosadašnje studije navode incidenciju od 0,6 – 6 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (5,6). Studija bolesnika s IE u šest regija u Francuskoj iz 1999. opisuje incidenciju od 31 oboljeli na milijun stanovnika (7). Većina oboljelih su muškarci s omjerom od 3:2 do 9:1 (5,8,9). Incidencija bolesti u Hrvatskoj nije poznata. Novi trendovi u epidemiologiji IE, koji su se pojavili posljednjih pola stoljeća odnose se uglavnom na promjene obilježja u rizičnoj populaciji, a znatno manje na promjene u

virulenciji uzročnika. Ove promjene su u razvijenim zemljama posljedica produljenja životnog vijeka, novih predisponirajućih čimbenika i porasta učestalosti nozokomijalnih infekcija. Medijan dobi bolesnika porastao je s 30-40 godina prije otkrića antibiotika do 47–69 godina zadnjih desetljeća kao posljedica porasta učestalosti degenerativne bolesti srčanih zalistaka, češćeg postavljanja umjetnih zalistaka i ES te povećane incidencije bolničkih bakterijemija (5,10,11). Ove promjene uzrokovale su i porast incidencije stafilokoknog IE (meticilin-osjetljivog (MSSA) i meticilin-rezistentnog (MRSA)) koji je potisnuo streptokoke s vodećeg mjesta među uzročnicima IE iz opće populacije (12,13). Reumatska bolest srca, koja se pojavljuje najčešće u mlađih bolesnika, i dalje ostaje najčešći predisponirajući čimbenik za nastanak IE u zemljama u razvoju (14).

Najznačajniji rizični čimbenici za nastanak IE su strukturalne bolesti srca, prisustvo umjetnog zaliska i intravensko korištenje droga (IVDU, *engl.* intravenous drugs users). Strukturalne bolesti srca mogu biti stečene (degenerativne lezije zalistaka, prolaps mitralnog zaliska s posljedičnom mitralnom regurgitacijom (15,16) ili reumatska bolest srca) ili kongenitalne (bikuspidni aortni zalistak, ventrikularni septalni defekt, koarktacija aorte, tetralogija Fallot) (17,18). Endokarditis umjetnog (biološkog ili mehaničkog) zaliska (PVE, *engl.* prosthetic valve endocarditis) – pojavljuje se u 1-5% svih ugrađenih umjetnih zalistaka tijekom prve godine nakon kardiokirurškog zahvata te u još 1% bolesnika u narednoj godini (19,20). Intravenski korisnici droga imaju najveći rizik za nastanak desnostranog IE, iako često mogu oboljeti i od lijevostranog IE (21,22). Ostali značajni predisponirajući čimbenici za nastanak IE su loša higijena i loše zdravlje usne šupljine (najčešće viridans streptokoki), prethodno preboljeli IE, kronična hemodijaliza (najčešće stafilokoki) i HIV infekcija (23,24). Bolesnici s karcinomom debelog crijeva ili upalnim bolestima crijeva imaju predispoziciju za IE uzrokovan sa *Streptococcus bovis* (25,26).

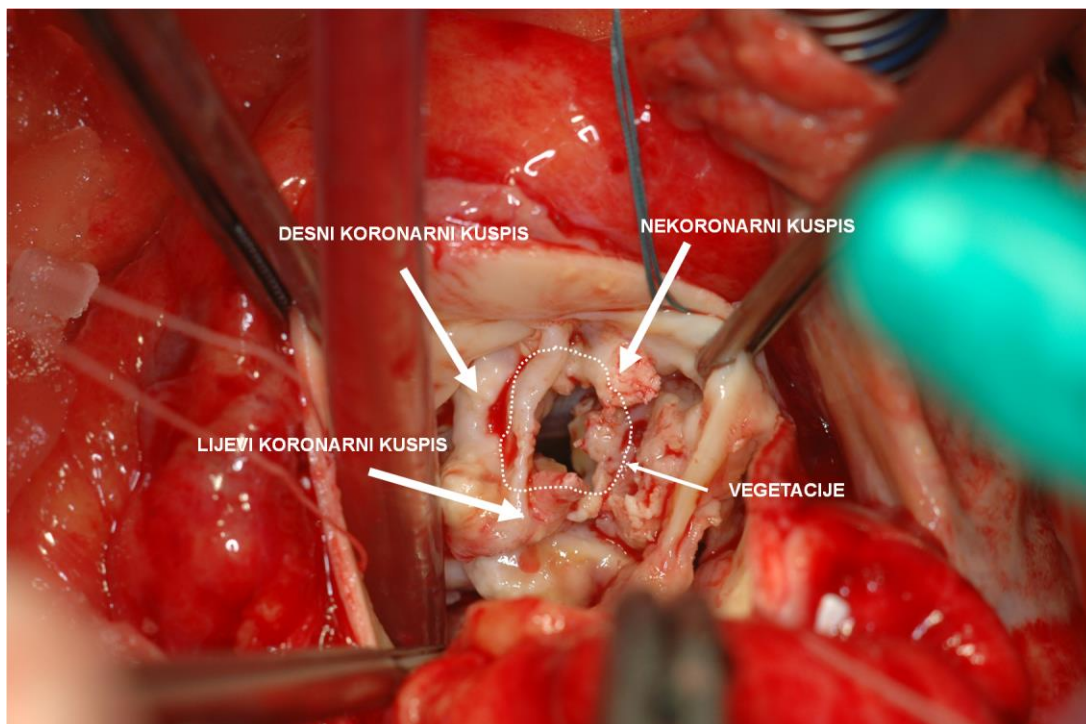
1.1.3 Patogeneza IE

Normalni endotel srčanog endokarda (najčešće zaliska) rezistentan je na kolonizaciju i infekciju cirkulirajućim bakterijama i gljivama. Međutim, mehaničko oštećenje endotela kao posljedica dugotrajne turbulencije krvi rezultira stvaranjem depozita fibrina i

trombocita kao normalnog procesa reparacije. Na području takvog sterilnog tromba (nebakterijski trombotički endokarditis) nakon tranzitorne bakterijemije nastaje infektivni endokarditis (27,28). Ključni rani događaj u patogenezi endokarditisa jest adherencija uzročnika. Primjerice, bakterije koje najčešće uzrokuju IE (*Staphylococcus aureus*, viridans streptokoki, enterokoki) potiču lokalnu prokoagulantnu aktivnost te imaju bolju adherenciju na ekscidirani zalistak srca psa *in vitro* u usporedbi s bakterijama koje rijetko uzrokuju IE (npr. *Escherichia coli*) (29,30). Osim toga, poznato je da su najčešći uzročnici IE meta za mikrobicidne proteine trombocita (engl. *platelet microbicidal proteins*) koje stvaraju aktivirani trombociti oštećujući njihovu plazmatsku membranu. Bakterije koje se izoliraju kod bolesnika s IE su uvijek rezistentne na ove proteine, dok su slične bakterije koje se izoliraju kod bolesnika s drugim infekcijama na njih osjetljive (31).

Naseljavanjem sterilnog tromba bakterijama, nastaje tvorba karakteristična za IE – vegetacija (32), a sastoji se od nakupina trombocita, eritrocita, fibrina, upalnih stanica i mikroorganizama (**Slika 1**). Vegetacije obično sprječavaju potpuno zatvaranje zaliska što uzrokuje njegovu disfunkciju. Posljedica je kongestivno zatajenje srca (KZS) zbog insuficijencije zaliska ili perforacije zaliska zbog rasta vegetacije (33). Bolesnici s vegetacijom na mitralnom ili trikuspidnom zalisku mogu razviti rupturu kordi kad infekcija progredira ispod ušća zaliska. Infekcija se može proširiti i na okolne strukture kao što su prsten zaliska, okolni miokard, provodni sustav srca ili fibrozno tkivo između mitralnog i aortnog zaliska. Lokalnim širenjem infekcije mogu nastati paravalvularni apsces ili fistule (34) te blokovi atrioventrikulskog provođenja. Otkidanjem djelića vegetacije nastaju sistemske (koža, slezena, jetra, bubrezi) i cerebralne embolizacije. Infektivni endokarditis gotovo redovito prati bakterijemija koja se mikrobiološki dijagnosticira pozitivnim hemokulturama (u više od 90% slučajeva) (35), a klinički se prezentira kao sepsa sa svim svojim stadijima (sepsa, teška sepsa, multiorganska disfunkcija, septički šok).

Ishodište IE može, ali i ne mora biti poznato. Većina poznatih ishodišta infekcije su manje traume kože, sluznice usne šupljine, ždrijela ili gastrointestinalnog i urogenitalnog sustava. Kod mnogih bolesnika nije poznato moguće ishodište bakterijemije.



Slika 1. Vegetacija infektivnog endokarditisa aornog zaliska, intraoperativni nalaz (slika ustupljena ljubaznošću dr. Igora Rudeža, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb)

1.1.4 Najčešći uzročnici IE

Najčešći uzročnici IE su gram-pozitivne bakterije, ali bolest, iako znatno rjeđe, mogu uzrokovati i gram-negativne bakterije, atipične bakterije te gljive. Tri najčešće skupine uzročnika su stafilokoki, streptokoki i enterokoki (36). Prema Duke kriterijima za postavljanje dijagnoze IE (37) „tipični“ uzročnici IE su *S. aureus*, *Streptococcus viridans*, *S. bovis*, *Enterococcus species* i mikroorganizmi tzv. HACEK skupine (*Haemophilus species*: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Cardiobacterium hominis*; *Eikenella corrodens* i *Kingella species*). Najčešći uzročnici IE umjetnog zaliska su *Staphylococcus epidermidis* i *S. aureus*, a pojavljuju se obično tijekom prva dva mjeseca nakon kardiokirurškog zahvata.

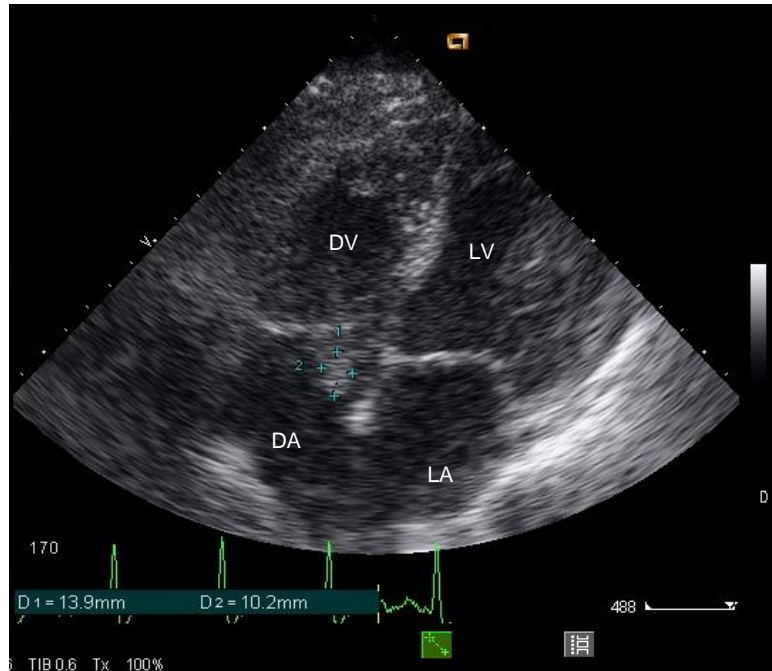
S. aureus je najčešći uzročnik IE u razvijenim zemljama i glavni uzročnik akutnog IE. Stafilokokni IE u pravilu ima tešku kliničku sliku i karakteriziran je brojnim kardijalnim i septičkim komplikacijama te embolijskim događajima (32,38). Od ostalih uzročnika koji mogu uzrokovati teži oblik IE s komplikacijama su streptokoki iz skupine milleri i

anginosus (apscesi i hematogeno širenje infekcije), *Staphylococcus lugdunensis* (agresivni klinički tijek) i HACEK skupina (velike vegetacije s embolizacijama) (4).

1.1.5 Dijagnosticiranje IE

Dijagnoza IE postavlja se na temelju pažljivo uzete anamneze i detaljnog fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza i nalaza hemokultura, elektrokardiograma, radiograma prsnog koša i u konačnici najvažnije pretrage, ehokardiografije. Primjena transtorakalnog (TTE) i/ili transezofagusnog ultrazvuka srca (TEE) neophodna je za točnu dijagnozu, odluku o načinu liječenja i praćenje bolesnika s IE (39) (**Slika 2**). Važno je istaknuti kako je senzibiliziranost liječnika (visoka razina sumnje) ključna u dijagnostičkom postupku.

Na vjerojatni IE ukazuju novonastali regurgitacijski šum nad prekordijem, manifestacije embolija (npr. žarišni neurološki ispad, hipoksemija uz septičke plućne infarkte, gubitak vida - obično na jedno oko, ishemija ekstremiteta) i periferne kožne i sluzničke manifestacije (npr. petehije, konjunktivalna i subungvalna krvarenja, Janewayeve lezije, Oslerovi čvorovi) (**Slika 3**). Definitivna dijagnoza postavlja se na temelju Duke kriterija (40) koji su prihvaćeni 1994. godine, a 2000. godine modificirani uvođenjem tek manjih promjena u smislu uključivanja seroloških podataka i poboljšanja definicije vjerojatnog IE (37,41). Ovi kriteriji kombiniraju kliničke, mikrobiološke, patološke i ehokardiografske značajke bolesti, korisni su za klasifikaciju IE, ali ne zamjenjuju kliničku procjenu. U dijagnostici komplikacija IE pomažu i brojne slikovne dijagnostičke pretrage kao što su ultrazvučni pregled (UZV) trbuha, kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR). Ovim pretragama se dokazuju embolizacije u središnjem živčanom sustavu, probavnom sustavu i plućima.



Slika 2. Transtorakalni prikaz vegetacije na trikuspidnom nativnom zalisku kod intravenskog korisnika droga. LA=lijevi atrij; DA=desni atrij; LV=lijevi ventrikl; DV=desni ventrikl

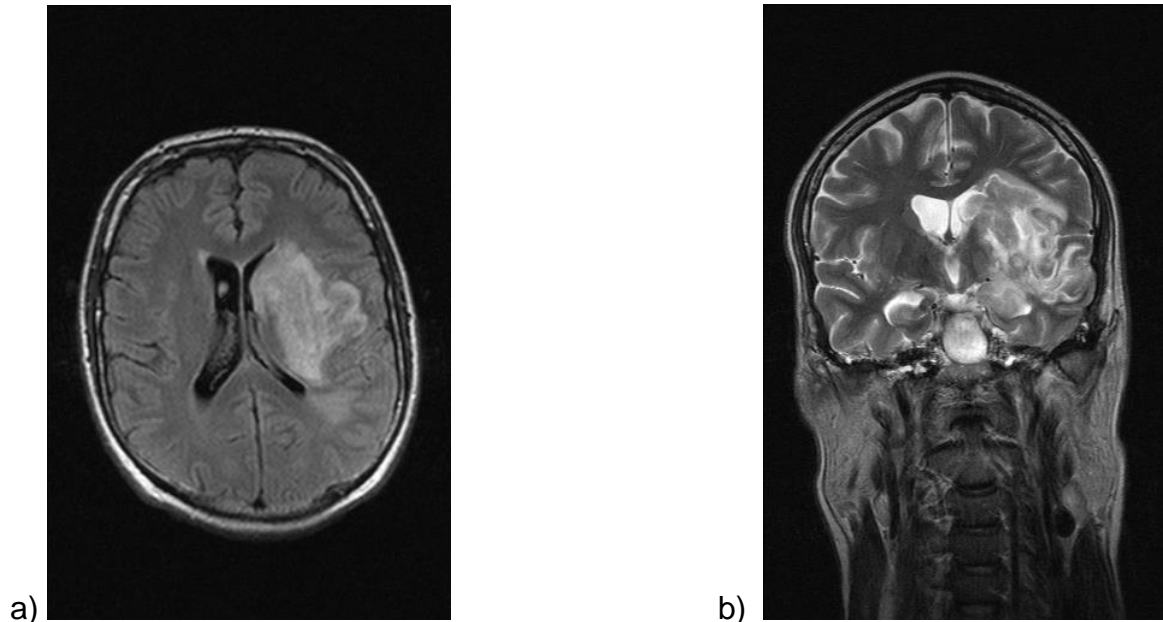


Slika 3. Bolesnik s infektivnim endokarditisom uzrokovanim sa *S. aureus*: a) konjunktivalno krvarenje b) subungvalno krvarenje ili „splinter“ hemoragije c) Janewayeve lezije

1.1.6 Klinička slika IE

Zbog porasta incidencije stafilokoknog IE tijekom 21. stoljeća, IE se češće prezentira kao akutna, a rjeđe kao subakutna ili kronična bolest (36). Najčešći simptom bolesti je

vrućica (prisutna u 90% bolesnika) mada ona može biti minimalna ili čak odsutna. Većina bolesnika (85%) ima auskultacijski čujan šum na srcu što u kombinaciji s vrućicom i pozitivnom hemokulturom (osobito ako se radi o tipičnim uzročnicima IE) liječnika treba navesti na moguću dijagnozu IE. Uz vrućicu i šum na srcu, vide se i različito izraženi opći simptomi, bolovi u leđima, petehijalni osip, konjunktivalna krvarenja, splenomegalija, arterijske embolizacije, septički plućni infarkti i različite neurološke manifestacije (36,42). Vaskularni i imunološki fenomeni kao što su splinter hemoragije, Rotove pjege i glomerulonefritis te embolizacije u mozak (**Slika 4**), pluća i slezenu viđaju se u do 30% bolesnika, često kao inicijalne manifestacije bolesti (43). Infektivni endokarditis gotovo redovito prate klinička i laboratorijska obilježja sepse tako da bolesnici često imaju zimice i tresavice, hipotenziju, tahikardiju i tahipneju, oštećenje bubrežne funkcije i respiratornu insuficijenciju, a u laboratorijskim nalazima se vide povišeni upalni parametri (leukocitoza, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina i prokalcitonina, ubrzana sedimentacija eritrocita), trombocitopenija, poremećaji koagulacije i porast ureje i kreatinina (44,45).



Slika 4. Ishemijski moždani udar kao posljedica embolizacije u a. cerebri media u 37-godišnjeg bolesnika s infektivnim endokarditisom uzrokovanim bakterijom *Haemophilus aphrophilus*; a) T1 MRI, b) T2 MRI.

1.1.7 Ishod bolesnika s IE

Usprkos velikom napretku u dijagnostici i liječenju IE bolnička smrtnost je još uvijek visoka (10-26%), dok je ukupna smrtnost šest mjeseci i godinu dana nakon preboljelog IE još viša (22-30%), najčešće kao posljedica komplikacija ove bolesti (12,46,47,48,49). Analize višegodišnjeg ishoda pokazuju petogodišnju smrtnost od čak 40% (50). Bolest je karakterizirana produljenim trajanjem hospitalizacije, a kod preživjelih često utječe na buduću kvalitetu života (51). Nekoliko studija pokušalo je identificirati prediktore smrtnog ishoda kod bolesnika s IE nativnih i umjetnih zalistaka. Svaki bolesnik imao je jedan od navedenih čimbenika: infekcija sa *S. aureus*, KZS, šećerna bolest, embolijski događaj, paravalvularni apsces, velika vegetacija, ženski spol, kontraindikacija za kirurški zahvat, hipoalbuminemija, perzistentna bakterijemija i poremećaj svijesti (46,52,53,54). Dijabetes se navodi kao najznačajniji prediktor bolničke smrtnosti u bolesnika s IE, a kod bolesnika sa IE uzrokovanim sa *S. aureus* starija životna dob, paravalvularni apsces, zatajenje srca i odsustvo kirurškog liječenja prognostički su čimbenici neovisno povezani sa smrtnim ishodom (55,56).

1.2 Najvažnije komplikacije IE

Infektivni endokarditis može imati brojne komplikacije, kardijalne i/ili nekardijalne zbog kojih bolesnik često treba nadzor i liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) (57,58). Ishod bolesti stoga ne ovisi samo o težini IE već i o prethodnoj kondiciji bolesnika (59), kao i o svim komplikacijama koje prate liječenje u JIL-u (npr. bolničke infekcije multirezistentnim patogenima). Komplikacije IE su često i indikacije za kardiokirurško liječenje.

Najčešća komplikacija IE zbog koje je indiciran prijem u JIL je KZS kao posljedica akutno nastale valvularne regurgitacije zbog oštećenja zaliska vegetacijom ili zbog drugih poznatih razloga KZS-a (npr. zatajenje srca zbog pogoršanja sistoličke i/ili dijastoličke funkcije srca uslijed disfunkcije miokarda tijekom sepse). Druge indikacije su neurološke te septičke i embolijske komplikacije. Simptomatske neurološke komplikacije pojavljuju se kod 20-40% bolesnika (60), mada se klinički inaparentne cerebrovaskularne komplikacije (ishemija i mikrohemoragija) mogu pojaviti u čak do

80% bolesnika (61). One su ponekad inicijalna manifestacija IE (62), tako da je kod bolesnika koji se prezentiraju s meningitisom, moždanim udarom (uz vrućicu) ili apscesom mozga uvijek potrebno pomisliti da se radi o kardiogenoj embolizaciji i IE kao osnovnoj bolesti. Različiti su mehanizmi nastanka neuroloških komplikacija pa je primjerice ishemijski cerebrovaskularni inzult zapravo embolijska komplikacija. Ostale značajne embolijske komplikacije su sljepoća, ishemija ekstremiteta, septički plućni infarkti (zbog plućnih embolizacija kod desnostranog IE), akutna paraplegija ili tetraplegija (embolija spinalnih arterija), infarkt miokarda, metastatski apscesi slezene, bubrega i mišića psoasa.

Česta kardijalna komplikacija IE je i paravalvularni apsces (u 8-20% bolesnika, češće kod stafilokoknog IE) s posljedičnim poremećajem atrioventrikulskog provođenja (36,53,63,64). Najčešće se vidi kod bolesnika sa stafilokoknim IE aortnog zaliska. Rijetke, ali važne komplikacije su i fistulozne intrakardijalne komplikacije, disekcija aortnog zaliska, perikarditis, vertebralni osteomijelitis i artritis.

S obzirom na činjenicu da se IE liječi dugo antibioticima te često kirurški, važne su i komplikacije povezane s liječenjem: nefrotoksičnost zbog primjene aminoglikozida i vankomicina, sekundarne bakterijemije povezane s primjenom centralnih venskih katetera, rani postoperativni PVE, medijastinitis, medikamentozna vrućica, alergijske reakcije na lijekove, krvarenja zbog predoziranja antikoagulantnim lijekovima (kod PVE).

1.2.1 Sepsa i IE

Infektivni endokarditis bolest je praćena obilježjima sepse različitog intenziteta, a posljedice sepse odraz su težine patofiziološkog i kliničkog kontinuuma sepse (65). Sepsa se, tijekom IE može komplicirati oštećenjem brojnih organa, te rezultirati septičkim šokom i sindromom multiorganske disfunkcije (MODS). Težina infekcije odnosno intenzitet sustavnog upalnog odgovora i povezanost s ishodom u ovih bolesnika nije dovoljno istražena.

Sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS, od *engl.* Systemic Inflammatory Response Syndrome), sepsa, teška sepsa (i sindrom multiorganske disfunkcije) i septički šok inicijalno su definirani 1991. godine konsenzusom Američkog pulmološkog društva i Društva za intenzivnu medicinu (65). Ove definicije su ponovno razmatrala 2001. i 2012. godine najznačajnija američka i europska društva za intenzivnu medicinu.

Praktične modifikacije ovih definicija objavljene su u recentnoj literaturi (66,67), a ističe se činjenica kako SIRS i sepsa počivaju na kontinuumu težine koji završava s MODS-om.

Rezultati istraživanja utjecaja težine sepse i septičkih komplikacija na ishod u bolesnika s IE su kontroverzni (59,63,68,69,70,71). Nekoliko studija je identificiralo najvažnije kliničke karakteristike koje predviđaju ishod u bolesnika s IE (53,72), ali je vrlo malo podataka o prognostičkim čimbenicima i ishodu najtežih septičkih bolesnika s IE koji se, u pravilu, liječe u JIL. Čak i najveća multicentrična studija o IE (International Collaboration on Endocarditis – Prospective Cohort Study, ICE-PCS) ne opisuje utjecaj težine intenziteta sepse na ishod IE (36). Također, primjena klasifikacijskih bodovnih sustava težine bolesti u ovim istraživanjima (APACHE II skor – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score; SOFA skor – Sequential Organ Failure Assessment score; ODIN skor – Organ Dysfunctions and/or INfection score, SAPS II skor – New Simplified Acute Physiology score) je nedovoljna ili neujednačena, usprkos činjenici da su najvažniji parametri ovih bodovnih sustava septičke komplikacije bolesti (npr. različiti stupnjevi zatajenja organa i organskih sustava). Osim toga, podaci su uglavnom limitirani samo na određene subpopulacije bolesnika s IE kao što su npr. bolesnici s umjetnim zaliscima u JIL, s nozokomijalnim IE u JIL ili IE kod intravenskih korisnika droga koji se liječe u JIL (73,74,75). Do sada su samo tri skupine autora opisali kliničke karakteristike i ishod u bolesnika s IE u JIL bez posebnog osvrta na subpopulacije bolesnika (57,59,69). U tim istraživanjima su vrlo različito (ili nisu uopće) definirani različiti stadiji težine sepse kod bolesnika s IE. Sonnevile i sur. opisali su utjecaj neuroloških komplikacija i posljedične neurološke disfunkcije na ishod u bolesnika s IE u JIL, ali ne i utjecaj teške sepse i septičkog šoka na ishod ovih bolesnika (58).

1.3 Liječenje IE

Neliječeni IE je redovito smrtonosna bolest. Odgovarajuća i pravovremena antimikrobna terapija najvažnija je sastavnica u liječenju IE. Baktericidni antimikrobni lijekovi čine osnovu liječenja, a potrebno ih je primjenjivati najčešće 4-6 tjedana (4) i u visokim koncentracijama, najčešće intravenskom primjenom, u bolnici. Najteži oblici IE koji se liječe u JIL zahtijevaju kompleksno suportivno liječenje (mehanička ventilacija, hemodijaliza, privremeni ES srca) kao i nadzor vitalnih funkcija.

Ovisno o brzini postavljanja dijagnoze i odgovarajućoj antimikrobnoj terapiji te virulenciji patogena i vrsti zahvaćenog zalistka, često je neophodno kirurško liječenje za eradikaciju infekcije i spašavanje života bolesnika. Nažalost, ispravno antimikrobno i pravovremeno kirurško liječenje nije uvijek jednostavno provesti. Kirurško liječenje primjenjuje se kod 25-50% bolesnika tijekom hospitalizacije zbog IE, a kod 20-40% bolesnika u kasnijoj fazi liječenja (7,46,54,76,77). Posljednjih dvadeset godina sve je više studija koje favoriziraju primjenu ranog (tijekom hospitalizacije zbog IE) kardiokirurškog liječenja (50,78,79,80,81). Ovakav način liječenja postaje glavni način liječenja IE praćenog komplikacijama (4,82,83). Identificirati bolesnike koje treba rano operirati nije jednostavno, a pristup uvijek mora biti individualan. Međutim, neka novija istraživanja koja koriste sofisticirane „propensity score“ modele pokazuju kontradiktorne rezultate glede koristi od ranog kirurškog liječenja (71,84,85). U iščekivanju dodatnog napretka u prevenciji, dijagnostici i antimikrobnoj terapiji, čini se da je optimizacija kirurškog pristupa najbolja šansa da se reducira smrtnost od IE.

Indikacije za kardiokirurški zahvat jasne su kod mnogih bolesnika, a međunarodne smjernice daju čvrste preporuke koje se mogu primijeniti na većinu bolesnika s IE (4,82). Ipak, važno je istaknuti kako nema randomiziranih kontroliranih studija na kojim se temelje ove preporuke, jer ih je nemoguće provesti zbog etičkih razloga da se kod bolesnika u kontrolnoj skupini kod kojeg postoji indikacija za operaciju ne primjeni ili odgodi kirurški zahvat. Najčešća indikacija za kardiokirurški zahvat je KZS koje ne reagira na medikamentoznu terapiju što se smatra srednje teškim i teškim KZS (78,86). Ostale indikacije su: teška aortna ili mitralna regurgitacija s odrazom na hemodinamiku (npr. znaci povišenog tlaka u lijevoj klijetki na kraju dijastole), perivalvularna infekcija (apsces ili fistula), perzistentna vrućica i pozitivne hemokulture >7-10 dana, IE uzrokovan gljivom ili visoko rezistentnim uzročnikom, velika vegetacija na zaliscima (>10 mm) nakon jedne ili više embolizacija u vitalne organe, a nakon započinjanja antimikrobne terapije te vegetacija >15 mm (4,87). Iako postoje brojna istraživanja koje potvrđuju opravdanost ovih indikacija, ponajprije kod bolesnika s KZS (88,89) još uvijek je malo istraživanja o utjecaju kardiokirurškog liječenja na ishod u bolesnika s teškim IE koji se liječe u JIL, osobito s IE i teškom sepsom i septičkim šokom (63,71). Nadalje, studije koje favoriziraju kardiokirurško liječenje IE rijetko analiziraju različite septičke komplikacije IE i njihov utjecaj na ishod.

Optimalno vrijeme izvođenja kardiokirurškog zahvata kod bolesnika s IE još uvijek nije jasno definirano kod svih komplikacija. Ovo vrijedi i za septičke komplikacije tijekom IE. Kardijalni kirurzi ponekad se teško odlučuju operirati bolesnike s teškom sepsom ili septičkim šokom i IE koji se liječe u JIL-u u najranijoj fazi bolesti (≤ 7 dana od prijema), bez obzira na istovremeno postojanje neke druge indikacije za operativni zahvat (57). Razlog tome je osnovno kirurško pravilo da se ne implantira strani materijal (u ovom slučaju umjetni zalistak) u područje aktivnog infektivnog procesa, zbog mogućeg ranog postoperativnog IE (85,90). Zbog toga jedan broj bolesnika ne doživi kirurški zahvat zbog najtežih stadija sepse (teška sepsa i septički šok). S druge strane, rana kirurška intervencija može biti spasonosna ako se napravi u prvih nekoliko dana nakon dijagnoze IE s akutnom valvularnom regurgitacijom i teškim KZS (85). Iako rijetke studije navode hemodinamski status bolesnika kao osnovnu odrednicu operativne smrtnosti, to se primarno odnosi na KZS (a ne septičko stanje) kao uzrok hemodinamske nestabilnosti (90). Iz dosadašnje literature ne može se vidjeti koliko teška sepsa i septički šok utječu na odgađanje kardiokirurškog zahvata kod bolesnika s IE.

1.4 Svrha disertacije

Svrha disertacije je ispitati prediktivnost indikatora teške sepse i septičkog šoka za konačni ishod u bolesnika s IE te opravdanost ranog kardiokirurškog liječenja u ovakvih visoko rizičnih bolesnika. Također, svrha je ispitati koliko teška sepsa i septički šok utječu na odgađanje kardiokirurškog liječenja bolesnika s IE.

Praktično značenje ovog istraživanja temelji se na potencijalnoj mogućnosti bolje stratifikacije rizika odnosno koristi kardiokirurškog liječenja za selekcionirane bolesnike s IE u svakodnevnoj praksi. Osim toga, odgovor na pitanja u istraživanju mogao bi olakšati kardiokirurzima donošenje odluke o operaciji ove specifične skupine bolesnika s IE.

2. HIPOTEZE

1. Težina sepse, uz poznate komplikacije IE, značajno dodatno utječe na ishod IE.
2. Kod bolesnika s IE i teškom sepsom i/ili septičkim šokom, kardiokirurško liječenje poboljšava ishod bolesti.
3. Teška sepsa i septički šok utječu na odgađanje kardiokirurškog liječenja kod bolesnika s IE, unatoč postojanju drugih indikacija za operaciju.

3. CILJEVI

3.1 Opći cilj

1. Utvrditi povezanost različitih stadija težine sepse i ishoda u bolesnika s IE.

3.2 Specifični ciljevi

1. Utvrditi utjecaj kardiokirurškog liječenja na konačni ishod u bolesnika s IE u skupini bolesnika s teškom sepsom i septičkim šokom.
2. Utvrditi utjecaj teške sepse i septičkog šoka na odluku o kardiokirurškom zahvatu u bolesnika s IE.

4. MATERIJALI I METODE

4.1 Ispitanici

Istraživanje je opservacijska retrospektivna studija temeljena na prospektivno prikupljenim podacima u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu (Klinika). Baza podataka je formirana za potrebe znanstveno-istraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (“Načela primjene antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja” i “Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u jedinicama intenzivne medicine”) te obuhvaća ukupno 322 bolesnika.

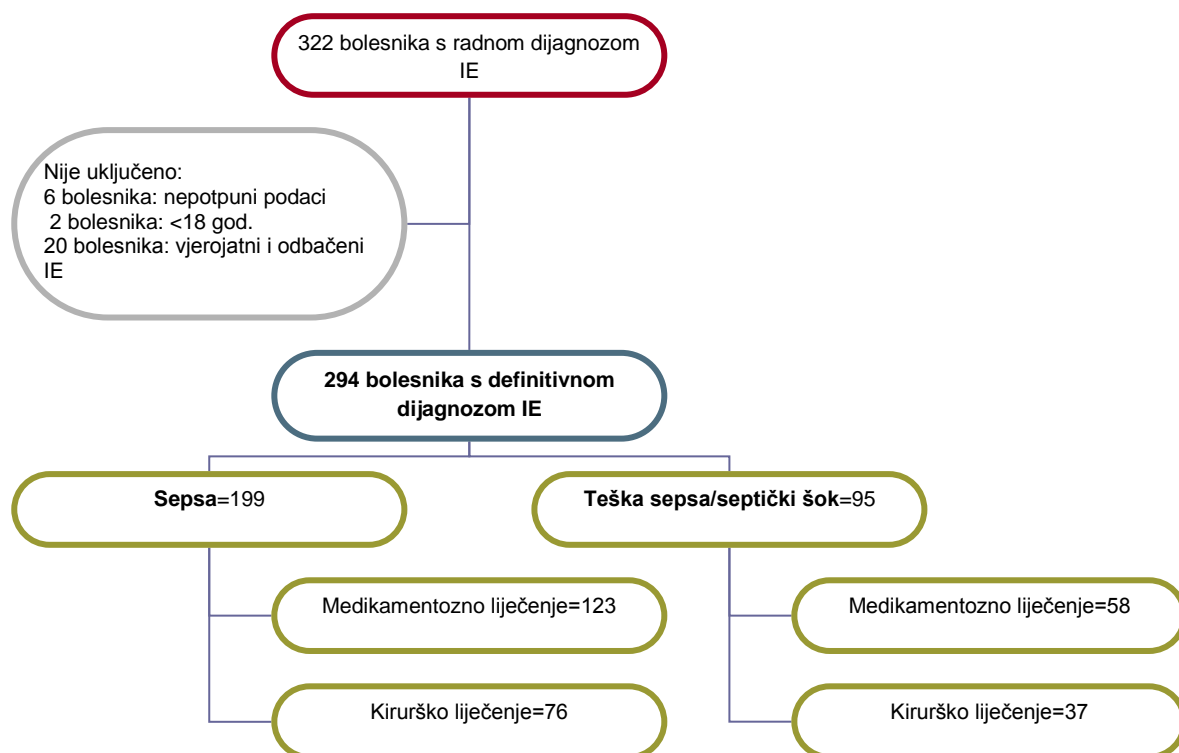
Tijekom promatranog dvanaestogodišnjeg razdoblja između siječnja 2000. godine i prosinca 2011. godine u Klinici je hospitalizirano i liječeno ukupno 56.264 bolesnika s različitim, najčešće infektivnim bolestima. Od navedenog broja ukupno 322 bolesnika (0,57%) liječeno je zbog IE. U studiju je uključeno ukupno 294 bolesnika oba spola s definitivnom dijagnozom IE postavljenom prema modificiranim Duke kriterijima (37,41) u dobi od 18 i više godina. U studiju nije uključeno 20 bolesnika s dijagnozom vjerojatnog i odbačenog IE prema navedenim kriterijima, dva bolesnika mlađa od 18 godina te šest bolesnika s nepouzdanim i nepotpunim podacima relevantnim za studiju (**Slika 5**). Tijekom ispitivanog razdoblja Klinika je raspolagala s oko 250 postelja.

Kako tijekom ispitivanog razdoblja nisu primjenjivane eksperimentalne dijagnostičke ili terapijske mjere, od bolesnika ili njihovih skrbnika nije tražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju uključenih bolesnika ili njihovih skrbnika. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Podatke o bolesnicima i njihovom liječenju tijekom ispitivanog razdoblja prikupljali su liječnici zaposleni u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike. Podaci su svakodnevno izravno unošeni u bazu podataka formiranu u programu Microsoft Access. Baza obuhvaća: osnovne demografske podatke o bolesnicima, podatke o etiologiji (uzročniku) i lokalizaciji vegetacija (vrsta zahvaćenog zaliska), kroničnim bolestima, prethodnoj antimikrobnoj terapiji, prethodnoj antiagregacijskoj i/ili antikoagulacijskoj terapiji, podatke o težini stanja bolesnika (APACHE II skor, SOFA skor i GCS – *engl.* Glasgow Coma Scale) i komplikacijama, podatke o načinu i duljini trajanja liječenja

bolesnika, podatke o trajanju bolesti do hospitalizacije, velike i male kriterije za postavljanje dijagnoze IE prema modificiranim Duke kriterijima, podatke o primjeni mehaničke ventilacije, vazopresora i dijalize kod bolesnika liječenih u JIL, podatke o indikacijama i vremenu izvođenja kardiokirurškog liječenja kao i podatke o razlozima zašto bolesnici nisu operirani (ako je postojala indikacija) te podatke o preživljenju u bolnici, jednogodišnjem i višegodišnjem preživljenju.

Svim bolesnicima su rutinski vađene najmanje četiri hemokulture (dvije aerobne i dvije anaerobne) odmah kod prijema u bolnicu, a u slučaju perzistiranja febriliteta i kontrolne hemokulture. Također, svim bolesnicima je učinjena transtorakalna ehokardiografija, a u slučaju indikacije i transezofagusna ehokardiografija. Ultrazvučna analiza ejekcijske frakcije lijeve klijetke provođenja je najčešće po Teicholzu. Svi bolesnici su primali empirijsku antimikrobnu terapiju, a nakon nalaza hemokultura ciljano prema antibiogramu. Kirurško liječenje je provođeno prema indikacijama iz važećih međunarodnih smjernica (4,82).



Slika 5. Odabir ispitanika s infektivnim endokarditisom za uključenje u istraživanje

Varijable koje su analizirane kod svakog ispitanika bile su:

Prediktorne varijable:

1. dob
2. spol
3. kronične bolesti
4. predisponirajuća stanja za nastanak IE
5. vrsta zahvaćenog zaliska
6. trajanje bolesti do hospitalizacije
7. prethodna antimikrobna, antiagregacijska i antikoagulacijska terapija
8. trajanje bolesti od hospitalizacije do izvođenja kardiokirurškog zahvata
9. etiologija bolesti: *S. aureus*, viridans streptokoki, enterokoki, ostali uzročnici, nedokazani IE
10. sepsa
11. teška sepsa/septički šok
12. komplikacije IE: kongestivno zatajenje srca, neurološke komplikacije, paravalvularni apsces i embolijske komplikacije
13. APACHE II skor (skor za mjerenje težine bolesti odraslog bolesnika primljenog u JIL): dob, tjelesna temperatura, srednji arterijski tlak, arterijski pH, puls, respiratorna frekvencija, natrij u serumu, kalij u serumu, kreatinin, broj leukocita, GCS)
14. SOFA skor (zahvaćenost organskih sustava sepsom): akutno bubrežno zatajenje, zatajenje disanja, diseminirana intravaskularna koagulacija, komplikacija u središnjem živčanom sustavu, akutno zatajenje jetre, kardiovaskularni sustav (srednji arterijski tlak < 70 mm/Hg ili primjena vazopresora).
15. GCS skor – neurološka skala za objektivno mjerenje stanja svijesti (verbalni odgovor, otvaranje očiju, motorički odgovor)
16. mehanička ventilacija
17. vrsta liječenja: antimikrobno, antimikrobno i kirurško

Varijable ishoda:

- **primarna varijabla ishoda:** preživljenje bolesnika - bolničko preživljenje, jednogodišnje preživljenje, petogodišnje preživljenje

- **sekundarna varijabla ishoda:** vrijeme provođenja kardiokirurškog liječenja obzirom na težinu sepse, relaps infekcije

U svrhu testiranja hipoteza bolesnici su klasificirani prema težini sepse, u dvije osnovne skupine bolesnika (**Slika 5**):

1. bolesnici s IE i sepsom
2. bolesnici s IE i teškom sepsom ili septičkim šokom (TSSŠ)

Svi uključeni bolesnici praćeni su do završetka liječenja u bolnici, na kontrolnim pregledima u Ambulanti za infekcije središnjeg živčanog sustava Klinike ili telefonski te za višegodišnji ishod provjerom u matici umrlih grada Zagreba i Republike Hrvatske. Praćenje preživjelih bolesnika provođeno je godinu dana nakon otpusta iz Klinike, a kako bi se dobio podatak o višegodišnjem preživljenju bolesnika napravljeno je presječno praćenje (*engl.* „cross-sectional follow up“) u razdoblju između prosinca 2013. i veljače 2014.

4.2 Definicije

Definicija definitivnog IE temeljila se na važećim modificiranim Duke kriterijima (37,41). Infektivni endokarditis povezan sa zdravstvenom skrbi (nozokomijalni IE) definiran je kao bolnička infekcija ili vanbolnička infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi (npr. ambulantno provođenje kronične hemodijalize). Bolnička infekcija je definirana kao IE u bolesnika hospitaliziranog >48 sati prije nastupa znakova/simptoma karakterističnih za IE. Domicilni IE definiran je kao IE dijagnosticiran kod prijema (ili unutar 48 sati od prijema) u bolesnika koji ne ispunjava kriterije za IE povezan sa zdravstvenom skrbi. Kao kriterij za IE kod IVDU koristio se podatak o aktivnom intravenskom korištenju droga u vrijeme postavljanja dijagnoze IE (32). Paravalvularne komplikacije definirane su kao prisustvo apscesa ili fistule potvrđene TTE ili TEE.

Sepsa je definirana kao prisustvo (vjerojatne ili dokazane) infekcije zajedno sa sistemskim upalnim odgovorom. Teška sepsa je definirana kao sepsa plus sepsom inducirana disfunkcija organa ili hipoperfuzija tkiva (66). Sepsom inducirana

hipoperfuzija tkiva definirana je kao infekcijom inducirana hipotenzija, povišene vrijednosti laktata u krvi ili oligurija. Sepsom inducirana hipotenzija definirana je kao sistolički tlak <90 mmHg ili srednji arterijski tlak <70 mmHg ili sniženje sistoličkog tlaka za ≥ 40 mmHg ispod normale za dob, u odsustvu drugih uzroka hipotenzije. Septički šok je definiran kao sepsom inducirana hipotenzija koja perzistira usprkos adekvatnoj nadoknadi tekućine (67). Sve bolesnike s progresivnom i potencijalno reverzibilnom disfunkcijom dva ili više organa ili organskih sustava (MODS) svrstali smo u skupinu bolesnika s teškom sepsom.

Pojam neurološke komplikacije podrazumijeva sve komplikacije u središnjem živčanom sustavu (SŽS) tijekom IE: moždani udar (ishemijski, hemoragijski), subarahnoidalno krvarenje, meningitis, cerebritis, apsces mozga, mikotična aneurizma, encefalopatija, tranzitorna ishemijska ataka i konvulzije. Moždani udar (cerebrovaskularni inzult) definiran je kao akutni neurološki deficit vaskularne etiologije koji traje dulje od 24 sata (91). Sistemske embolizacije definirane su kao embolizacije izvan SŽS-a. Kongestivno zatajenje srca definirano je prema New York Heart Association (NYHA) klasifikacijskom sustavu (92). U analizu su uvršteni samo bolesnici s NYHA III i IV (srednje teško i teško zatajenje srca). Perzistentna bakterijemija je definirana prema Duke Endocarditis Service kriterijima (40) kao perzistentna vrućica s pozitivnim hemokulturama dulje od 7 do 10 dana. Cerebralne ili sistemske embolizacije bile su potvrđene slikovnim dijagnostičkim tehnikama snimanja (CT, MR ili ultrazvuk).

Operativna smrtnost definirana je kao bilo koja smrt, bez obzira na uzrok, koja se događa unutar 30 dana nakon kirurškog liječenja u ili izvan bolnice ili nakon 30 dana od operacije tijekom iste hospitalizacije (93).

4.3 Statistička analiza

Statistička analiza podataka za kontinuirane varijable uključuje izračunavanje medijana, a kao mjere disperzije interkvartile (25.-75. percentila). Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencije i postoci.

Nul-hipoteza kojom se utvrđuje nepostojanje razlike između ispitivanih skupina provedena je za kategorijske varijable hi-kvadrat testom ili Fisherovim dvosmjernim

egzaktnim testom, a za kontinuirane varijabli Mann-Whitneyevim testom ili Studentov T-testom gdje je broj bolesnika bio veći od 200. Ishodi su uspoređeni univarijatnom analizom. Varijable koje su pokazale mogući utjecaj na ishod na razini p-vrijednosti od 0,1 uključene su u model za multivarijatnu analizu. Za analizu povezanosti varijabli sa smrtnim ishodom korištena je logistička regresijska analiza. Prikladnost modela ispitana je Hosmer-Lemeshovim testom. Izračunate su vrijednosti omjera izgleda (*engl.* odds ratio, OR) s 95% rasponom pouzdanosti.

Razlike u vjerojatnosti preživljenja prikazane su konstrukcijom Kaplan-Meierove krivulje te ispitane Log-rank testom. Za procjenu čimbenika koji utječu na vjerojatnost jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja korištena je Cox regresijska analiza uz izračunavanje omjera ugroženosti (*engl.* hazard ratio) s 95% rasponom pouzdanosti.

Kao granica za odbacivanje nul-hipoteze uzeta je p-vrijednost $\leq 0,05$.

Za statističku analizu rabljen je statistički program SAS for Windows, version 9.3 SAS Institute, North Carolina, USA.

5. REZULTATI

5.1 Utjecaj težine sepse na ishod liječenja bolesnika s IE

5.1.1 Osnovna demografska i klinička obilježja bolesnika s IE

Osnovna demografska i klinička obilježja ispitanika prikazana su u **Tablici 1**. U ispitivanoj kohorti bilo je ukupno 294 bolesnika s definitivnom dijagnozom IE, od toga 196 (66,7%) muškaraca i 98 (33,3%) žena. Medijan dobi svih uključenih bolesnika iznosio je 62,5 godine (minimum 19 godina, maksimum 88 godina). Domicilnih IE bilo je 91,2%, a nozokomijalnih 8,8%.

Tablica 1. Osnovna demografska i klinička obilježja bolesnika s infektivnim endokarditisom s obzirom na težinu sepsa

	Ukupno (N=294)	Sepsa (N=199)	TSSŠ (N=95)	p
Demografska i klinička obilježja				
Dob (godine)	63 (48-71)	63 (48-72)	62 (51-70)	0,617 ¹
Ženski spol	98 (33,3)	63 (31,7)	35 (36,8)	0,378 ²
Trajanje bolesti do hospitalizacije (dani)	5 (3-12)	7 (3-14)	5 (2-8)	0,001
Liječenje u JIL	141 (48)	50 (25,1)	91 (95,8)	<0,001²
Nozokomijalni IE	26 (8,8)	14 (7)	12 (12,6)	0,127 ²
Liječenje pred prijem				
Antimikrobna terapija	102 (34,7)	72 (36,2)	30 (31,6)	0,623 ²
Antiagregacijska terapija	44 (15)	31 (15,6)	13 (13,7)	0,730 ²
Antikoagulacijska terapija	49 (16,7)	35 (17,6)	14 (14,7)	0,617 ²
Arterijska hipertenzija	119 (40,5)	84 (42,2)	35 (36,8)	0,450 ²
Šećerna bolest	68 (23,1)	39 (19,6)	29 (30,5)	0,054 ²
Ishemijska bolest srca	32 (10,9)	24 (12,1)	8 (8,4)	0,426 ²
Alkoholna bolest jetre i ciroza	23 (7,8)	9 (4,5)	14 (14,7)	0,004²
KOPB	21 (7,1)	16 (8)	5 (5,3)	0,474 ²
Maligna bolest	19 (6,5)	10 (5)	9 (9,5)	0,210 ²
HIV	2 (0,7)	1 (0,5)	1 (1,1)	0,543 ²
IVDU	19 (6,5)	14 (7)	5 (5,3)	0,800 ²
Prethodna epizoda IE	7 (2,4)	6 (3)	1 (1,1)	0,435 ²
Charlsonov indeks ≥ 2	68 (23,1)	44 (22,1)	24 (25,3)	0,557 ²
Težina bolesti kod prijema				
APACHE II skor	5 (3-11)	5 (2-6)	15 (10-24)	<0,001¹
SOFA skor	0 (0-2)	0 (0-0)	5 (2-9)	<0,001¹
GCS	15 (15-15)	15 (15-15)	14 (11-15)	<0,001¹

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). ¹ Mann-Whitney test, ² Fisherov dvosmjerni egzakti test. TSSŠ=teška sepsa/septički šok; IE=infektivni endokarditis; JIL=jedinica intenzivnog liječenja; KOPB=kronična opstruktivna plućna bolest; HIV=virus humane imunodeficijencije; IVDU=intravenski korisnici droga; APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment; GCS=Glasgow Coma Scale.

Većina ispitanika (145 bolesnika tj. 83,3%) bila je kondicionirana zbog kroničnih bolesti ili predisponirajućih stanja za nastanak IE. Najčešća kronična bolest bila je arterijska hipertenzija prisutna u 119 (40,5%) bolesnika, dok je šećernu bolest imalo 68 (23,1%), od čega 20 (29,4%) bolesnika šećernu bolest ovisnu o inzulinu. Daljnji značajni udjel u komorbiditetu čini ishemijska bolest srca (10,9%), a slijede alkoholna bolest jetre i ciroza (7,8%), kronična opstruktivna plućna bolest (7,1%) te benigna hipertrofija prostate. Iako se HIV smatra faktorom rizika za nastanak IE (31), u ispitivanoj populaciji bila su samo dva HIV pozitivna bolesnika (0,7%). Intravensko korištenje droga (IVDU) bio je predisponirajući čimbenik za nastanak IE kod 19 (6,5%) bolesnika. Bez poznatih

kroničnih bolesti kao i bez predisponirajućih čimbenika za IE bilo je 49 bolesnika (16,7%).

U 241 (82%) ispitanika se radilo o IE prirodnog ili nativnog zaliska dok je umjetni zalistak (biološki i/ili mehanički) bio zahvaćen u 46 (15,6%) bolesnika (**Tablica 2**).

Šest bolesnika je imalo infekciju elektrode elektrostimulatora srca, a jedan bolesnik infekciju implantiranog kardioverter defibrilatora. Lijevostrani endokarditis nešto je češće zahvatio aortni zalistak (168 ili 57,1% bolesnika), dok je mitralni zalistak inficiran kod 129 (43,9%) bolesnika. Devetnaest bolesnika (6,5%) imalo je IE desne strane srca. Čak 30 (10,2%) bolesnika je imalo istovremeno infekciju nekoliko zalistaka, a najčešće se radilo o zahvaćenosti mitralnog i aortnog zaliska (27 bolesnika). Intravenski korisnici droga su imali IE trikuspidnog zaliska (13 bolesnika), ali i lijevostrani IE (6 bolesnika). Samo jedan bolesnik je imao IE pulmonalnog zaliska.

Etiologija IE je dokazana u 274 bolesnika (93,2%) s jasnom predominacijom *S. aureus* koji je izoliran iz hemokultura 103 (35%) bolesnika. Slijedi IE uzrokovan s bakterijama iz skupine *S. viridans* (20,1%), a na trećem mjestu je enterokok kod 14,6% bolesnika. Ostali uzročnici IE izolirani su u 69 (23,5%) bolesnika, dok kod 20 bolesnika (6,8%) uzročnik nije utvrđen, vrlo vjerojatno zbog prethodne ambulantne primjene antibiotika (kod 50% ovih bolesnika) (**Tablica 2**).

Liječenje u JIL je provođeno u 141 (48,0%) bolesnika, a najčešći razlozi za prijem u JIL bile su komplikacije IE: poremećaj svijesti zbog neuroloških komplikacija IE (94 bolesnika ili 32%), teška sepsa i septički šok (91 bolesnik ili 31%) te KZS (74 bolesnika ili 25,2%). Većina bolesnika (90 ili 63,8%) primljenih u JIL imala dvije ili više komplikacija IE. Mehanička ventilacija provođena je kod 68 (23,1%) bolesnika. Najčešće komplikacije u skupini ispitanika (JIL i odjeli Klinike) bile su one neurološke (110 bolesnika, 37,4%), dok je KZS nastalo kod 80 (27,2%) bolesnika (**Tablica 3**). Sveukupno, barem jedna značajna komplikacija IE bila je prisutna kod 221 (75%) bolesnika.

Svi bolesnici su primali parenteralnu antimikrobnu terapiju prema važećim terapijskim smjernicama u trajanju od četiri do šest tjedana (ovisno o etiologiji i vrsti zaliska). Kirurško liječenje provedeno je u 113 (38,4%) bolesnika, i to u 60,2% bolesnika (68/113) unutar 30 dana od hospitalizacije. Ukupna bolnička smrtnost iznosila je 20,1% (59 od 294 bolesnika), a smrtnost godinu dana nakon otpusta porasla je na 34% (100 bolesnika). Relaps infekcije tijekom jedne godine nakon otpusta iz Klinike zabilježen je

kod 6 (2%) bolesnika. Medijan višegodišnjeg preživljenja kod 136 bolesnika za koje je bilo moguće prikupiti podatke bio je 55 mjeseci (25.-75.percentila: 33-76 mjeseci).

Tablica 2. Lokalizacija infektivnog endokarditisa, ehokardiografski nalaz i etiologija s obzirom na težinu sepsa

	Ukupno (N=294)	Sepsa (N=199)	TSSŠ (N=95)	p
Obilježja zalistaka				
Vrsta zahvaćenog zaliska				0,451 ¹
Nativni	241 (82)	159 (79,9)	82 (86,3)	
Umjetni	46 (15,6)	35 (17,6)	11 (11,6)	
Elektroda ES/IKD	7 (2,4)	5 (2,5)	2 (2,1)	
Lijevostrani IE				
Aortni zalistak	168 (57,1)	115 (57,8)	53 (55,8)	0,801 ²
Mitralni zalistak	129 (43,9)	76 (38,2)	53 (55,8)	0,006²
Desnostrani IE	19 (6,5)	15 (7,5)	4 (4,2)	0,323 ²
Ostale lokalizacije	8 (2,7)	6 (3)	2 (2,1)	1,000 ²
Broj zahvaćenih zalistaka				0,004²
Jedan zalistak	264 (89,8)	186 (93,5)	78 (82,1)	
Više zalistaka	30 (10,2)	13 (6,5)	17 (17,9)	
Ehokardiografski nalaz				
EFLV (%)	60 (55-65)	60 (60-65)	60 (50-60)	<0,001³
Veličina vegetacije				0,006¹
<10 mm	148 (50,3)	112 (56,3)	36 (37,9)	
10 – 20 mm	67 (22,8)	44 (22,1)	23 (24,2)	
>20 mm	28 (9,5)	13 (6,5)	15 (15,8)	
Nema podatka	51 (17,4)	30 (15,1)	21 (22,1)	
Valvularna regurgitacija				0,240 ¹
Nema ili blaga	109 (43,3)	54 (30,3)	15 (20,3)	
Srednje teška	149 (59,1)	102 (57,3)	47 (63,5)	
Teška	34 (13,5)	22 (12,4)	12 (16,2)	
Nema podatka	42 (14,3)	21 (10,6)	21 (22,2)	
Etiologija				
				<0,001¹
<i>S. aureus</i>	103 (35)	46 (23,1)	57 (60)	
<i>S. viridans</i> grupa	59 (20,1)	50 (25,1)	9 (9,5)	
Enterococcus sp.	43 (14,6)	36 (18,1)	7 (7,4)	
Ostali uzročnici	69 (23,5)	52 (26,1)	17 (17,9)	
Nedokazan	20 (6,8)	15 (7,5)	5 (5,3)	

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). ¹Hi-kvadrat test (χ^2); ²Fisherov dvosmjerni egzaktni test; ³Mann-Whitney test. TSSŠ=teška sepsa/septički šok; IE=infektivni endokarditis; EFLV=ejekcijska frakcija lijevog ventrikla; ES=elektrostimulator srca; IKD=implantirani kardioverter defibrilator.

Tablica 3. Komplikacije, liječenje i ishod infektivnog endokarditisa s obzirom na težinu sepse

	Ukupno (N=294)	Sepsa (N=199)	TSSŠ (N=95)	p
Komplikacije				
Neurološke komplikacije	110 (37,4)	32 (16,1)	78 (82,1)	<0,001¹
KZS (NYHA III i IV)	80 (27,2)	21 (10,6)	59 (62,1)	<0,001¹
Moždani udar				<0,001¹
Ishemijski	23 (7,8)	4 (2)	19 (20)	
Hemoragijski i/ili SAH	13 (4,4)	3 (1,5)	10 (10,5)	
Paravalvularni apsces	40 (13,6)	25 (12,6)	15 (15,8)	0,470 ¹
Embolijske, izvan SŽS	17 (5,8)	9 (4,5)	8 (8,42)	0,190 ¹
Perzistentno pozitivne HK	5 (1,7)	4 (2)	1 (1)	1,000 ¹
Liječenje				
Liječenje inotropima	30 (10,2)	0 (0)	30 (31,6)	<0,001¹
Liječenje CVVHD	11 (3,7)	0 (0)	11 (11,6)	<0,001¹
Mehanička ventilacija	68 (23,1)	5 (2,5)	63 (66,3)	<0,001¹
Kardiokirurško liječenje	113 (38,4)	76 (38,2)	37 (38,9)	0,899 ¹
Vrijeme ³				0,771 ²
1-7 dana	8 (7,1)	5 (6,6)	3 (8,1)	
8-30 dana	60 (53,1)	39 (51,3)	21 (56,8)	
>30 dana	45 (39,8)	32 (42,1)	13 (35,1)	
Ishod bolničkog liječenja				<0,001¹
Umrli	59 (20,1)	13 (6,5)	46 (48,4)	
Živi	235 (79,9)	186 (93,5)	49 (51,6)	
Ishod godinu dana nakon otpusta				<0,001¹
Umrli	100 (34)	42 (21,1)	58 (61)	
Živi	170 (57,8)	142 (71,4)	28 (29,5)	
Nemoguć kontakt	24 (8,2)	15 (7,5)	9 (9,5)	

Podaci su prezentirani kao broj (%) osim ako nije drugačije navedeno. ¹Fisherov dvosmjerni egzaktni test, ²Hi-kvadrat test (χ^2), ³vrijeme od početka hospitalizacije do kardiokirurškog zahvata. TSSŠ=teška sepsa/septički šok; SAH=subarahnoidalno krvarenje; CVVHD=kontinuirana veno-venska hemodijaliza; SŽS=središnji živčani sustav; NYHA=New York Heart Association; KZS=kongestivno srčano zatajenje; HK=hemokulture.

5.1.2 Obilježja bolesnika s IE s obzirom na težinu sepse

U svrhu procijene utjecaja različitih stadija sepse na tijek i ishod IE, ispitanici su razvrstani u dvije skupine:

1. bolesnici s IE i sepsom (199 bolesnika ili 67,7%)
2. bolesnici s IE i TSSŠ (95 bolesnika ili 32,3%)

U analizu usporedbe osnovnih demografskih i kliničkih parametara dviju skupina bolesnika uvrštene su varijable za koje je poznato da mogu imati utjecaj na ishod IE (36,46) (**Tablica 1, 2 i 3**).

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi i spolu između dviju skupina bolesnika. Bolesnici u skupini TSSŠ imali su statistički značajno češće zahvaćen mitralni zalistak i istovremeno zahvaćeno više zalistaka, najčešće lijevog srca (**Tablica 2**). Očekivano, bolesnici s TSSŠ bili su statistički značajno kraće bolesni do prijema u bolnicu (medijan 5 dana) i češće su liječeni u JIL (95,8% bolesnika) u usporedbi s bolesnicima sa sepsom (medijan 7 dana; 25,1%). Jedina statistički značajna razlika između dvije skupine s obzirom na komorbiditet jest alkoholna bolest jetre i ciroza koja je češće bila prisutna kod bolesnika s TSSŠ. U istoj skupini gotovo pa značajno češće je bila prisutna i šećerna bolest, no unatoč tome Charlsonov indeks komorbiditeta bio je vrlo sličan u obje skupine (**Tablica 1**). Najčešći uzročnik IE u ispitanika, *S. aureus* je ujedno i vodeći uzročnik u TSSŠ skupini (60%), dok su viridians streptokoki, enterokoki i ostali uzročnici IE rijetko uzročnici teške sepse i septičkog šoka (**Tablica 2**).

Bolesnici s TSSŠ imali su značajno težu kliničku sliku kod prijema u bolnicu i veću prediktivnu smrtnost prema APACHE II skoru (medijan 15), kao i viši SOFA skor (medijan 5). Sindrom multiorganske disfunkcije bio je prisutan kod 13 (13,7%) od 95 bolesnika s TSSŠ. Prosječna vrijednost GCS skora bila je statistički značajno niža u ovoj skupini bolesnika, jer su češće imali poremećaj svijesti i žarišne neurološke ispade (**Tablica 1**). Sve najčešće i najznačajnije komplikacije IE (KZS, neurološke komplikacije i respiratorna insuficijencija) bile su statistički značajno češće u bolesnika s TSSŠ (**Tablica 3**). Bolesnici u ovoj skupini imali su statistički značajno veći broj ishemijskih i hemoragijskih moždanih udara, a iz **Tablice 1 i 3** jasno se vidi da prethodna primjena antiagregacijske i antikoagulacijske terapije do hospitalizacije zbog IE nije utjecala na tu razliku. Kako disfunkcija miokarda često prati tešku sepsu i septički šok tako je i tijekom

IE bila očekivano značajno lošija sistolička funkcija lijevog ventrikla u TSSŠ skupini (**Tablica 2**).

Bez obzira na težinu sepse kardiokirurško liječenje provedeno je gotovo podjednako često u obje skupine bolesnika. Liječenje inotropnim lijekovima bilo je potrebno kod 30 (31,6%), a mehanička ventilacija kod 63 (66,3%) bolesnika s TSSŠ (**Tablica 3**). Jedna bolesnica uspješno je liječena veno-venskom ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom zbog teškog akutnog respiratornog distres sindroma tijekom IE uzrokovanog sa *S. aureus* (podatak nije prikazan) (94). Kod 11 (3,7%) bolesnika s TSSŠ je zbog teškog oštećenja bubrežne funkcije provođena kontinuirana veno-venska hemodijaliza.

S obzirom na sve navedeno, očekivano, bolnička smrtnost je statistički značajno bila viša u bolesnika s TSSŠ (46 tj. 48,4%) u usporedbi s 13 (6,5%) bolesnika sa sepsom i IE.

5.1.3 Čimbenici povezani s bolničkom smrtnošću

S ciljem ispitivanja imaju li različiti stadiji težine sepse utjecaj na ishod liječenja bolesnika s IE napravljena je univarijatna analiza najvažnijih prognostičkih čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom tj. bolničkom smrtnošću (**Tablica 4**).

Tijekom bolničkog liječenja umrlo je ukupno 59 bolesnika ili 20,1%. Univarijatna analiza pokazala je čimbenike povezane s povećanom bolničkom smrtnošću u bolesnika s IE: starija životna dob ($p=0,018$), šećerna bolest ($p=0,015$), alkoholna bolest jetre i ciroza ($p=0,011$), nozokomijalni IE ($p=0,008$), zahvaćenost većeg broja zalistaka endokarditisom ($p=0,003$), te viši APACHE II i SOFA skor kod prijema u bolnicu ($p<0,001$). Također, s bolničkom smrtnošću bile su povezane i sve najčešće i najvažnije komplikacije IE (KZS, neurološke komplikacije, osobito moždani udar; $p<0,001$) kao i niža ejekcijska frakcija lijevog ventrikla (EFLV) srca mjerena ultrazvukom srca ($p<0,001$) te potreba za mehaničkom ventilacijom ($p<0,001$) i infekcija sa *S. aureus* ($p=0,002$). Nadalje, veličina vegetacije bila je povezana s nepovoljnim ishodom ($p=0,009$). Bolesnici s IE umjetnog zaliska nisu imali veću bolničku smrtnost. Univarijatnom analizom septičkih komplikacija tijekom IE vidljivo je da bolesnici u TSSŠ skupini imaju statistički značajno veću smrtnost u usporedbi s bolesnicima koji su imali samo značajke sepse. Kardiokirurško liječenje bilo je povezano sa značajno nižom bolničkom

smrtnošću ($p < 0,001$) (**Tablica 4**). Nije bilo značajnije razlike u bolničkoj smrtnosti s obzirom na vrijeme izvođenja kardiokirurškog zahvata ($p = 0,646$).

Tablica 4. Univarijatna analiza prognostičkih čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom u bolesnika s infektivnim endokarditisom

	Umrli (N=59)	Preživjeli (N=235)	Ukupno (N=294)	p
Dob (godine)	68 (56-75)	61 (48-71)	63 (48-71)	0,018¹
Ženski spol	26 (44,1)	72 (30,6)	98 (33,3)	0,050²
Šećerna bolest	21 (35,6)	47 (20)	68 (23,1)	0,015²
Alkoholna bolest jetre i ciroza	10 (17)	13 (5,5)	23 (7,8)	0,011²
Charlsonov indeks ≥ 2	2,5 (2-4)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,200 ¹
Nozokomijalni IE	11 (18,6)	15 (6,4)	26 (8,8)	0,008²
Vrsta zaliska				0,158 ³
Nativni	46 (78)	195 (83)	241 (82)	
Umjetni	13 (22)	33 (14)	46 (15,6)	
Elektroda ES/IKD	0 (0)	7 (3)	7 (2,4)	
Lijevostrani IE				
Aortni zalistak	39 (66,1)	129 (54,9)	168 (57,1)	0,142 ²
Mitralni zalistak	31 (52,5)	98 (41,7)	129 (43,9)	0,144 ²
Desnostrani IE	2 (3,4)	17 (7,2)	19 (6,5)	0,383 ²
Ostale lokalizacije		8 (3,4)	8 (2,7)	0,365 ²
Broj zahvaćenih zalistaka				0,003²
Jedan zalistak	46 (78)	218 (92,8)	264 (89,8)	
Više zalistaka	13 (22)	17 (7,2)	30 (10,2)	
Etiologija				0,002³
<i>S. aureus</i>	32 (54,2)	71 (30,2)	103 (35)	
<i>S. viridans</i> grupa	4 (6,8)	55 (23,4)	59 (20,1)	
<i>Enterococcus sp.</i>	7 (11,9)	36 (15,3)	43 (14,6)	
Ostali i nedokazani uzročnici	16 (27,1)	73 (31,1)	89 (30,3)	
APACHE II skor	18 (10-25)	5 (2-6)	5 (3-11)	<0,001¹
SOFA skor	7 (2-10)	0 (0-1)	0 (0-2)	<0,001¹
GCS	14 (10-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	<0,001¹
Težina sepse				<0,001²
Sepsa	13 (22)	186 (79,1)	199 (67,7)	
Teška sepsa/septički šok	46 (78)	49 (20,9)	95 (32,3)	
Neurološke komplikacije	45 (76,3)	65 (27,7)	110 (37,4)	<0,001²
Moždani udar				<0,001²
Ishemijski	12 (20,3)	11 (4,7)	23 (7,8)	
Hemoragijski i/ili SAH	6 (10,2)	7 (3)	13 (4,4)	
KZS (NYHA III i IV)	37 (62,7)	43 (18,3)	80 (27,2)	<0,001²
Paravalvularni apsces	9 (15,3)	31 (13,2)	40 (13,6)	0,674 ²
Mehanička ventilacija	41 (69,5)	27 (11,5)	68 (23,1)	<0,001²
CVVHD	7 (11,9)	4 (1,3)	11 (3,7)	0,002²
EFLV (%)	60 (50-60)	60 (60-65)	60 (55-65)	<0,001¹
Veličina vegetacije				0,009³
<10 mm	19 (32,2)	129 (54,9)	148 (50,3)	
10-20 mm	15 (25,4)	52 (22,1)	67 (22,8)	
>20 mm	10 (16,9)	18 (7,7)	28 (9,5)	
Nema podatka	15 (25,4)	36 (15,3)	51 (17,4)	
Antiagregacijska terapija	10 (16,9)	34 (14,5)	44 (15)	0,683 ²
Antikoagulacijska terapija	15 (25,4)	34 (14,5)	49 (16,7)	0,051 ²
Kardiokirurški zahvat	10 (16,9)	103 (43,8)	113 (38,4)	<0,001²
Vrijeme⁴				0,646 ³
1-7 dana	0 (0)	8 (7,8)	8 (7,1)	
8-30 dana	6 (60)	54 (52,4)	60 (53,1)	
iznad 30 dana	4 (40)	41 (39,8)	45 (39,8)	

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). ¹ Student t-test, ²Fisherov dvosmjerni egzaktan test, ³Hi-kvadrat test (χ^2), ⁴ vrijeme od početka hospitalizacije do kardiokirurškog zahvata. IE=infektivni endokarditis; ES=elektrostimulator; IKD=kardioverter defibrilator; EFLV= ejekcijska frakcija lijevog ventrikla; SAH=subarahnoidalno krvarenje; CVVHD=kontinuirana veno-venska hemodijaliza; NYHA=New York Heart Association; KZS=kongestivno srčano zatajenje; APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment; GCS=Glasgow Coma Scale.

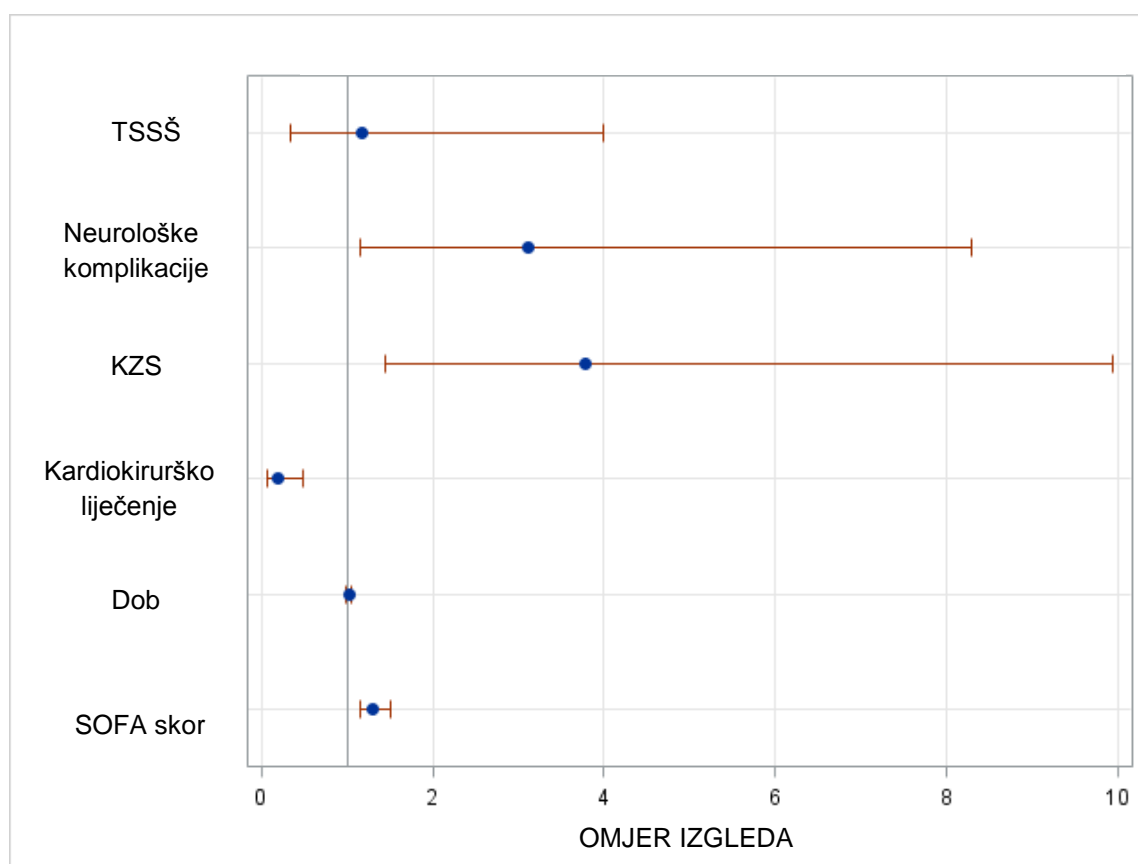
Jedan od najvažnijih odgovora koje traži ovo istraživanje jest neovisni utjecaj teške sepsa i septičkog šoka na smrtni ishod bolesnika s IE. Stoga je provedena multivarijatna logistička regresijska analiza (**Tablica 5 i 6**) u kojoj je ishodna varijabla bila bolnička smrtnost. U logističku regresijsku analizu uvrštene su najznačajnije prethodno statistički značajne varijable za ishod liječenja u univarijatnoj analizi: te, neurološke komplikacije, KZS, dob, SOFA skor i kardiokirurško liječenje. Glasgowska ljestvica kome nije uvrštena, jer je sastavni dio SOFA skora. Analizom su napravljena dva različita modela. U prvom modelu analizirano je kako teška sepsa i septički šok zajedno utječu na smrtni ishod, dok se drugim modelom željelo vidjeti kakav je utjecaj septičkog šoka kao neovisne varijable na smrtni ishod. Modeli su bili prikladni, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavali su pretpostavke za provođenje analize. Rezultati su prikazani u **Tablici 5 i 6** i na **Slikama 6 i 7**. Slijedeće varijable bile su neovisno povezane s povećanom bolničkom smrtnošću: neurološke komplikacije ($p=0,023$; $OR=3,107$ [95%CI, 1,154-8,286]), KZS ($p=0,006$; $OR=3,773$ [95%CI, 1,449-9,929]) i SOFA skor ($p<0,001$; $OR=1,306$ [95%CI, 1,144-1,513]), dok je kardiokirurško liječenje bilo neovisno povezano sa sniženom bolničkom smrtnošću ($p=0,001$; $OR=0,185$ [95%CI, 0,063-0,494]) (**Tablica 5**).

Rezultati su također pokazali da prisutnost TSSŠ (model 1) ili septičkog šoka (model 2) nisu bili statistički značajno povezani s povećanom bolničkom smrtnošću ($p=0,807$; $OR=1,167$ [95%CI, 0,333-3,999] za model 1, odnosno $p=0,319$; $OR=0,504$ [95%CI, 0,125-1,923 za model 2]) (**Tablica 5 i 6**). Pokazalo se i da je visoki SOFA skor čimbenik najjače povezan s povećanom bolničkom smrtnošću.

Tablica 5. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najvažnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 1 – TSSŠ)

Varijabla	Procjena omjera izgleda		
	Omjer izgleda (OR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti (CI)	P
TSSŠ	1,167	0,333 – 3,999	0,807
Neurološke komplikacije	3,107	1,154 – 8,286	0,023
KZS	3,773	1,449 – 9,929	0,006
Kardiokirurško liječenje	0,185	0,063 – 0,494	0,001
Dob	1,017	0,990 – 1,047	0,244
SOFA skor	1,306	1,144 – 1,513	<0,001

TSSŠ=teška sepsa/septički šok; KZS=kongestivno zatajenje srca; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; OR=odds ratio; CI=confidence interval

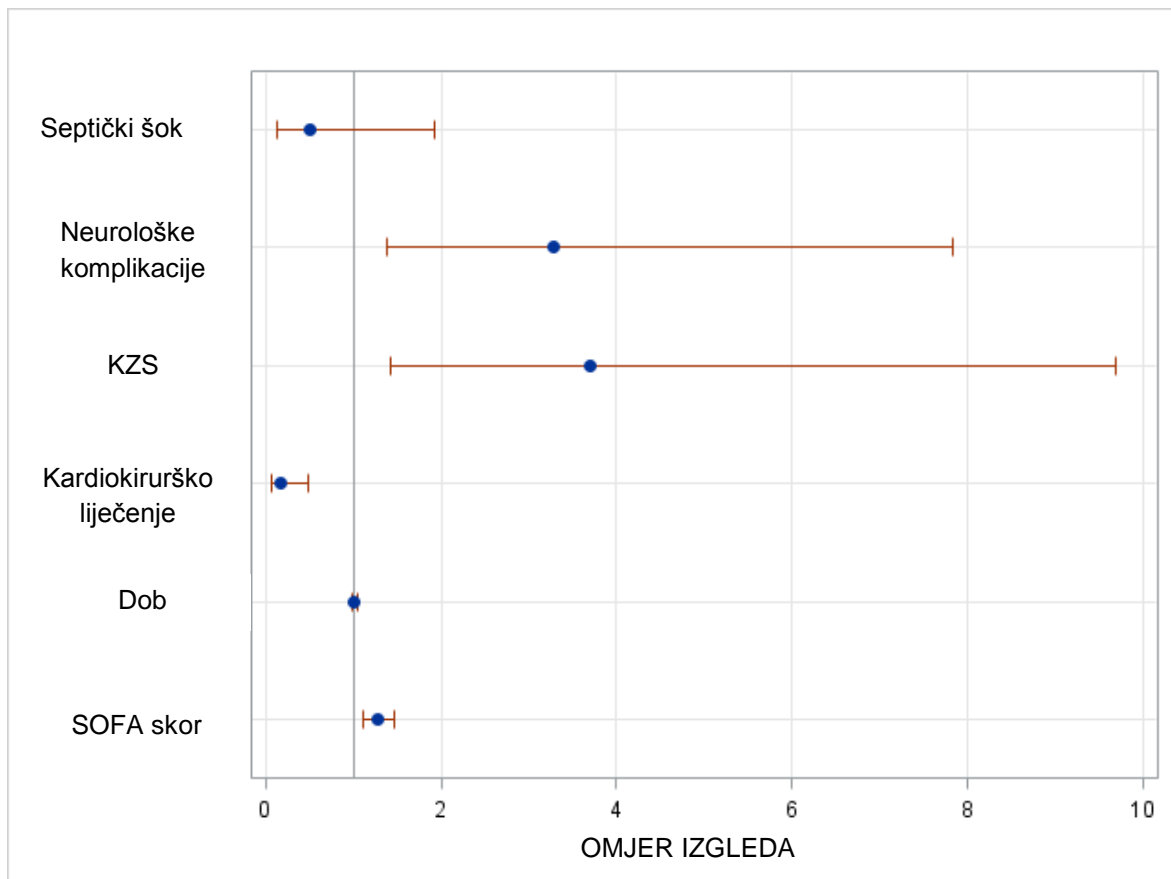


Slika 6. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanost u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 1 – TSSŠ)

Tablica 6. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najvažnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 2 – septički šok)

Varijabla	Procjena omjera izgleda		p
	Omjer izgleda (OR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti (CI)	
Septički šok	0,504	0,125 - 1,923	0,319
Neurološke komplikacije	3,277	1,387 - 7,829	0,007
KZS	3,700	1,427 - 9,679	0,007
Kardiokirurško liječenje	0,181	0,060 - 0,487	0,001
Dob	1,015	0,988 - 1,045	0,304
SOFA skor	1,270	1,114 - 1,465	<0,001

KZS=kongestivno zatajenja srca; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; OR=odds ratio; CI=confidence interval



Slika 7. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanost u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 2 – septički šok)

5.2 Kardiokirurško liječenje bolesnika s IE

5.2.1 Utjecaj kardiokirurškog liječenja na ishod u bolesnika s IE

S ciljem ispitivanja utjecaja različitih modaliteta liječenja IE (medikamentozno i kardiokirurško liječenje) na bolničko preživljenje oboljelih, napravljena je univarijatna analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem (**Tablica 7**), a zatim i analiza jednogodišnjeg (**Slika 8 i Tablica 8**) i petogodišnjeg preživljenja (**Slika 9 i Tablica 9**). Kardiokirurško liječenje tijekom hospitalizacije provedeno je kod 113 (38,4%) bolesnika. Od 113 bolesnika njih 92 (81,4%) imalo je IE nativnog zaliska, a 16 (14,2%) bolesnika IE umjetnog zaliska. Operativna smrtnost IE native valvule iznosila je 8,7% (8 bolesnika), a umjetnog zaliska 12,5% (2 bolesnika), $p=0,641$ (podaci nisu prikazani u tablici).

Analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem pokazuje statistički značajno nižu bolničku smrtnost operiranih bolesnika, 10 (8,8%) u usporedbi s 49 (27,1%) bolesnika koji su liječeni samo medikamentozno, bez operacije. Iz **Tablice 7**. se vidi da su obje skupine bolesnika koje smo uspoređivali imali vrlo slične demografske i kliničke karakteristike. Najvažniji čimbenici povezani s kardiokirurškim zahvatom bili su: mlađa životna dob ($p<0,001$), KZS ($p=0,015$), paravalvularni apsces ($p<0,001$), niži APACHE II skor ($p=0,003$) (ali ne i SOFA skor) i veličina vegetacija na srčanim zaliscima ($p=0,001$). SOFA skor nije bio povezan s kardiokirurškim zahvatom ($p=0,725$). Učestalost različitih stadija sepse u obje skupine bila je praktično jednaka ($p=0,899$).

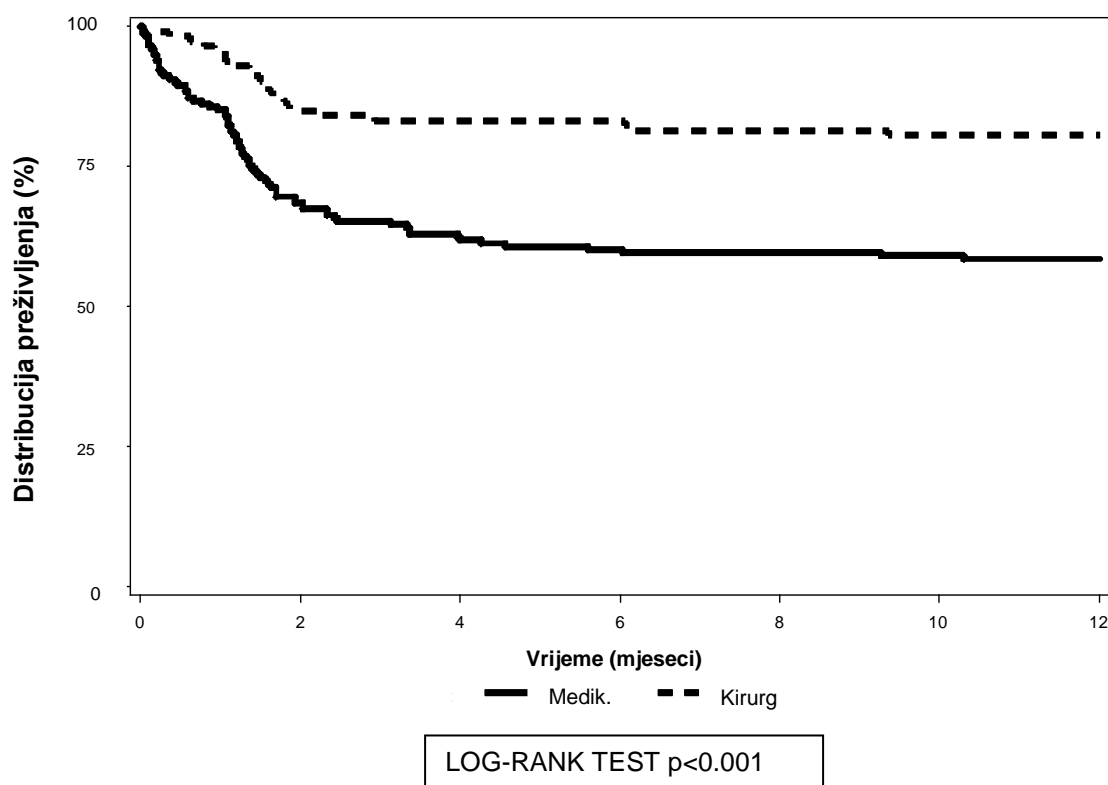
Tablica 7. Univarijatna analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem u bolesnika s infektivnim endokarditisom

	Nisu operirani (N=181)	Operirani (N=113)	Ukupno (N=294)	p
Dob (godine)	66 (57-74)	55 (41-66)	63 (48-71)	<0,001¹
Ženski spol	67 (37)	31 (27,4)	98 (33,3)	0,090 ²
Vrsta zalistka				0,186 ²
Nativni	149 (82,3)	92 (81,4)	241 (82)	
Umjetni	30 (16,6)	16 (14,2)	46 (15,6)	
Elektroda ES/IKD	2 (1,1)	5 (4,4)	7 (2,4)	
Lijevostrani IE				
Aortni zalistak	104 (57,5)	64 (56,6)	168 (57,1)	0,904 ²
Mitralni zalistak	81 (44,8)	48 (42,5)	129 (43,9)	0,719 ²
Desnostrani IE	9 (5)	10 (8,8)	19 (6,5)	0,225 ²
Ostale lokalizacije	3 (1,7)	5 (4,4)	8 (2,7)	0,268 ²
Broj zahvaćenih valvula				0,330 ²
Jedna valvula	165 (91,2)	99 (87,6)	264 (89,8)	
Više valvula	16 (8,8)	14 (12,4)	30 (10,2)	
Etiologija				0,408 ³
<i>S. aureus</i>	69 (38,1)	34 (30,1)	103 (35)	
<i>S. viridans</i> grupa	37 (20,4)	22 (19,5)	59 (20,1)	
Enterococcus sp.	23 (12,7)	20 (17,7)	43 (14,6)	
Ostali i nedokazani uzročnici	52 (28,7)	37 (32,7)	89 (30,3)	
APACHE II skor	6 (3-12)	5 (2-9)	5 (3-11)	0,003¹
SOFA skor	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,725 ¹
Težina sepsa				0,899 ²
Sepsa	123 (68)	76 (67,3)	199 (67,7)	
Teška sepsa/septički šok	58 (32)	37 (32,7)	95 (32,3)	
Neurološke komplikacije	70 (38,7)	40 (35,4)	110 (37,4)	0,621 ²
KZS (NYHA III i IV)	40 (22,1)	40 (35,4)	80 (27,2)	0,015²
Paravalvularni apsces	10 (5,5)	30 (26,5)	40 (13,6)	<0,001²
Moždani udar				0,922 ²
Ishemijski	14 (7,7)	9 (8)	23 (7,8)	
Hemoragijski/SAH	9 (5)	4 (3,5)	13 (4,4)	
Mehanička ventilacija				
CVVHD	8 (4,4)	3 (2,7)	11 (3,7)	0,540
EFLV (%)	60 (55-65)	60 (60-65)	60 (55-65)	0,104 ¹
Antiagregacijska terapija	32 (17,7)	12 (10,6)	44 (15)	0,130 ²
Antikoagulacijska terapija	35 (19,3)	14 (12,4)	49 (16,7)	0,148 ²
Veličina vegetacije				<0,001³
<10 mm	110 (60,8)	36 (31,9)	146 (49,7)	
10-20 mm	27 (14,9)	39 (34,5)	66 (22,4)	
>20 mm	10 (5,5)	18 (15,9)	28 (9,5)	
nema podatka	34 (18,8)	20 (17,7)	54 (18,4)	
Vrijeme izvođenja operacije				
1-7 dana		8 (7,1)		
8-30 dana		60 (53,1)		
>30 dana		45 (39,8)		
Ishod bolničkog liječenja				<0,001²
Umrli	49 (27,1)	10 (8,8)	59 (20,1)	
Živi	132 (72,9)	103 (91,2)	235 (79,9)	

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). ¹ Mann-Whitney test, ²Fisherov dvosmjerni egzaktini test, ³ Hi-kvadrat test (χ^2). IE=infektivni endokarditisi; ES=elektrostimulator; IKD= implantirani kardioverter defibrilator; EFLV=ejekcijska frakcija lijevog ventrikla; SAH=subarahnoidalno krvarenje; CVVHD= kontinuirana venovenska hemodijaliza; NYHA=New York Heart Association; APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; KZS=kongestivno srčano zatajenje.

Analiza jednogodišnjeg preživljenja bolesnika s IE

Za analizu preživljenja i izračun omjera ugroženosti (*engl.* hazard ratio) učinjena je Kaplan-Meierova krivulja koja pokazuje vjerojatnost preživljenja prvih godinu dana nakon prijema u bolnicu, a zatim i Coxova regresijska analiza. Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Rezultati su prikazani na **Slici 8** i u **Tablici 8**.



Slika 8. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bolesnika s infektivnim endokarditisom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Tablica 8. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom (jednogodišnje praćenje)

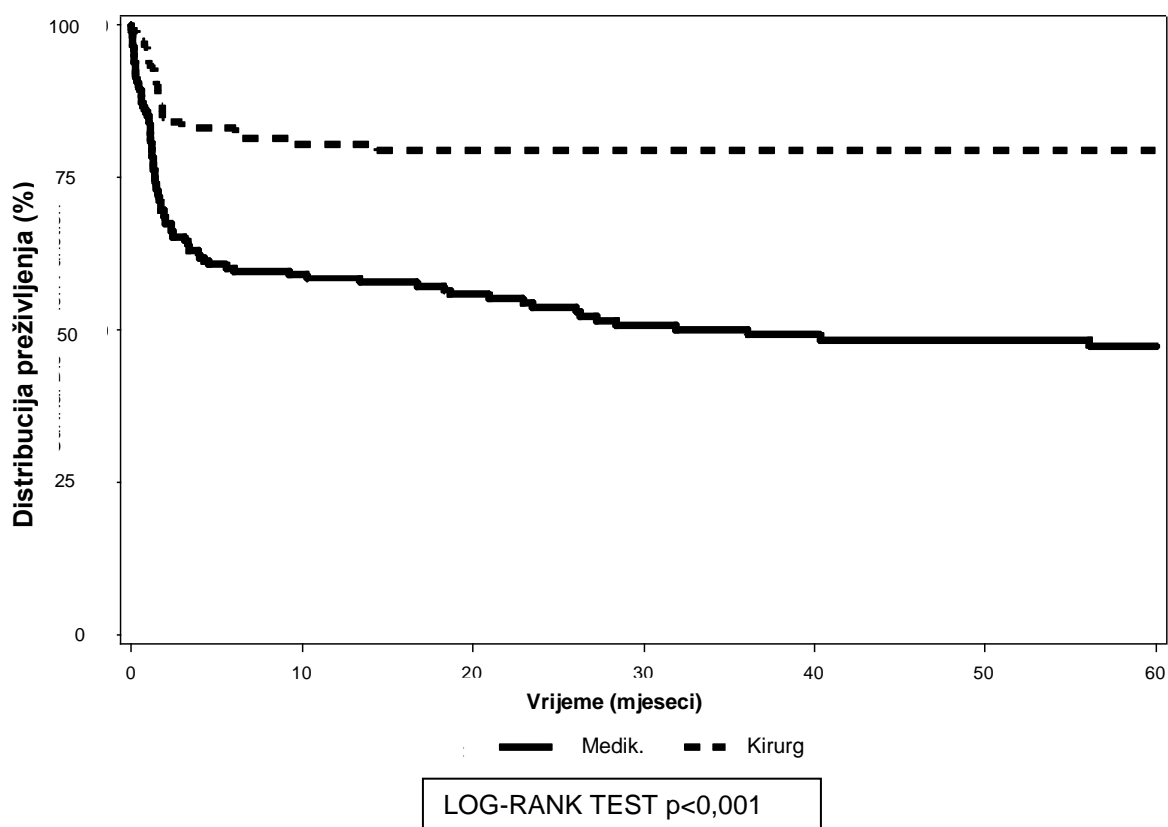
Varijabla	Procjena omjera ugroženosti		
	Omjer ugroženosti (HR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti omjera ugroženosti (CI)	p
Kirurško liječenje	0,436	0,264 – 0,696	<0,001
Dob	1,030	1,015 – 1,047	<0,001
SOFA skor	1,253	1,199 – 1,307	<0,001

SOFA= Sequential Organ Failure Assessment; HR=hazard ratio; CI=confidence interval

Iz Kaplan-Meier krivulje jasno je vidljivo da bolesnici liječeni samo medikamentozno (bez operacije) s vremenom imaju manju vjerojatnost preživljenja. Razlike u smrtnosti među ispitivanim skupinama ispitane su Log-rank testom koji je pokazao statistički značajnu razliku ($p < 0,001$). Potom je provedena multivarijatna Coxova regresijska analiza koja je potvrdila pozitivan utjecaj kirurškog liječenja na preživljenje. Omjer ugroženosti bolesnika koji su kardiokirurški liječeni iznosi 0,436 ($p < 0,001$; HR=0,436 [95%CI, 0,264-0,696]) što potvrđuje protektivnu ulogu kardiokirurškog liječenja te je kod njih vjerojatnost jednogodišnjeg preživljenja 2,3 puta veća nego u skupini neoperiranih bolesnika. Bolesnici starije dobi i višeg SOFA skora imali su lošiji ishod nakon jednogodišnjeg praćenja ($p < 0,001$; HR=1,030; [95%CI, 1,015-1,047], odnosno $p < 0,001$; HR=1,253; [95%CI, 1,199-1,307]).

Analiza petogodišnjeg preživljenja bolesnika s IE

Također je napravljena analiza petogodišnjeg preživljenja bolesnika, a rezultati su prikazani na **Slici 9** dok je multivarijatna Coxova regresijska analiza prikazana u **Tablici 9**.



Slika 9. Kaplan-Meierova krivulja petogodišnjeg preživljenja bolesnika s infektivnim endokarditisom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Tablica 9. Omjer ugroženosti u bolesnika s infektivnim endokarditisom (petogodišnje praćenje)

Procjena omjera ugroženosti			
Varijabla	Omjer ugroženosti (HR)	95% limiti pouzdanosti omjera ugroženosti (CI)	p
Kirurško liječenje	0,363	0,224 – 0,568	<0,001
Dob	1,030	1,016 – 1,046	<0,001
SOFA skor	1,242	1,191 – 1,293	<0,001

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

Iz Kaplan-Meier krivulje vidi se da bolesnici liječeni samo medikamentozno (bez operacije) s vremenom imaju značajno manju vjerojatnost preživljenja. Razlike u smrtnosti među ispitivanim skupinama ispitane su Log-rank testom koji je pokazao statistički značajnu razliku ($p < 0,001$) (**Slika 9**). Potom je provedena multivarijatna Coxova regresijska analiza koja je potvrdila pozitivan utjecaj kirurškog liječenja na petogodišnje preživljenje. Omjer ugroženosti bolesnika koji su kardiokirurški liječeni iznosi 0,363 ($p < 0,001$; HR=0,363 [95%CI, 0,224 – 0,568] što potvrđuje protektivnu ulogu kardiokirurškog liječenja te je kod njih vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja 2,8 puta veća nego u skupini neoperiranih bolesnika. Petogodišnje praćenje potvrdilo je da bolesnici starije životne dobi i bolesnici s višim SOFA skorom imaju lošije preživljenje ($p < 0,001$; HR=1,030, [95%CI, 1,016 – 1,046], odnosno $p < 0,001$: HR=1,242, [95%CI, 1,191 – 1,293]) (**Tablica 9**).

5.2.2 Utjecaj kardiokirurškog liječenja na ishod u bolesnika s IE i teškom sepsom/septičkim šokom (TSSŠ)

S ciljem testiranja hipoteze da kardiokirurško liječenje poboljšava ishod u bolesnika s TSSŠ napravljena je analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem za obje skupine bolesnika (**Tablica 10**).

Analizirajući čimbenike povezane s kardiokirurškim liječenjem, u skupini s IE i sepsom pronađeno je da su operirani bolesnici bili mlađe životne dobi ($p < 0,001$), nižeg APACHE II skora kod prijema ($p < 0,001$), imali češće zatajenje srca ($p = 0,030$) i paravalvularni apsces ($p < 0,001$) te veće vegetacije na srčanim zaliscima ($p < 0,001$). Nasuprot tome, analizirajući skupinu bolesnika s IE i TSSŠ operirani bolesnici također su bili značajno mlađe životne dobi ($p < 0,001$) i nižeg APACHE II ($p = 0,001$), ali i nižeg SOFA skora ($p = 0,004$) te je značajnije bio prisutan paravalvularni apsces ($p < 0,001$), u odnosu na neoperirane bolesnike iz iste skupine.

Smrtni ishod bio je značajnije prisutan kod neoperiranih bolesnika u TSSŠ skupini ($p < 0,001$), dok u skupini IE i sepse ova razlika nije dosegla statističku značajnost ($p = 0,377$).

Tablica 10. Univarijatna analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem u bolesnika s infektivnim endokarditisom s obzirom na težinu sepse

	IE i SEPSA			IE i TSSŠ		
	Nisu operirani (N=123)	Operirani (N=76)	p	Nisu operirani (N=58)	Operirani (N=37)	p
Dob (godine)	67 (58-75)	52 (44-68)	<0,001¹	65 (56-73)	57 (37-64)	<0,001¹
Ženski spol	43 (35)	20 (26,3)	0,203 ²	24 (41,4)	11 (29,7)	0,251 ²
Vrsta zalistka			0,152 ²			1,000 ²
Nativni	99 (80,5)	60 (78,9)		50 (86,2)	32 (86,5)	
Umjetni	23 (18,7)	12 (15,8)		7 (12,1)	4 (10,8)	
Elektroda ES/IKD	1 (0,8)	4 (5,3)		1 (1,7)	1 (2,7)	
Lijevostrani IE						
Aortni zalistak	74 (60,2)	41 (53,9)	0,460 ²	30 (51,7)	23 (62,2)	0,398 ²
Mitralni zalistak	47 (38,2)	29 (38,2)	1,000 ²	34 (58,6)	19 (51,4)	0,530 ²
Desnostrani IE	7 (5,7)	8 (10,5)	0,270 ²	2 (3,4)	2 (5,4)	0,641 ²
Ostale lokalizacije	2 (1,6)	4 (5,3)	0,205 ²	1 (1,7)	1 (2,7)	1,000 ²
Broj zahvaćenih zalistaka			0,565 ²			0,584 ²
Jedna valvula	116 (94,3)	70 (92,1)		49 (84,5)	29 (78,4)	
Više valvula	7 (5,7)	6 (7,9)		9 (15,5)	8 (21,6)	
Etiologija			0,220 ³			0,332 ²
<i>S. aureus</i>	32 (26)	14 (18,4)		37 (63,8)	20 (54,1)	
<i>S. viridans</i> grupa	34 (27,6)	16 (21,1)		3 (5,2)	6 (16,2)	
<i>Enterococcus</i>	18 (14,6)	18 (23,7)		5 (8,6)	2 (5,4)	
Ostali uzročnici i nedokazani	39 (31,7)	28 (36,8)		13 (22,4)	9 (24,3)	
APACHE II skor	5 (3-6)	2 (2-5)	<0,001¹	19,5 (11-26)	13 (8-17)	0,001¹
SOFA skor	0 (0)	0 (0)	0,475 ¹	7,5 (3-10)	3 (2-5)	0,004¹
Neurološke komplikacije	19 (15,4)	13 (17,1)	0,843 ²	51 (87,9)	27 (73,0)	0,098 ²
Moždani udar			0,275 ²			0,567 ²
Ishemijski	1 (0,8)	3 (3,9)		13 (22,4)	6 (16,2)	
Hemoragijski/SAH	2 (1,6)	1 (1,3)		7 (12,1)	3 (8,1)	
KZS (NYHA III i IV)	8 (6,5)	13 (17,1)	0,030²	32 (55,2)	27 (73,0)	0,089 ²
Paravalvularni apsces	5 (4,1)	20 (26,3)	<0,001²	5 (8,6)	15 (40,5)	<0,001²
EFLV (%)	60 (60-65)	60 (61-66)	0,294 ¹	58 (50-60)	60 (52-65)	0,151 ¹
Antiagregacijska terapija	22 (17,9)	9 (11,8)	0,316 ²	10 (17,2)	3 (8,1)	0,239 ²
Antikoagulacijska terapija	25 (20,3)	10 (13,2)	0,251 ²	10 (17,2)	4 (0,8)	0,555 ²
Ishod liječenja			0,377 ²			<0,001²
Umro	10 (8,1)	3 (3,9)		39 (67,2)	7 (18,9)	
Živ	113 (91,9)	73 (96,1)		19 (32,8)	30 (81,1)	
Veličina vegetacije			<0,001³			0,131 ³
<10 mm	84 (68,3)	26 (34,2)		14 (24,1)	7 (18,9)	
10-20 mm	15 (12,2)	28 (36,8)		26 (44,8)	10 (27)	
>20 mm	4 (3,3)	9 (11,8)		12 (20,7)	11 (29,7)	
nema podataka	20 (16,3)	13 (17,1)		6 (10,3)	9 (24,3)	

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). ¹ Mann-Whitney test, ² Fisherov dvosmjerni egzakti test, ³ Hi-kvadrat test (χ^2). IE=infektivni endokarditis; ES=elektrostimulator; IKD=kardioverter defibrilator; EFLV=ejekcijska frakcija lijevog ventrikla; SAH=subarahnoidalno krvarenje; NYHA=New York Heart Association; KZS=kongestivno srčano zatajenje; APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; TSSŠ=teška sepsa/septički šok.

Tablica 11. Univarijatna analiza čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom u bolesnika s infektivnim endokarditisom s obzirom na težinu sepse

	IE i SEPSA			IE i TSSŠ		
	Umrli (N=13)	Preživjeli (N=186)	p	Umrli (N=46)	Preživjeli (N=49)	p
Dob (godine)	70 (63-75)	62(48-72)	0,222 ¹	67 (56-75)	60 (46-66)	0,005¹
Ženski spol	6 (46,2)	57 (30,6)	0,245 ²	20 (43,5)	15 (30,6)	0,194 ²
Vrsta zalistka			0,139 ³			0,083 ³
Prirodni	8 (61,5)	151 (81,2)		8 (17,4)	3 (6,1)	
Umjetni zalistak	5 (38,5)	30 (16,1)			2 (4,1)	
Elektroda ES/KD		5 (2,7)		38 (82,6)	44 (89,8)	
Lijevostrani IE						
Aortalna valvula	12 (92,3)	103 (55,4)	0,009²	27 (58,7)	26 (53,1)	0,680 ²
Mitralna valvula	4 (30,8)	72 (38,7)	0,770 ²	27 (58,7)	26 (53,1)	0,680 ²
Desnostrani IE	0 (0)	15 (8,1)	0,604 ²	2 (4,3)	2 (4,1)	1,000 ²
Ostale lokalizacije	0 (0)	6 (3,2)	1,000 ²	0 (0)	2 (4,1)	0,495 ²
Broj zahvaćenih zalistaka			0,043²			0,426 ²
Jedna valvula	10 (76,9)	176 (94,6)		36 (78,3)	42 (85,7)	
Više valvula	3 (23,1)	10 (5,4)		10 (21,7)	7 (14,3)	
Etiologija			0,539 ³			0,190 ³
<i>S. aureus</i>	2 (15,4)	44 (23,7)		30 (65,2)	27 (55,1)	
<i>S. viridans</i> grupa	2 (15,4)	48 (25,8)		2 (4,3)	7 (14,3)	
Enterococcus sp.	2 (15,4)	34 (18,3)		5 (10,9)	2 (4,1)	
Ostali i nedokazani uzročnici	7 (53,8)	60 (32,3)		9 (19,6)	13 (26,5)	
APACHE II skor	8 (5-9)	5 (2-6)	0,003¹	23 (15-28)	12 (8-16)	<0,001¹
SOFA skor	1 (0-2)	0 (0-0)	<0,001¹	8 (5-11)	3(1-5)	<0,001¹
Mehanička ventilacija	3 (23,1)	2 (1,1)	0,002²	38 (82,6)	25 (51)	0,001²
Neurološke komplikacije	5 (38,5)	27 (14,5)	0,039²	40 (87)	38 (77,6)	0,289 ²
Paravalvularni apsces	3 (23,1)	22 (11,8)	0,213 ²	6 (13)	9 (18,4)	0,580 ²
KZS (NYHA III i IV)	5 (38,5)	16 (8,6)	0,006²	32 (69,6)	27 (55,1)	0,204 ²
EFLV (%)	60 (60-60)	60 (60-65)	0,317 ¹	55 (50-60)	60 (52-64)	0,106 ¹
Antiagregacijska terapija	2 (15,4)	29 (15,6)	1,000 ²	8 (17,4)	5 (10,2)	0,378 ²
Antikoagulacijska terapija	6 (46,2)	29 (15,6)	0,013²	9 (19,6)	5 (10,2)	0,252 ²
Moždani udar			1,000 ²			0,216 ²
Ishemijski	0 (0)	4 (2,2)		12 (26,1)	7 (14,3)	
Hemoragijski/SAH	0 (0)	3 (1,6)		6 (13)	4 (8,2)	
Kardiokirurški zahvat	3 (23,1)	73 (39,2)	0,377 ²	7 (15,2)	30 (61,2)	<0,001²
Vrijeme izvođenja operacije			0,166 ³			0,263 ³
1-7 dana	0 (0)	5 (2,7)		0 (0)	3 (6,1)	
8-30 dana	0 (0)	39 (21)		6 (13,0)	15 (30,6)	
iznad 30 dana	3 (23,1)	28 (15,1)		1 (2,2)	12 (24,5)	

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). ¹ Mann-Whitney test, ² Fisherov dvosmjerni egzakti test, ³ Hi-kvadrat test (χ^2). IE=infektivni endokarditis; ES=elektrostimulator; IKD=kardioverter defibrilator; APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; KZS=kongestivno srčano zatajenje; NYHA=New York Heart Association; EFLV= ejekcijska frakcija lijevog ventrikla; SAH=subarahnoidalno krvarenje; TSSŠ=teška sepsa/septički šok.

U **Tablici 11** bolesnici su uspoređeni s obzirom na težinu sepse i ishod bolesti. Univarijatnom analizom ishoda u skupini bolesnika koji su uz IE imali sepsu (bez težih

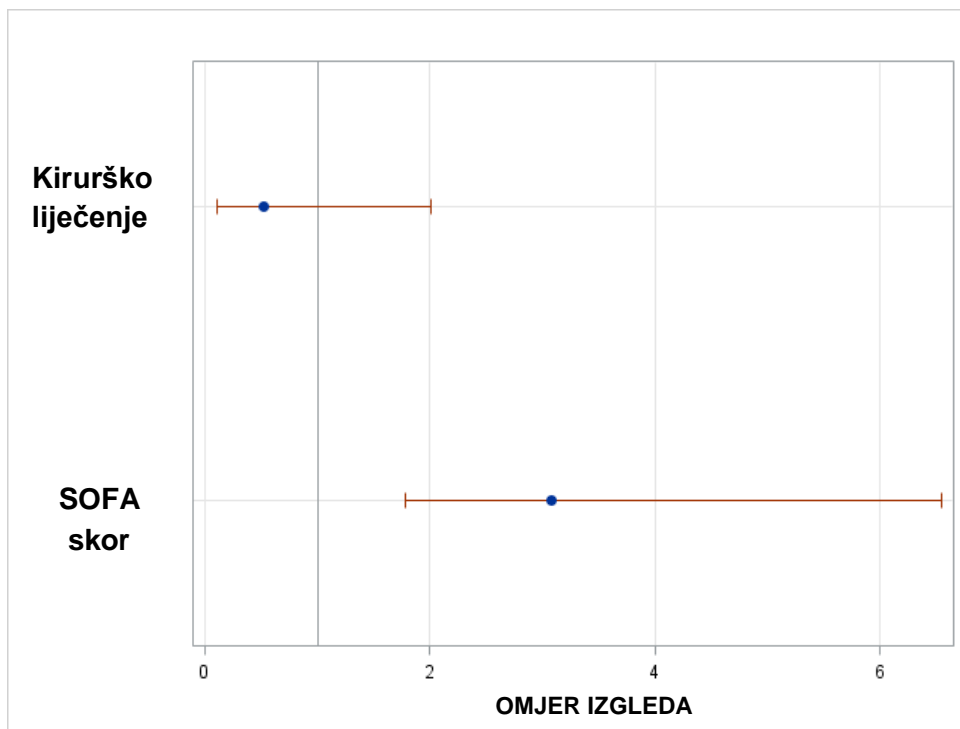
stadija sepse) vidljivo je da na ishod značajno utječe zahvaćenost aortnog zaliska, broj zahvaćenih zalistaka, težina bolesti kod prijema (APACHE II i SOFA skor) učestalost komplikacija bolesti (neurološke komplikacije, KZS) te potreba za mehaničkom ventilacijom), ali i prethodna primjena antikoagulacijske terapije. Nasuprot tome, kardiokirurško liječenje nije imalo utjecaj na ishod liječenja u bolnici ove skupine bolesnika što je potvrđeno i multivarijatnom analizom (**Tablica 12** i **Slika 10**), dok se SOFA skor pokazao kao najznačajniji prediktor lošeg ishoda ($p < 0,001$; OR=3,075, [95%CI 1,781 – 6,549]).

Univarijatnom analizom ishoda u skupini bolesnika koji su uz IE imali prisutne kliničke pokazatelje težih stadija sepse (tešku sepsu/septički šok) pokazalo se da na ishod utječe dob ($p = 0,005$), težina bolesti kod prijema (APACHE II i SOFA skor) ($p < 0,001$), primjena mehaničke ventilacije ($p = 0,001$), ali ne i najčešće komplikacije IE (moždani udar, ostale neurološke komplikacije, KZS). Primjena kardiokirurškog liječenja statistički značajno utječe na pozitivan ishod u ovih bolesnika što je potvrđeno i u multivarijatnoj analizi ($p = 0,002$; OR=0,179, [95%CI 0,056 – 0,521]) (**Tablica 13** i **Slika 11**), dok je i u ovoj skupini SOFA skor najznačajniji pojedinačni prediktor lošeg ishoda (bolnička smrtnost) ($p < 0,001$; OR=3,075, [95%CI 1,781 – 6,549]).

Tablica 12. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najvažnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom

Procjena omjera izgleda			
Varijabla	Omjer izgleda (OR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti (CI)	p
Kardiokirurško liječenje	0,522	0,105 – 2,004	0,372
SOFA skor	3,075	1,781 – 6,549	<0,001

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; OR=odds ratio; CI=confidence interval.

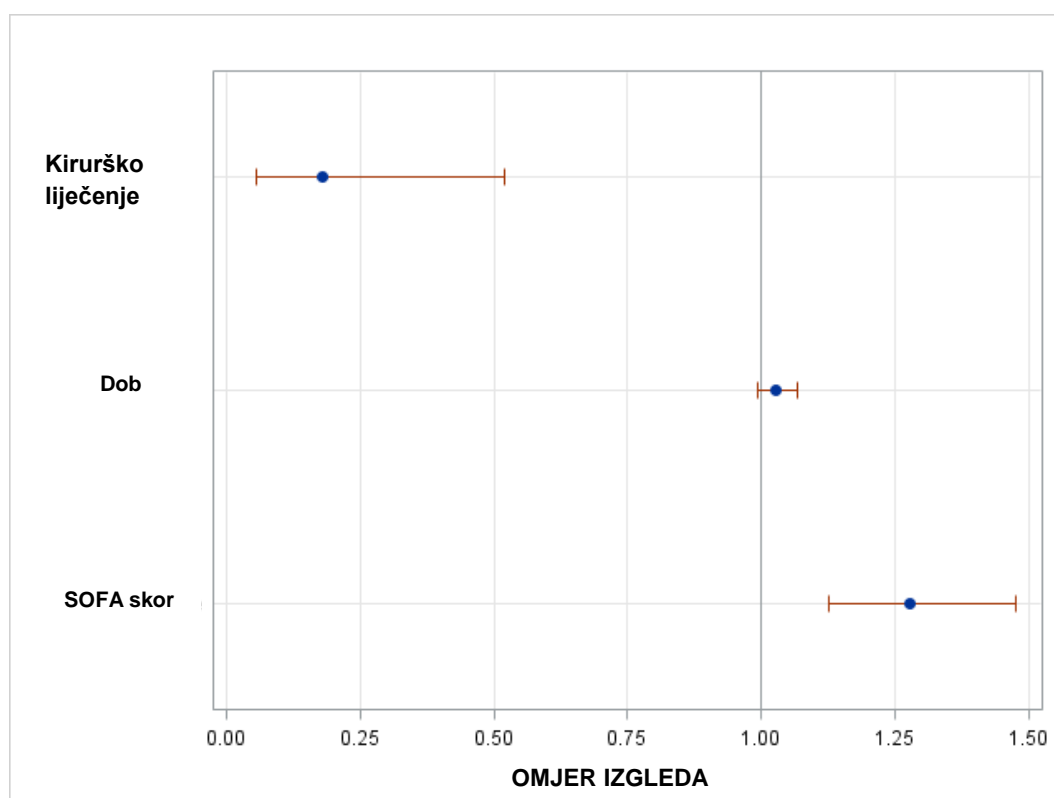


Slika 10. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanosti u bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom

Tablica 13. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najznačajnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom

Procjena omjera izgleda			
Varijabla	Omjer izgleda (OR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti (CI)	p
Kardiokirurško liječenje	0,179	0,056 – 0,521	0,002
SOFA skor	1,279	1,125 – 1,477	<0,001
Dob	1,028	0,992 – 1,068	0,142

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; OR=odds ratio; CI=confidence interval.



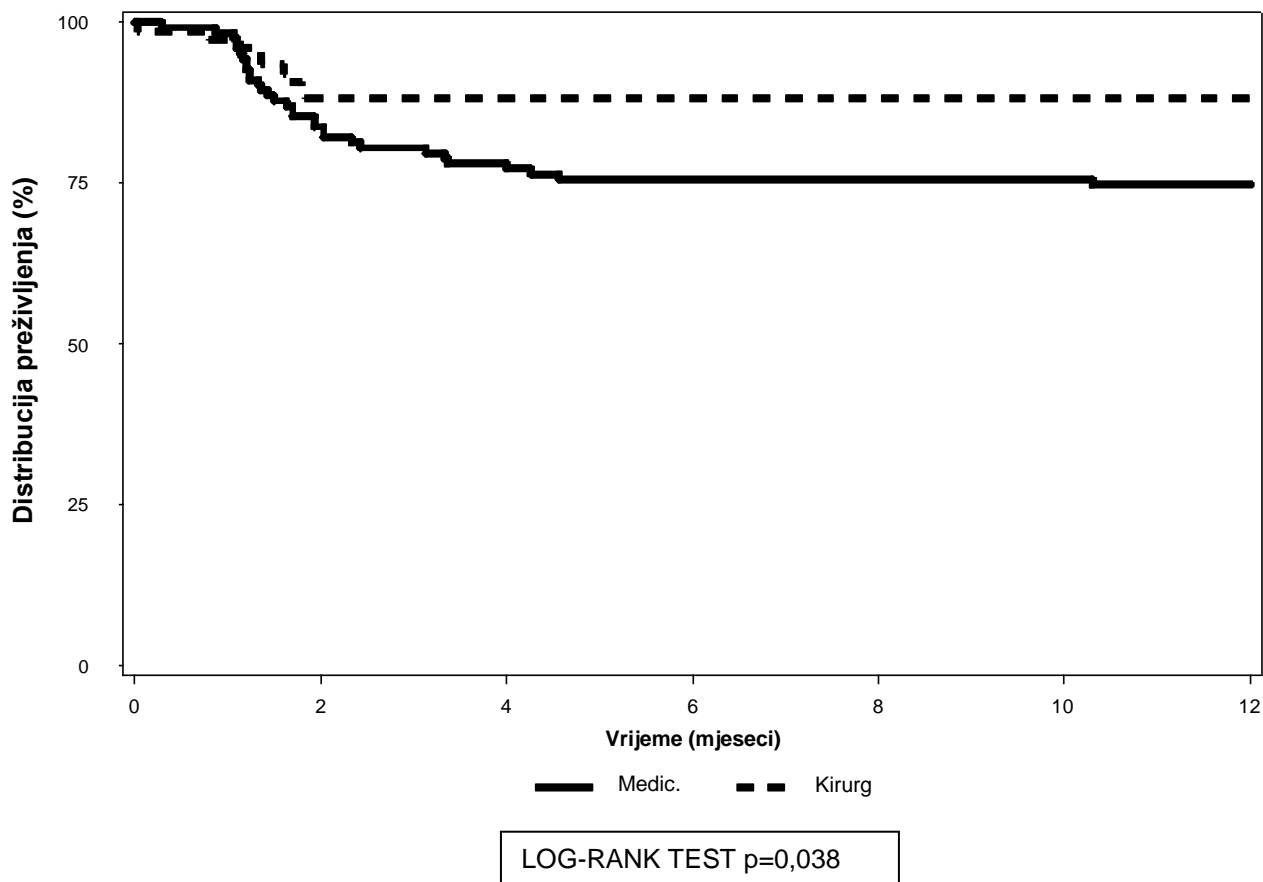
Slika 11. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanosti u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom

Analiza jednogodišnjeg preživljenja bolesnika s IE s obzirom na težinu sepsa

Za analizu jednogodišnjeg preživljenja učinjene su Kaplan-Meierove krivulje koje pokazuju vjerojatnost preživljenja prvih godinu dana nakon prijema u bolnicu s obzirom na način liječenja (kirurško u odnosu na medikamentozno). Napravljena je analiza za obje skupine bolesnika (IE i sepsa te IE i TSSŠ). Zatim je napravljena Coxova regresijska analiza i izračun omjera ugroženosti (*engl.* hazard ratio). Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Rezultati su prikazani na **Slikama 12 i 13** i u **Tablicama 14 i 15**.

Iz Kaplan-Meier krivulje vidljivo je da bolesnici s IE i sepsom liječeni samo medikamentozno (bez operacije) s vremenom imaju manju vjerojatnost preživljenja u odnosu na kardiokirurški liječene bolesnike iz iste skupine. Razlike u smrtnosti među ispitivanim skupinama ispitane su Log-rank testom koji je pokazao statistički značajnu razliku ($p=0,038$). Multivarijatna Coxova regresijska analiza, međutim, nije potvrdila pozitivan utjecaj kirurškog liječenja na preživljenje bolesnika u ovoj skupini ($p=0,225$; HR=0,633, [95%CI 0,288 – 1,280]).

Pozitivan utjecaj na preživljenje bolesnika s IE i sepsom imali su niža životna dob i niži SOFA skor ($p=0,026$; HR=1,026, [95%CI 1,004 – 1,051] odnosno $p<0,001$; HR=1,595, [95%CI 1,265 – 1,923]).



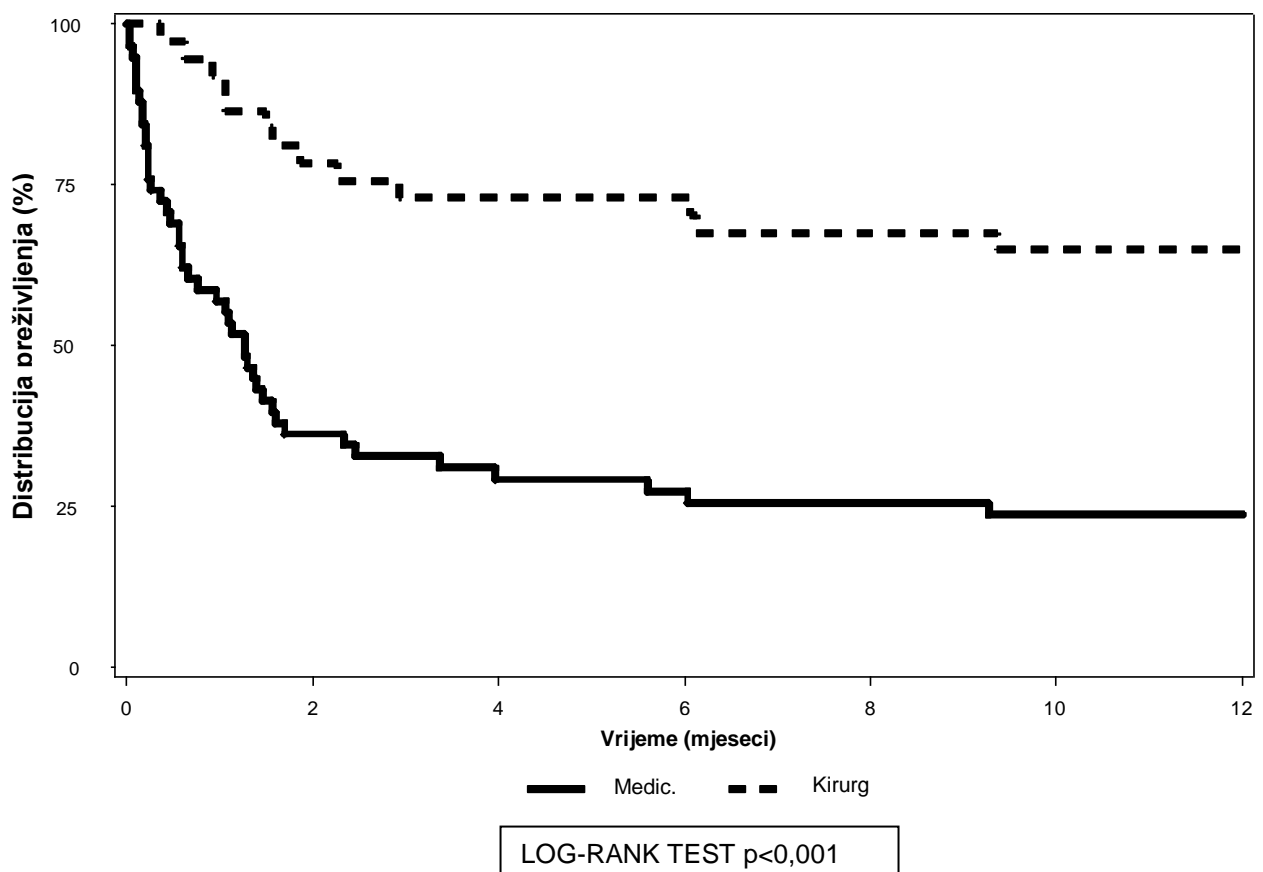
Slika 12. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Tablica 14. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom (jednogodišnje praćenje)

Varijabla	Procjena omjera ugroženosti		
	Omjer ugroženosti (HR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti omjera ogoženosti	p
Kirurško liječenje	0,633	0,288 – 1,280	0,225
Dob	1,026	1,004 – 1,051	0,026
SOFA skor	1,595	1,265 – 1,923	<0,001

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment;HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

Kod bolesnika s IE i TSSŠ s pomoću Kaplan-Meier krivulja također se vidi da bolesnici liječeni samo medikamentozno imaju znatno manju vjerojatnost jednogodišnjeg preživljenja u odnosu na kirurški liječene bolesnike. Log-rank testom pokazana je i statistička značajnost ($p < 0,001$) razlika u njihovoj smrtnosti koja je potvrđena Coxovom regresijskom analizom. Omjer ugroženosti za kardiokirurški zahvat iznosio je 0,339 ($p = 0,001$; HR=0,339, [95%CI 0,172 – 0,628]) tj. vjerojatnost za jednogodišnje preživljenje bolesnika s TSSŠ bila je 3 puta veća kod bolesnika koji se liječe kirurški u odnosu na samo medikamentozno liječene bolesnike. Pozitivan utjecaj na preživljenje bolesnika s IE i TSSŠ imali su niža životna dob i niži SOFA skor ($p = 0,006$; HR=1,031, [95%CI 1,010–1,055] odnosno $p < 0,001$; HR=1,151, [95%CI 1,078–1,227]) (**Tablica 15**).



Slika 13. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom (medikamentozno i kirurško)

Tablica 15. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom (jednogodišnje praćenje)

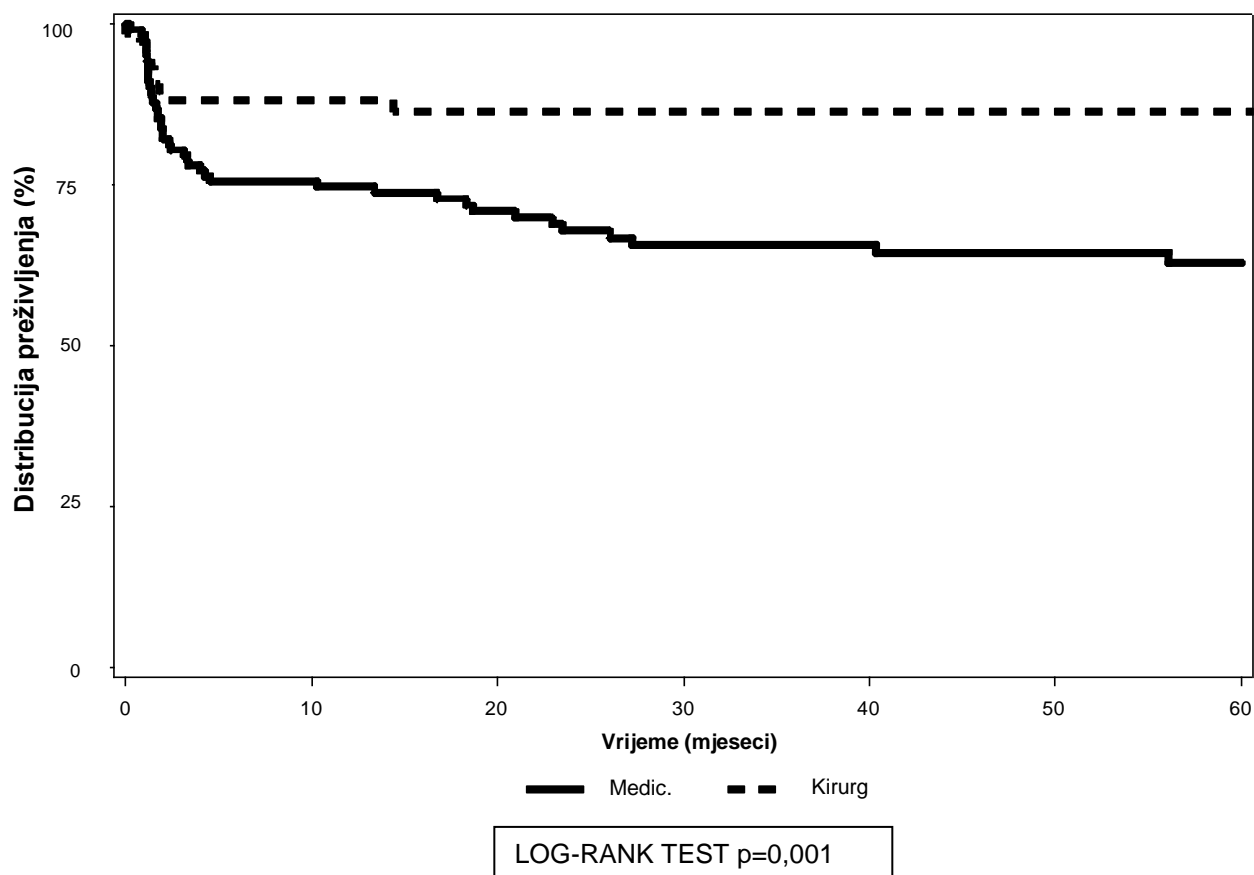
Procjena omjera ugroženosti			
Varijabla	Omjer ugroženosti (HR)	95% Waldovi limiti pouzdanosti omjera ugroženosti (CI)	p
Kardiokirurško liječenje	0,339	0,172 – 0,628	0,001
Dob	1,031	1,010 – 1,055	0,006
SOFA skor	1,151	1,078 – 1,227	<0,001

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment;HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

Analiza petogodišnjeg preživljenja bolesnika s IE s obzirom na težinu sepse

Za analizu petogodišnjeg preživljenja također su učinjene Kaplan-Meierove krivulje koje pokazuju vjerojatnost preživljenja pet godina nakon prijema u bolnicu s obzirom na način liječenja (kirurško liječenje u odnosu na medikamentozno). Napravljene su krivulje za obje skupine bolesnika (IE i sepsa te IE i TSSŠ). Potom je napravljena Coxova regresijska analiza i izračun omjera ugroženosti. Model je bio prikladan, odgovarajuće statističke snage i zadovoljavao je pretpostavke za provođenje analize. Rezultati su prikazana na **Slikama 14 i 15** te u **Tablicama 16 i 17**.

Iz Kaplan-Meier krivulje petogodišnjeg preživljenja u bolesnika s IE i sepsom vidljivo je da bolesnici liječeni samo medikamentozno (bez operacije) s vremenom imaju manju vjerojatnost preživljenja. Razlike u smrtnosti među ispitivanim skupinama ispitane su Log-rank testom koji je pokazao statistički značajnu razliku ($p=0,001$) između operiranih i neoperiranih bolesnika. Potom je provedena multivarijatna Coxova regresijska analiza koja je potvrdila pozitivan utjecaj kirurškog liječenja na preživljenje. Omjer ugroženosti za kardiokirurški zahvat iznosio je 0,446 ($p=0,026$; HR=0,446, [95%CI 0,207 – 0,872]) tj. vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja bolesnika s IE i sepsom bila je 2,2 puta veća kod bolesnika koji se liječe kirurški.



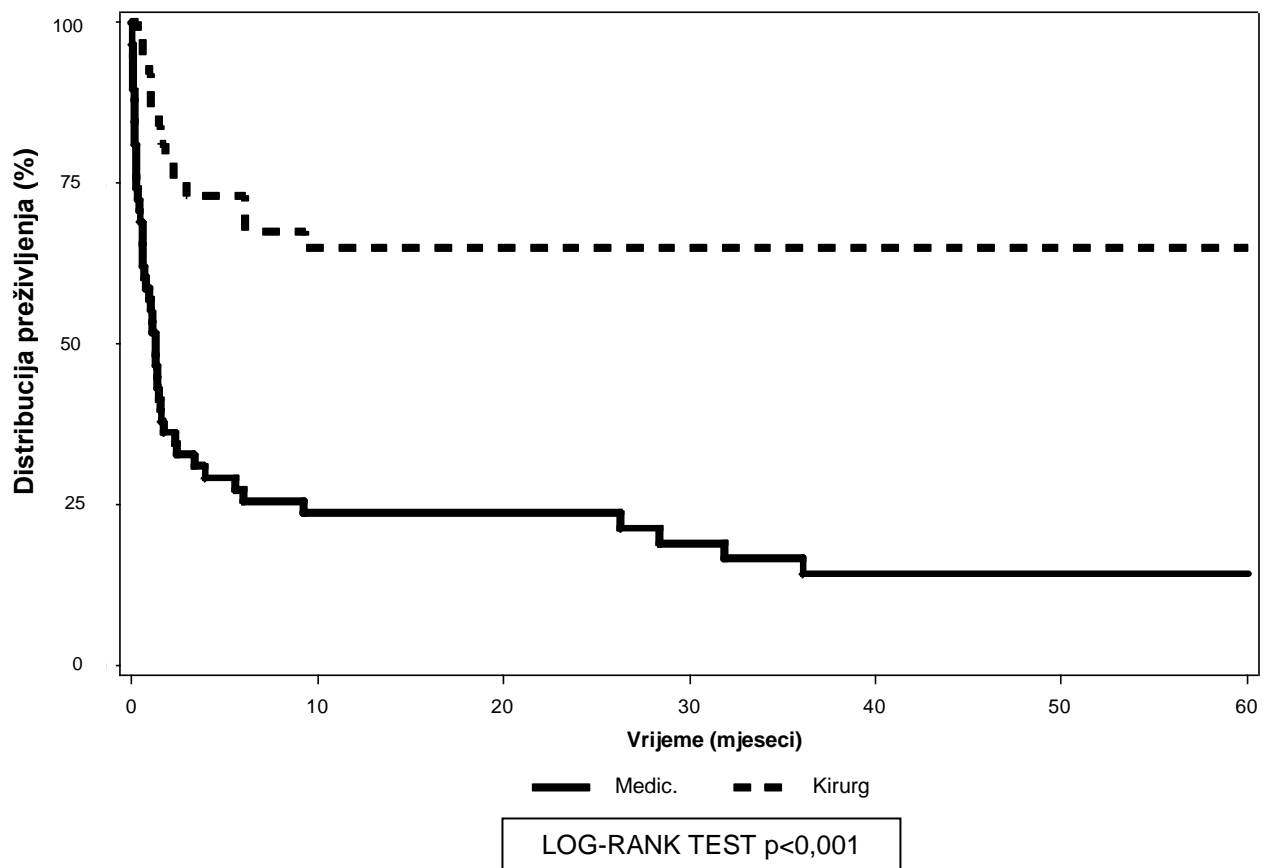
Slika 14. Kaplan-Meierova krivulja petogodišnjeg preživljenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Tablica 16. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom (petogodišnje praćenje)

Procjena omjera ugroženosti			
Varijabla	Omjer ugroženosti (HR)	95% limiti pouzdanosti omjera ugroženosti (CI)	p
Kardiokirurško liječenje	0,446	0,207 – 0,872	0,026
Dob	1,027	1,008 – 1,049	0,009
SOFA skor	1,551	1,226 – 1,870	<0,001

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment;HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

Kod bolesnika s IE i TSSŠ s pomoću Kaplan-Meier krivulja također se vidi da bolesnici liječeni samo medikamentozno imaju manju vjerojatnost petogodišnjeg preživljenja u odnosu na kirurški liječene. Log-rank testom pokazana je i statistička značajnost razlika u njihovoj smrtnosti ($p < 0,001$) koja je potvrđena Coxovom regresijskom analizom. Omjer ugroženosti za kardiokirurški zahvat iznosio je 0,313 ($p < 0,001$; HR=0,313, [95%CI 0,163 – 0,564]) tj. vjerojatnost za petogodišnje preživljenje bolesnika s TSSŠ bila je 3,2 puta veća kod bolesnika koji se liječe kirurški.



Slika 15. Kaplan-Meierova krivulja petogodišnjeg preživljenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Tablica 17. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom (petogodišnje praćenje)

Procjena omjera ugroženosti			
Varijabla	Omjer ugroženosti (HR)	95% limiti pouzdanosti omjera ugroženosti	p
Kardiokirurško liječenje	0,313	0,163 – 0,564	<0,001
Dob	1,031	1,011 – 1,054	0,003
SOFA skor	1,141	1,073 – 1,213	<0,001

SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; HR=hazard ratio; CI=confidence interval.

5.3 Indikacije za operaciju i utjecaj TSSŠ na odluku o kardiokirurškom zahvatu kod bolesnika s i IE

U **Tablici 18** prikazane su indikacije za kardiokirurško liječenje bolesnika s IE. Prisutnost velike vegetacije (>10 mm) bila je najčešća indikacija za operaciju, u 46 (40,7%) bolesnika. Kod jedne trećine bolesnika odluka o kardiokirurškom zahvatu donesena je zbog prisutnosti KZS (41 bolesnik ili 36,3%), zatim zbog teške regurgitacije (38 bolesnika ili 33,6%) dok je paravalvularni apsces bio razlog za operaciju kod 30 (26,6%) bolesnika. Čak 70 (61,9%) bolesnika imalo je dvije ili više indikacija za kardiokirurško liječenje.

Tablica 18. Indikacije za kardiokirurški zahvat kod operiranih bolesnika u odnosu na vrijeme proteklo od prijema u bolnicu do izvođenja kardiokirurškog zahvata

	1-7 dana (n=8)	8-30 dana (n=60)	>30 dana (n=45)	Ukupno operiranih (n=113)	p
KZS	4 (50)	22 (36,7)	15 (33,3)	41 (36,3)	0,662 ¹
Velika vegetacija (>10 mm)	2 (25)	26 (43,3)	18 (40)	46 (40,7)	0,827 ²
Značajna/teška regurgitacija	3 (37,5)	14 (23,3)	21 (46,7)	38 (33,6)	0,042¹
Paravalvularni apsces	3 (37,5)	19 (31,7)	7 (15,6)	30 (26,6)	0,127 ¹
Perzistentna infekcija	0 (0)	3 (5)	2 (4,4)	5 (4,4)	0,905 ²
Umjetna valvula	0 (0)	5 (8,3)	5 (11,1)	10 (8,9)	0,929 ²
Embolizacija	0 (0)	6 (10)	2 (4,4)	8 (7,1)	0,754 ²
Više indikacija	5 (62,5)	44 (73,3)	31 (68,9)	70 (61,9)	0,766 ¹
TSSŠ	3 (37,5)	21 (35)	13 (29,5)	37 (32,7)	0,771 ¹
Operativna smrtnost	0 (0)	6 (10)	4 (9,1)	10 (8,8)	0,933 ²

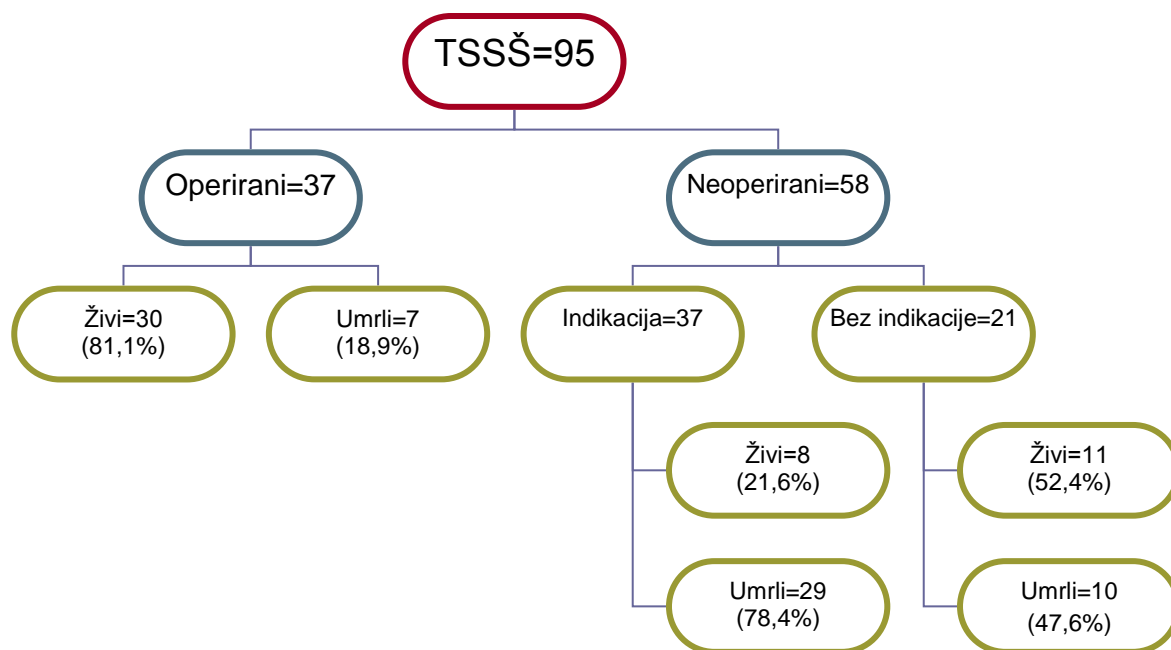
Podaci su prezentirani kao broj (%) osim ako nije drugačije navedeno. Hi kvadrat test(χ^2)¹, Yates' hi kvadrat test². KZS=kongestivno zatajenje srca; TSSŠ=teška sepsa/septički šok.

U skupini operiranih bolesnika analizirano je vrijeme izvođenja zahvata tako što su bolesnici podijeljeni u tri skupine prema vremenu od prijema u bolnicu do izvođenja kardiokirurškog liječenja: 1-7 dana, 8-30 dana i >30 dana.

Učestalost indikacija za kardiokirurško liječenje (koje su ujedno bile i komplikacije IE) bila je slična između tri skupine, osim statistički značajne razlike u učestalosti značajne/teške regurgitacije u skupini operiranih nakon 30 dana ($p=0,042$). U **Tablici 18** također je prikazana učestalost kardiokirurškog liječenja u skupini TSSŠ kao i razlike u bolničkoj smrtnosti operiranih bolesnika u odnosu na vrijeme izvođenja kardiokirurškog zahvata. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu izvođenja zahvata u TSSŠ skupini, kao ni u operativnoj smrtnosti između pojedinih skupina s obzirom na vrijeme operacije.

Ranije je u **Tablici 3** (stranica 25) prikazana učestalost primjene kardiokirurškog liječenja u dvije skupine bolesnika (sepsa i TSSŠ) u odnosu na vrijeme izvođenja zahvata. Od ukupno 113 operiranih bolesnika (38,4%), najviše bolesnika kirurški je liječeno od 8. do 30. dana bolesti, njih 60 ili 53,1%. Nije bilo statistički značajne razlike između dvije skupine u vremenu izvođenja kardiokirurškog zahvata. Iako se nešto veći postotak bolesnika s TSSŠ upućuje ranije na kardiokirurški zahvat (do 30-og dana od hospitalizacije), ta razlika nije bila statistički značajna. U **Tablici 4** je također pokazano nije bilo statistički značajne razlike glede ishoda s obzirom na vrijeme izvođenja kirurškog zahvata (stranica 29) .

Za testiranje hipoteze da prisustvo TSSŠ u bolesnika s IE utječe na odgađanje kardiokirurškog liječenja, analizirani su i operirani i neoperirani bolesnici s TSSŠ, s obzirom na postojanje indikacije za operaciju (**Slika 16**).



Slika 16. Analiza ishoda u bolesnika s IE i TSSŠ s obzirom na postojanje indikacije za kardiokirurški zahvat

Međutim, kako bi mogli provjeriti postavljenu hipotezu nužno je analizirati i utjecaj TSSŠ na odluku o kardiokirurškom zahvatu kod neoperiranih bolesnika (**Tablica 19**). Analizirajući sve neoperirane bolesnike (181 bolesnik) pokazalo se da 67 bolesnika (37%) u skupini nije bilo podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu, a postojala je indikacija. Ukupna smrtnost u ovoj podskupini je bila 73,5% (36 bolesnika). Kod je razlog za odgađanje kardiokirurškog zahvata bila lakša klinička slika smrtnost je iznosila 4,2% (1/24 bolesnika) a kad je razlog bila teška klinička slika smrtnost je bila 83,3% (20/24 bolesnika).

Rezultati također pokazuju da je 37 od ukupno 67 (63,7%) kod kojih je postojala indikacija za operaciju bilo iz skupne s TSSŠ (**Tablica 19**). Njihova smrtnost bila je 78,4% (29 bolesnika) (**Slika 16**).

Tablica 19. Razlozi odgađanja kardiokirurškog zahvata i primjene medikamentoznog liječenja s obzirom na težinu sepsa kod neoperiranih bolesnika

	Ukupno (n=181)	Sepsa (n=123)	TSSŠ (n=58)	Živ (n=132)	Umro (n=49)
Nije postojala indikacija	114 (63)	93 (75,6)	21 (36,2)	101 (76,5)	13 (26,5)
Postojala indikacija	67 (37)	30 (24,4)	37 (63,7)	31 (23,5)	36 (73,5)
ODGOĐEN					
Lakša klinička slika	24 (35,8)	19 (79,2)	5 (17,9)	23 (95,8)	1 (4,2)
Teška klinička slika	24 (35,8)	5 (20,8)	19 (79,2)	4 (16,7)	20 (83,3) 17 iz TSSŠ
NIJE ODGOĐEN					
Bolesnik umro prije predviđene operacije	11 (16,4)	2 (1,6)	9 (15,5)	0 (0)	11 (100)
Bolesnik odbio operaciju	8 (11,9)	4 (3,3)	4 (6,9)	4 (50)	4 (50)

Podaci su prezentirani kao broj (%). TSSŠ=teška sepsa/septički šok

Budući da je kardiokirurško liječenje bilo neovisno povezano s boljim ishodom kod bolesnika s IE (kao i u podskupini bolesnika s TSSŠ), analizirane su kliničke karakteristike i uzroci smrti kod umrlih bolesnika iz skupine TSSŠ kod kojih je postojala indikacija, a koji nisu išli na kirurško liječenje zbog kliničke procjene da se radi o teškom kliničkom stanju (**Tablica 19** i **Tablica 20**). Sedamnaest od 19 bolesnika (90%) s TSSŠ je umrlo, a njihova klinička obilježja i uzroci smrti prikazani su u **Tablici 20**.

Prediktivna smrtnost kod 17 umrlih bolesnika bila je 49,7% prema APACHE II skoru, a 15-20% prema SOFA skoru, dok je značajni udio komorbiditeta prema Charlson skoru bio prisutan u 23,5% bolesnika.

Tablica 20. Analiza kliničkih karakteristika umrlih bolesnika s TSSŠ koji su imali indikaciju za operaciju, a zbog težine bolesti nisu operirani

	Ukupno (N=17)
Dob (godine)	69 (64-77)
Ženski spol	6 (35,3)
Charlson skor ≥ 2	4 (23,5)
Aortni zalistak	8 (47,1)
Mitralni zalistak	5 (29,4)
Aortni i mitralni zalistak	4 (23,5)
S. aureus/MRSA	8/2 (47,1/11,8)
Enterokok	5 (29,4)
APACHE II skor	24 (14-30)
SOFA skor	8 (4-11)
MODS	4 (23,5)
KZS	13 (76,5)
Liječenje u JIL	15 (88,2)
Razlozi smrtnog ishoda	
MODS i septički šok	5
Neurološka komplikacija	3
Karcinom	3
Nozokomijalna infekcija	1
Krvarenje iz traheostome	1
Teško KZS	1
Kardiogeni šok	1
Odustajanje od intenzivnog liječenja	2

Podaci su prezentirani kao medijan (25.-75. percentila) ili broj (%). MRSA=metilicilin rezistentni S. aureus. APACHE II=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA=Sequential Organ Failure Assessment; MODS=sindrom multiorganske disfunkcije; KZS=kongestivno srčano zatajenje; JIL=jedinica intenzivnog liječenja.

6. RASPRAVA

6.1 Utjecaj težine sepse na ishod liječenja u bolesnika s IE

Ovo istraživanje analizira utjecaj različitih stadija težine sepse i utjecaj kardiokirurškog liječenja na ishod bolesnika s IE. Koliko je poznato ovo je prvo prospektivno opservacijsko istraživanje ove važne skupine bolesnika s IE koje potvrđuje važnost najtežih stadija sepse tijekom IE i značaj kardiokirurškog liječenja za preživljenje iste skupine.

Usprkos napretku u dijagnostici i liječenju, IE je i u 21. stoljeću teška bolest s visokom smrtnošću. Iako se opisuje bolnička smrtnost manja od 20% (36,71,80,83,95), ona često može biti i viša, osobito kod nekih subpopulacija bolesnika s IE (npr. ranog *S. aureus* IE umjetnog zaliska ili kod IE liječenih u JIL) i prelazi 50% (57,59,69,96,97).

Bolnička smrtnost kod naših bolesnika iznosila je 20,1%. Razlog nešto više smrtnosti posljedica je činjenice da je veliki broj bolesnika (48%) liječen u JIL te da smo kao centar od posebnog interesa za IE, imali veliki broj teških slučajeva praćenih komplikacijama (75% bolesnika). Također, *S. aureus* bio je vodeći uzročnik IE u naših bolesnika, a to je mikroorganizam koji se često povezuje s lošim ishodom (56). Ipak, u odnosu na rezultate našeg ranijeg istraživanja (98) u kojem je bolničku smrtnost iznosila čak 31,9%, vidi se statistički značajno poboljšanje ishoda liječenja bolesnika s IE.

Vrijeme praćenja bolesnika s IE jako utječe na rezultate, a potrebno je najmanje šest mjeseci do godinu dana kako bi se točno odredio ishod bolesti (50,99). Ukupna smrtnost dosegla je 34% godinu dana nakon otpusta iz bolnice, a čak 53% u petogodišnjem praćenju što odgovara većini istraživanja dugogodišnjeg preživljenja bolesnika s IE (50,59,100).

Mnogi prognostički čimbenici za nepovoljan ishod prethodno identificirani u nekoliko najvažnijih studija (43,52,53,54,101), prognostički su čimbenici i u našem istraživanju, barem u univarijatnoj analizi. Prema dosadašnjoj literaturi Charlsonov indeks komorbiditeta ≥ 2 opisuje se kao neovisni čimbenik rizika za nepovoljan ishod (43,53,102), što nije pokazano i kod naših bolesnika. Analizirajući kronične bolesti pojedinačno, šećerna bolest te alkoholna bolest jetre i ciroza bili su prognostički čimbenici lošeg ishoda u našem istraživanju. U bolesnika s alkoholnom bolesti jetre i cirozom zamijećena je vrlo visoka smrtnost (43,5%), slično kao u istraživanju Gálvez-

Acebal i sur. (102), dok je dijabetes već opisan kao neovisan prediktor bolničke smrtnosti (52). Veću smrtnost kod dijabetičara opisali su i Moreno i sur. (bolnička i trogodišnja smrtnost), ali se u njihovoj studiji šećerna bolest, u multivarijatnoj analizi ipak nije pokazala kao neovisni prediktor smrtnosti (103). Iako bolesnici s IE umjetnog zaliska imaju visoki rizik smrtnog ishoda (20-80%), analiza naših ispitanika nije pokazala višu bolničku smrtnost u usporedbi s IE nativnog zaliska.

Praktično sve komplikacije bolesti (koje su ujedno i često indikacija za kardiokirurški zahvat), bile su povezane s lošim ishodom u naših bolesnika s IE. Iznimka je bio paravalvularni apsces koji se obično povezuje s lošim ishodom (104,105), ali ne i u svim studijama (106). Zanimljivo je da nije bilo razlike u učestalosti pojavljivanja paravalvularnog apscesa između bolesnika u skupinama (sepsa i TSSŠ). To nam govori da proširenost lokalne infekcije na zaliscima ne mora biti nužno povezana s intenzitetom generalizirane infekcije.

Neurološke komplikacije su česte (20-40%) tijekom IE i povezane su s lošim ishodom (57,58). Nešto veća učestalost ovih komplikacija u našoj kohorti (37,4%), najvjerojatnije je posljedica aktivnog kliničkog i neuroradiološkog traganja za njima, s obzirom da je skoro 50% bolesnika liječeno u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju koji je specijaliziran za infekcije SŽS. Nadalje, najčešći uzročnik IE kod naših bolesnika, *S. aureus*, patogen je koji je često povezan s neurološkim komplikacijama (107). Neurološke komplikacije bile su vodeće komplikacije kod naših bolesnika te su se pokazale kao prediktor lošeg ishoda u multivarijatnoj analizi. Ovi rezultati su u skladu s analizom neuroloških komplikacija i ishoda bolesnika s IE liječenih u JIL, koja je pokazala da su ove komplikacije najčešće te da su glavna odrednica smrtnosti kod bolesnika s IE liječenih u JIL (58).

Kongestivno zatajenje srca je u prethodnim studijama opisano kod 19-44% bolesnika s lijevostranim IE (78,89,108). U našem istraživanju prevalencija KZS bila je 27,2% i također se pokazala kao prediktor lošeg ishoda u multivarijatnoj analizi. Slični rezultati objavljeni su u dva retrospektivna istraživanja i kod IE nativnog zaliska i kod IE umjetnog zaliska (53,54). Nasuprot tome, Chu i sur. su u prospektivnom istraživanju pokazali da KZS nije neovisno povezano s bolničkom smrtnošću (52). Moguće je da su ove razlike posljedica primjene različitih kriterija za dijagnosticiranje KZS (NYHA klasifikacija, Framinghamski kriteriji).

Veličina vegetacije viđena ehokardiografskim pregledom prethodno je opisana kao prediktor lošeg ishoda (43). U našem istraživanju veće vegetacije zabilježene su češće u skupini TSSŠ, a veličina vegetacije >20 mm dosegla je statistički značaj kao prediktor lošeg ishoda u univarijantnoj analizi.

Na IE uvijek treba gledati kao na sepsu, jer su teški oblici sepse (teška sepsa, multiorganska disfunkcija i septički šok) prisutni kod 25-50% bolesnika s IE koji se liječe u JIL (59,69,71,75). Kako naše istraživanje obuhvaća bolesnike koji su liječeni u JIL, ali i u odjelima Klinike ukupna učestalost teške sepse i septičkog šoka bila je nešto niža (32,3%). Ovo je prvo istraživanje koje detaljno analizira utjecaj različitih stadija sepse na ishod bolesnika s IE. Istraživanjem smo htjeli pokazati utjecaj teških oblika sepse (TSSŠ) na ishod bolesnika s IE s obzirom da su podaci glede utjecaja ove varijable na ishod u bolesnika s IE kontradiktorni (59,63,68,69,70,71).

Novo i klinički važno zapažanje našeg istraživanja je da se teški stadiji sepse prema važećim definicijama (67) u multivarijantnoj regresijskoj analizi nisu pokazali kao neovisni prediktori lošeg ishoda bolesnika s IE. To se vidjelo u oba slučaja: u modelu gdje je kao varijabla korištena TSSŠ, ali i u modelu 2 gdje su analizirani samo bolesnici liječeni vazopresorima (septički šok). Ovi rezultati se mogu objasniti činjenicom da bolesnici s IE i težim stadijima sepse (prema trenutno važećim definicijama) ne progrediraju uvijek nužno prema smrtnom ishodu, već je njihovo stanje često reveribilno zahvaljujući suvremenim metodama liječenja (često u JIL).

Međutim, kao najvažniji neovisni prediktor lošeg ishoda (osim neuroloških komplikacija i KZS) kod naših bolesnika se pokazao stupanj oštećenja organa i organskih sustava sepsom što smo kvantificirali SOFA skorom. SOFA skor pokazao se prediktorom lošeg bolničkog ishoda kod obje skupine naših bolesnika (i kod sepse i kod TSSŠ). Također, SOFA skor se pokazao prediktorom lošeg ishoda u analizama jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja. SOFA skor je jednostavan, ali učinkovit način bodovanja kojim se opisuje disfunkcija/zatajenje organa kod kritično oboljelog. Ovaj bodovni sustav omogućava bolje razumijevanje težine stanja septičkog bolesnika i progresije bolesti (109). Raspon SOFA skora je od 0 (bez zatajenja) do 20 (potpuno multiorgansko zatajenje) (110). Naši rezultati govore u prilog kako bi svim bolesnicima s težim oblicima sepse i IE trebalo izračunati SOFA skor kod prijema u bolnicu (osobito u JIL), jer je, nakon postavljanja dijagnoze od ključnog značenja odrediti težinu bolesti i procijeniti potrebu za izvođenjem ranog kardiokirurškog zahvata. Slični rezultati objavljeni su u

multicentričnoj studiji iz JIL (59) iz kolovoza 2013. godine, a prethodno naši preliminarni rezultati na kongresu ISCVID (International Society of Cardiovascular Infectious Diseases) u svibnju 2013. godine (111). Sonnevile i sur. pokazali su samo GCS (kao dio SOFA skora) kao neovisni prediktor mortaliteta kod bolesnika liječenih u JIL, dok su samo neke komponente ovog sustava bodovanja bile pokazatelj lošijeg ishoda u univarijatnoj analizi (plućna, kardiovaskularna i bubrežna komponenta) (58). Ovi rezultati u analizi naših ispitanika su potvrdili hipotezu da težina sepse, uz poznate komplikacije IE, značajno dodatno utječe na ishod bolesnika s IE, ali samo ako se radi o najtežim oblicima sepse koji su obilježeni višestrukim zatajenjem organa odnosno visokim SOFA skorom.

Posljednjih desetljeća nekoliko opservacijskih istraživanja pokazalo je tek djelomično utjecaj teških oblika sepse na ishod bolničkog liječenja i ukupnu smrtnost (jednogodišnje i višegodišnje preživljenje) u bolesnika s IE (59,63,71). Naši rezultati su u skladu s nekoliko dosadašnjih istraživanja u kojim septički šok, također, nije bio neovisni prediktor lošeg ishoda (59,68,69,75), ali u suprotnosti s analizama nekih kohorti bolesnika iz JIL (57) i s onim studijama gdje način liječenja u odjelima/JIL nije specificiran (63,71,102), kao i u serijama operiranih bolesnika (70,112). Iako je septički šok općenito povezan sa smrtnošću od čak 50% (113), ova varijabla nije analizirana kao prediktor ishoda u najvećoj međunarodnoj prospektivnoj multicentričnoj studiji o IE (ICE-PCS) (36), kao ni u nekoliko često citiranih radova koji analiziraju prediktore smrtnosti (46,53). U subpopulaciji oboljelih od IE umjetnog zaliska septički šok bio je prediktor smrtnog ishoda kad je uzročnik bio *S. aureus*, ali ne i u skupini PVE koji uzrokuju drugi uzročnici (73). U našem istraživanju značajno je veća smrtnost u bolesnika s PVE koji su imali obilježja TSSŠ u usporedbi s bolesnicima s PVE i obilježjima sepse (66% na prema 14,2%) kad smo uzeli u obzir sve identificirane uzročnike.

Osim preživljenja bolesnika s IE, kao sekundarnu varijablu ishoda planirali smo analizirati relaps IE. Relaps infekcije tijekom jedne godine nakon otpusta iz bolnice zabilježen je u samo šest (2%) bolesnika tako da zbog malog broja ispitanika nismo mogli napraviti kvalitetnu analizu prediktora ove nepovoljne varijable ishoda. Niska incidencija relapsa u skladu je s dosadašnjim istraživanjima na ovu temu (112,114).

6.2 Kardiokirurško liječenje bolesnika s IE kompliciranog s TSSŠ

Prisustvo komplikacija i prediktora lošeg ishoda u bolesnika s IE često zahtijeva kombinirano medikamentozno i kirurško liječenje. Posljednja dva desetljeća zamjena inficiranog zaliska (ili samo kirurška korekcija bez zamjene) postala je uobičajen postupak liječenja kod selekcioniranih bolesnika s kompliciranim IE. Učestalost primjene kardiokirurškog liječenja je u stalnom porastu i kreće se između 30 i 60% (83). Uzrok ovog porasta posljedica je promjene epidemiološkog profila bolesnika s IE i novih istraživanja koja pokazuju pozitivne rezultate ovakvog načina liječenja (3,46,53,78). U sistematskom pregledu 15 studija stopa kirurškog liječenja povećavala se za 7% svakih deset godina između 1969. i 2000. godine (115).

Učestalost primjene kardiokirurškog liječenja u našoj kohorti bila je ukupno 38,4%. U usporedbi s rezultatima liječenja bolesnika s IE naše Klinike od siječnja 1990. do prosinca 2002. vidljiv je porast ovog načina liječenja za više od pet puta (116). Ovo bi svakako mogao biti jedan o razloga koji objašnjava bolji ishod naših bolesnika s IE posljednje desetljeće. Bolnička operativna smrtnost kod naših bolesnika iznosila je samo 8,8%, u odnosu na 27,1% umrlih bolesnika koji su liječeni isključivo medikamentozno. Čimbenici povezani s kardiokirurškim liječenjem u univarijantnoj analizi kod naših bolesnika bili su mlađa dob bolesnika, niži APACHE II skor, KZS, paravalvularni apsces, veličina vegetacije, ali ne i teška sepsa i septički šok kao ni SOFA skor. Povezanost ovih varijabli s kirurškim liječenjem jasno ukazuje na činjenicu da se kirurško liječenje provodi u naših bolesnika s uobičajenim indikacijama koji imaju veće šanse za bolji ishod. Također, prema ovim podacima može se zaključiti da težina sepse, čak i kada se radi najtežim oblicima sepse (visoki SOFA skor) ne utječe na odluku o načinu liječenja.

Kongestivno zatajenje srca je najvažnija indikacija za kardiokirurški zahvat, jer ova komplikacija ima najveći utjecaj na ishod (53,117). U prospektivnoj multicentričnoj opservacijskoj studiji na 1359 bolesnika s IE i KZS, bolnička smrtnost i smrtnost nakon jedne godine bila je niža kod bolesnika koji su išli na kardiokirurški zahvat (89). Najčešća indikacija za operativni zahvat kod naših bolesnika bila je također KZS, a slijedi značajna ili teška regurgitacija zaliska te velika vegetacija (>10 mm). Ovakav

pristup odgovara preporukama važećih smjernica i dosadašnjih istraživanja. Slična je situacija i sa perivalvularnim komplikacijama kod naših bolesnika. Operirana je većina (75%) bolesnika s paravalvularnim apscesom s obzirom da su recentne studije pokazale uvjerljiv dokaz da je prisustvo apscesa (s ili bez fistule) povezano s lošom prognozom (118). Iako je veličina vegetacije rijetko jedina indikacija za operaciju, dokazano je da je veličina vegetacije prediktor embolizacije i smrti (43) pa je stoga većina naših bolesnika s velikim vegetacijama operirana.

Ovo istraživanje je pokazalo neovisnu povezanost kardiokirurškog liječenja sa sniženom bolničkom smrtnošću. Ti rezultati su u skladu s većinom istraživanja utjecaja kardiokirurškog liječenja na ishod bolesnika s IE (36,53,57,63,73,78,102). I analizom jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja naših bolesnika pokazali smo manju vjerojatnost preživljenja kod neoperiranih bolesnika. Ovi rezultati mogu se tumačiti nedvojbenom koristi kirurškog liječenja, ali i činjenicom da neki medikamentozno liječeni bolesnici umiru jer su „prebolesni“ da bi bili operirani. Ipak, određeni broj bolesnika kod kojih se tijekom hospitalizacije odustalo od kirurškog liječenja (zbog visokog operativnog rizika) umire tek nakon jedne ili više godina zahvaljujući kvalitetnom medikamentoznom liječenju.

Međutim, brojna su i istraživanja koja nisu našla veći pozitivan utjecaj kirurškog liječenja ili je čak ono povezano s lošijim ishodom šest mjeseci nakon završenog liječenja (46,52,71,84,119,120). Iako danas postoje jasne smjernice s indikacijama za izvođenje kardiokirurškog zahvata kod kompliciranog IE (4,87,121,122), one se baziraju na opservacijskim studijama (koje su često ograničene zbunjujućim tzv. „*confounding*“ čimbenicima), a ne na prospektivnim randomiziranim kliničkim istraživanjima. Ipak, rezultati većine istraživanja ističu korist kardiokirurškog liječenja glede dugogodišnjeg preživljenja osobito ako se analizama pokušaju identificirati podskupine bolesnika (npr. srednje teško i teško KZS, paravalvularni apsces, embolijski događaj) koje bi imale najveću korist od ovog načina liječenja (85,88). Iako postoje već brojne kvalitetne „propensity score“ analize ovog problema, definitivno rješenje ove dileme mogle bi dati kvalitetne randomizirane prospektivne studije, koje je zbog etičnosti vrlo teško (ali ne i nemoguće) provesti.

Skupina bolesnika s IE koji imaju simptome i znakove TSSŠ posebna je zbog nekoliko razloga. Prvo, radi se o kompleksnim bolesnicima koji se redovito liječe u JIL-u i često imaju loš ishod. Drugo, TSSŠ najčešće nastaju tijekom bakterijemije sa *S. aureus* koja

je često praćena neurološkim komplikacijama i embolijskim događajima koji se često povezuju s lošim ishodom (32,43,57,107). Treće, ako kod takvih bolesnika postoji indikacija za kardiokirurško lijećenje prisustvo infekcije navodi kirurga na oklijevanje s odlukom o operaciji zbog rizika ranog relapsa IE umjetnog zaliska (57). Iako neke analize pokazuju sigurnost ugradnje umjetnog zaliska tijekom aktivnog IE (81) s malim rizikom relapsa (ćak i kod stafilokoknog endokarditisa) (112), ćinjenica je da IE kompliciran s TŠŠĆ često navodi kardiokirurga na odgađanje operacije do stabilizacije hemodinamskog stanja bolesnika.

Analiza naših bolesnika pokazala je nedvojbeni pozitivan utjecaj kardiokirurškog lijećenja na bolnićki ishod u bolesnika koji imaju IE kompliciran teŹim oblicima sepse (TSSĆ). Analiza jednogodišnjeg i petogodišnjeg preŹivljenja naših bolesnika također favorizira kirurško lijećenje bolesnika koji su tijekom IE imali TSSĆ. Nasuprot tome, naši bolesnici s IE koji su imali samo obiljeŹja sepse nisu imali koristi od kirurškog lijećenja s obzirom na bolnićki ishod i jednogodišnje preŹivljenje, mada petogodišnje praćenje pokazuje statistićki znaćajnu korist ovog naćina lijećenja i u ovoj skupini bolesnika. Ovi rezultati potvrđuju potrebu za analiziranjem teŹine sepse prema međunarodnim definicijama (67) kod bolesnika s IE, jer bi se na taj naćin mogla izdvojiti specifićna podskupina koja će imati korist od kardiokirurškog lijećenja. Ovaj podatak bio bi nadopuna dosadašnjim opservacijama kako pojedine usko specifićne skupine bolesnika imaju veću korist od kirurškog lijećenja u usporedbi s drugim skupinama razlićitih obiljeŹja (81,88). Kvalitetne opservacijske studije koje provode „propensity score“ analizu u većini slućaja favoriziraju ovaj naćin lijećenja, ali također samo kod ciljanih skupina bolesnika (KZS i/ili intrakardijalni apsces, embolijski događaj) (123).

Naše istraŹivanje je potvrdilo hipotezu da kardiokirurško lijećenje poboljšava ishod bolesnika s IE praćenim najteŹim oblicima sepse. Ovi rezultati su djelomićno u suprotnosti s istraŹivanjem koje navodi septićki šok kao varijablu nepovoljnu u pogledu ishoda (70) kod operiranih bolesnika. Razliku bi mogla objasniti ćinjenica da su ovoj studiji bolesnici operirani vrlo rano tijekom bolesti (≤ 7 dana od prijema u bolnicu) te da je smrtnost u tom razdoblju bila ćetiri puta veća u odnosu na razdoblje >7 dana od prijema u bolnicu. Većina naših bolesnika je operirana od 8. do 30. dana hospitalizacije, što je najvjerojatnije većini operiranih bolesnika omogućilo djelovanje medikamentozne terapije (antibiotici, vazopresori i sl.). I u istraŹivanju Mirabel i sur. autori navode da njihovi rezultati ne podupiru kirurško lijećenje u skupini s teškom multiorganskom

disfunkcijom (SOFA skor >15 preoperativno), ali ne navode analizu o utjecaju kirurškog liječenja u skupini bolesnika sa septičkim šokom (59).

6.3 Utjecaj teške sepse i septičkog šoka na odgađanje kardiokirurškog liječenja u bolesnika s IE

Odluka o izvođenju kardiokirurškog zahvata u odraslih bolesnika s IE i komplikacijama kontroverzna je od samog početka primjene ovakvog načina liječenja IE (124,125). Osim nedostatka randomiziranih kliničkih studija glede indikacija, snaga svjetskih smjernica dodatno je ograničena točnim preporukama o optimalnom vremenu izvođenja kirurškog zahvata. Usprkos nedavno objavljenoj randomiziranoj studiji koja ističe korist ranog kardiokirurškog liječenja (<48 sati od postavljene dijagnoze), točno vrijeme izvođenja operacije i dalje ostaje nejasno, zbog nedovoljne obuhvaćenosti najtežih oblika IE ovim istraživanjem (81). Opservacijske studije koje proučavaju povezanost vremena izvođenja operacije i ishoda dale su neujednačene rezultate (50).

Utjecaj teške sepse i septičkog šoka na donošenje odluke o vremenu izvođenja kardiokirurškog liječenja do sada nije opisana u literaturi. Bolesnici s perzistentnom sepsom (koji ne moraju uvijek imati tešku sepsu i septički šok) imaju visoki rizik razvoja multiorganske disfunkcije, a smjernice govore da je kirurško liječenje potrebno ako su hemokulture pozitivne i nakon sedam dana ispravne antimikrobne terapije (82). Na žalost, odgovora nema kada operirati bolesnika ako uz perzistentnu sepsu s najtežim oblicima sepse postoji i neka druga indikacija za operaciju, npr. KZS.

Kardiokirurško liječenje primijenjeno je gotovo podjednako često u obje skupine naših bolesnika (sepsa i TSSŠ). Nije bilo statistički značajne razlike između dvije skupine u vremenu izvođenja kirurškog zahvata. Dakle, naši rezultati pokazuju da prisustvo TSSŠ kod bolesnika s IE ne utječe na odgađanje kardiokirurškog zahvata kod bolesnika s indikacijom za operaciju kod kojeg je zahvat proveden. Time smo djelomično odbacili hipotezu da prisustvo TSSŠ utječe na odgađanja kardiokirurškog liječenja, ako analiziramo samo naše operirane bolesnike. Nadalje, vrijeme izvođenja kirurškog zahvata kod naših bolesnika u odnosu na dan prijema u bolnicu nije bilo povezano s nepovoljnim postoperativnim ishodom. Slični rezultati pokazani su u studiji Mirabel i sur. (59). Tako možemo zaključiti da je vrijeme provođenja kirurškog liječenja naših bolesnika bilo ispravno. Naši bolesnici su rijetko operirani rano tijekom hospitalizacije

(≤ 7 dana) što je skladu s praksom većine centara. Iako su neka istraživanja pokazala mogućnost sigurnog kirurškog liječenja tijekom prvih sedam dana od hospitalizacije, čak i kod težih neuroloških komplikacija (ishemijski moždani udar) (126), potrebne su randomizirane kontrolirane studije za potvrdu ovakvog pristupa, osobito kod bolesnika sa TSSŠ i IE.

Tradicionalno, kirurzi često oklijevaju implantirati umjetni materijal (npr. umjetni zalistak ili graft) ako je u tom tkivu prisutna infekcija. U početku primjene kirurškog liječenja kod bolesnika s IE preporuka je bila da se antimikrobno liječenje provede punih šest tjedana antibiotika prije zahvata. Posljednjih nekoliko desetljeća dolazi do promjene vremena izvođenja zahvata u smislu pomaka prema prvom tjednu od postavljanja dijagnoze IE. Rezultati studije Bauerschmitta i sur. sugerirali su raniju operaciju kod bolesnika s progresivnim KZS i kod većine slučajeva stafilokoknog endokarditisa, ako se provede radikalna operacija i adekvatno postoperativno antimikrobno liječenje (112). Definitivno je pokazano da bolesnike s KZS treba liječiti kirurški urgentno (unutar nekoliko dana od postavljanja dijagnoze ove komplikacije) dok je za ostale indikacije optimalno vrijeme kirurškog zahvata teže odrediti zbog nedovoljno dokaza. Međutim, s obzirom da je KZS prediktor lošeg ishoda kirurškog liječenja, urgentno kirurško liječenje se također preporučuje kod akutne teške valvularne regurgitacije (87). Budući da je dokazano da je veličina vegetacije prediktor embolizacije i smrti, u slučaju velike vegetacije (>10 mm), korist kirurškog liječenja može biti veća ako se provede tijekom prvog tjedna antimikrobnog liječenja, budući da je rizik embolizacije tada najveći (43,127). Iako je visoki rizik embolizacije rijetko jedina indikacija za operaciju, činjenica da je on prisutan sugerira raniju operaciju, osobito ako postoji druga indikacija (83).

S obzirom na to da smo pokazali pozitivan učinak kardiokirurškog liječenja kod naših bolesnika s IE, što odgovara rezultatima i brojnih drugih istraživanja, uvijek je nužno analizirati i razloge izostanka operacije kod samo medikamentozno liječenih bolesnika s IE, a koji su imali indikaciju za operaciju. Kod čak 40% neoperiranih bolesnika ovog istraživanja postojala je barem jedna indikacija za operaciju, međutim ona nije provedena najčešće zbog težine bolesti uzrokovane težim oblicima sepse ili težim neurološkim deficitom. U studiji Mourvillera i sur. (57) na bolesnicima s IE iz JIL najčešći uzroci smrti (kod dvije trećine bolesnika) koji nisu išli na kardiokirurški zahvat, a koji su imali indikaciju za operaciju, bili su teški septički šok i neurološke komplikacije koji su bili uzrok odgađanja operacije. Kao i u njihovom istraživanju, analiza naših neoperiranih

bolesnika pokazala je 17 (71%) bolesnika sa smrtnim ishodom iz skupine TSSŠ koji su imali indikaciju za operaciju, od kojih bi možda jedan broj mogao preživjeti da su operirani, tj. da procjena težine kliničkog stanja nije navela kirurge na odgađanje kardiokirurškog zahvata. U prilog tome govori i ne tako visoki medijan prediktivne smrtnosti kod ovih bolesnika mjeren APACHE II i SOFA skorom što još jednom potvrđuje važnost SOFA skora pri odluci o načinu liječenja ovih bolesnika. Udio bolesnika koji su imali indikaciju za operaciju, a zbog težine bolesti (najčešće teška sepsa i šok te neurološke komplikacije) nisu operirani kreće se od 8% do 37% (59,69,102). Smrtnost ovih bolesnika ide do čak 95%. Ovi podaci još jednom ukazuju na značaj individualnog pristupa pri odluci o izvođenju kardiokirurškog zahvata, čak i kad bolesnici imaju značajke teške sepse i septičkog šoka.

Ovo istraživanje ima nekoliko nedostataka. Prvo, iako se radi o prospektivnoj studiji, ovo je opservacijska studija bolesnika iz jednog centra koji ima poseban interes za oboljele od IE pa stoga populacija koju smo istraživali ne oslikava pravi uzorak populacije (*engl. referral bias*). Drugo, tijekom dugog dvanaestogodišnjeg razdoblja istraživanja naših bolesnika promjene u kliničkim postupcima (nova dijagnostika, novi antibiotici, primjena novih metoda u JIL i kirurških tehnika) mogle su utjecati na rezultate. Treće, u skupini neoperiranih bolesnika broj bolesnika kod kojih je odgođen kirurški zahvat je mali za kvalitetnu statističku analizu podataka. Četvrto, u našoj analizi nismo istraživali preoperativni SOFA skor, već samo vrijednost SOFA skora kod prijema pa je moglo doći do promjene ovih vrijednosti na dan operativnog zahvata.

Prije svega, ovo istraživanje ima brojne kvalitete i veliki klinički značaj. Najvažnija vrijednost je da je ovo prvo detaljno, prospektivno istraživanje sepse i težih oblika sepse tijekom infektivnog endokarditisa prema važećim definicijama. Osobitu vrijednost imaju i podaci koje smo dobili višegodišnjim praćenjem naših bolesnika s obzirom na ishod, a u odnosu na način liječenja i težinu bolesti. Naše istraživanje ističe važnost SOFA skora u evaluaciji bolesnika s IE te pozitivan učinak kardiokirurškog liječenja kod bolesnika s IE i TSSŠ. Također, naša analiza ukazuje na potrebu za fokusiranjem na individualni pristup pri odlučivanju o kirurškom liječenju bolesnika s IE te aktivno traženje bolesnika koji se zbog težine bolesti ne operiraju, a imaju indikaciju za operaciju. U konačnici, koliko nam je poznato, ovo je prva sveobuhvatna studija o bolesnicima s IE u Republici Hrvatskoj.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem rezultata ovog istraživanja u kojem je prvenstveno analiziran utjecaj teške sepse i septičkog šoka na ishod u bolesnika s infektivnim endokarditisom, zaključujemo da prisustvo teške sepse i/ili septičkog šoka kao neovisne varijable ne utječe na ishod bolesnika s IE osim ako se ne radi o teškoj multiorganskoj disfunkciji s visokim SOFA skorom.

Kardiokirurško liječenje ima izražen pozitivan efekt na ishod (bolničko, jednogodišnje i petogodišnje) bolesti osobito u skupini bolesnika s TSSŠ (u usporedbi samo sa sepsom i IE) te je potrebno aktivno tragati za ovom skupinom bolesnika i analizirati njihova obilježja.

Činjenica da bolesnik s IE ima TSSŠ ne bi smjela biti prepreka za odgađanje ili neizvođenje kardiokirurškog zahvata kod svih bolesnika koji imaju indikaciju za kardiokirurško liječenje, jer će jedan broj takvih bolesnika završiti s nepovoljnim ishodom, a mogao bi imati korist od kirurškog liječenja.

Vjerujem da ovi rezultati mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s visokim rizikom bolničke smrtnosti (i jednogodišnje i petogodišnje) koristeći podatke koji izdvajaju kandidate za agresivnije liječenje u referalnim centrima. Kod ovakvih bolesnika nužno je aktivno tragati za obilježjima najtežih stadija sepse koristeći SOFA skor te detaljno ispitati potrebu za kirurškim liječenjem.

8. SAŽETAK

Uvod: Infektivni endokarditis (IE) bolest je karakterizirana visokom smrtnošću zbog brojnih komplikacija. Malo je poznato o utjecaju različitih stadija težine sepse na ishod bolesti kao i o primjeni kirurškog liječenja u ovoj skupini bolesnika s IE. **Cilj:** Utvrditi povezanost različitih stadija sepse i ishoda IE i analizirati utjecaj kirurškog liječenja na ishod u bolesnika s najtežim oblicima sepse. **Ustroj:** Prospektivno, kohortno istraživanje. **Mjesto:** Klinika za infektivne bolesti u Zagrebu. **Bolesnici:** Definitivna dijagnoza IE, ≥ 18 godina, 2000. – 2011. god. **Metode:** Uni- i multivarijatna analiza. **Varijable ishoda:** Bolničko preživljenje bolesnika, jednogodišnje i petogodišnje preživljenje, vrijeme provođenja kirurškog zahvata, relaps IE. **Rezultati:** Teška sepsa i septički šok nisu pokazali statistički značajnu povezanost s povećanom bolničkom smrtnošću (OR 1,167, $p=0,807$), dok je visoki SOFA skor čimbenik najjače povezan s povećanom bolničkom smrtnošću (OR 1,306, $p<0,001$). Kirurško liječenje pozitivno utječe na bolnički ishod u bolesnika s TSSŠ i IE (OR 0,179, $p=0,002$) kao i na jednogodišnje (HR 0,339, $p=0,001$) i petogodišnje preživljenje (HR 0,313, $p<0,001$). **Zaključak:** Prisustvo teške sepse i/ili septičkog šoka kao neovisne varijable ne utječe na ishod bolesnika s IE osim ako se ne radi o teškoj multiorganskoj disfunkciji obilježenoj visokim SOFA skorom. Kardiokirurško liječenje ima izražen pozitivan efekt na ishod (bolnički, jednogodišnji i petogodišnji) bolesti osobito u skupini bolesnika s TSSŠ.

Ključne riječi: infektivni endokarditis, sepsa, septički šok, kirurško liječenje, ishod

9. SUMMARY

Vladimir Krajinović, PhD thesis defended in 2012.

Title: Sepsis severity estimation and influence on outcome of patients with infective endocarditis

Introduction: Infective endocarditis (IE) is a disease with high mortality because of numerous complications. Little is known about the impact of different stages of sepsis on the outcome in patients with IE, as well as surgical treatment in this group of patients.

Objective: To assess the relationship between different stages of sepsis and outcome in patients with IE and to analyze influence of surgical treatment on the outcome in most severe stages of sepsis.

Design: Prospective, cohort study. **Setting:** University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb. **Patients:** Definite diagnosis of IE, ≥ 18 years, 2000 - 2011. **Methods:** Uni and multivariate analysis. **Outcomes:** In-hospital survival, one-year and five-year survival, timing of surgery, relapse IE.

Results: Severe sepsis and septic shock (SSSS) showed no statistical relationship with increased in-hospital mortality (OR 1.167, $p=0.807$), while the high SOFA score was a factor with the strongest relationship with high in-hospital mortality (OR 1.306, $p<0.001$). Surgical treatment has positive influence on in-hospital survival in patients with SSSS and IE (OR 0.179, $p=0.002$) as well as on one-year survival (HR 0.339, $p=0.001$) and five-year survival (HR 0.313, $p<0.001$).

Conclusions: The presence of SSSS as an independent variable has no influence on outcome in patients with IE, unless it is associated with severe multiorgan failure with high SOFA score. Surgical treatment has a positive effect on outcome (in-hospital, one-year and five-year) especially in the SSSS group of patients.

Keywords: infective endocarditis, sepsis, severe sepsis, septic shock, surgery, outcome

10. LITERATURA

1. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Cardiovascular infections. U: Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. 2009. Vol.1.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. Br Med J 1885;1(1264):577–9.
3. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001;345:1318–30.
4. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I i sur. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009;30:2369–413.
5. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M-C, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. Eur Heart J 2007;28:196–203.
6. Smith RH, Radford DJ, Clark RA, Julian DG. Infective endocarditis: a survey of cases in the South-East region of Scotland, 1969-72. Thorax 1976;31:373–9.
7. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S i sur. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA J Am Med Assoc 2002;288:75–81.
8. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. N Engl J Med 1966;274:388–393.
9. Watanakunakorn C. Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. Adv Intern Med 1977;22:21–47.

10. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324–39.
11. Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:90–102.
12. Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139–49.
13. 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.
14. Jalal S, Khan KA, Alai MS, Jan V, Iqbal K, Trambo NA, i sur. Clinical spectrum of infective endocarditis: 15 years experience. *Indian Heart J* 1998;50:516–9.
15. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995;75:1028–32.
16. Kim S, Kuroda T, Nishinaga M, Yamasawa M, Watanabe S, Mitsuhashi T i sur. Relationship between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study. *Am Heart J* 1996;132:348–55.
17. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987;82:681–8.
18. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA J Am Med Assoc* 1998;279:599–603.
19. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1993;17:313–320; quiz 321–322.
20. Sidhu P, O’Kane H, Ali N, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G i sur. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg* 2001;71:S257–260.

21. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Górgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:1–22.
22. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J* 1992;85:378–80.
23. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD i sur. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000;102:2842–8.
24. Manoff SB, Vlahov D, Herskowitz A, Solomon L, Muñoz A, Cohn S i sur. Human immunodeficiency virus infection and infective endocarditis among injecting drug users. *Epidemiol Camb Mass.* 1996;7:566–70.
25. Ballet M, Gevigney G, Garé JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*. A report of 53 cases. *Eur Heart J.* 1995;16:1975–80.
26. Kreuzpaintner G, Horstkotte D, Heyll A, Lösse B, Strohmeyer G. Increased risk of bacterial endocarditis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1992;92:391–5.
27. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J Biol Med* 1970;42:394–410.
28. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 1972;53:44–9.
29. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest* 1975;56:1364–70.
30. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:297–318.

31. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR i sur. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;182:1251–4.
32. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E i sur. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA J Am Med Assoc* 2005;293:3012–21.
33. Yvorchuk KJ, Chan KL. Application of transthoracic and transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 1994;7:294–308.
34. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJ Jr, Applegate PM, Jutzy KR i sur. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992;86:353–62.
35. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA J Am Med Assoc* 1967;202:199–203.
36. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS i sur. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–73.
37. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T i sur. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;30:633–8.
38. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B i sur. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012;54:1230–9.

39. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:319–337.
40. 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.
41. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;100:629–33.
42. Richet H, Casalta J-P, Thuny F, Mériën J, Harlé J-R, Weiller P-J i sur. Development and assessment of a new early scoring system using non-specific clinical signs and biological results to identify children and adult patients with a high probability of infective endocarditis on admission. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1434–40.
43. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V i sur. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69–75.
44. Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:159–166.
45. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1707–10.
46. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart Br Card Soc* 2002;88:53–60.
47. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ i sur. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90–4.

48. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A i sur. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:369.e1–7.
49. Netzer ROM, Altwegg SC, Zollinger E, Täuber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart Br Card Soc* 2002;88:61–6.
50. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V i sur. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011;32:2003–15.
51. Verhagen DWM, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PMM, van den Brink RBA, Speelman P i sur. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;48:1559–65.
52. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J i sur. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745–9.
53. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;289:1933–40.
54. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C i sur. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA J Am Med Assoc* 2007;297:1354–61.
55. Kourany WM, Miro JM, Moreno A, Corey GR, Pappas PA, Abrutyn E i sur. Influence of diabetes mellitus on the clinical manifestations and prognosis of infective endocarditis: a report from the International Collaboration on Endocarditis-Merged Database. *Scand J Infect Dis* 2006;38:613–9.
56. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR i sur. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes

from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41:507–14.

57. Mourvillier B, Trouillet J-L, Timsit J-F, Baudot J, Chastre J, Régnier B i sur. Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients. *Intensive Care Med* 2004;30:2046–52.
58. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P i sur. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;39:1474–81.
59. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P i sur. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23964033
60. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W i sur. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke J Cereb Circ* 2006;37:2094–9.
61. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R i sur. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47:23–30.
62. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL i sur. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003;61:1341–6.
63. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP i sur. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1295–302.

64. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, Robertson JM, Ward J, Nelson RJ i sur. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis. Clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989;96:1273–9.
65. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101:1481–3.
66. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530–8.
67. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165–228.
68. Mouly S, Ruimy R, Launay O, Arnoult F, Brochet E, Trouillet J-L i sur. The changing clinical aspects of infective endocarditis: descriptive review of 90 episodes in a French teaching hospital and risk factors for death. *J Infect* 2002;45:246–56.
69. Karth G, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A i sur. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care Lond Engl* 2002;6:149–54.
70. Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1564–9.
71. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F i sur. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849–57.
72. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Waternaux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:776–83.

73. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Régnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688–94.
74. Gouëlle JP, Asfar P, Brenet O, Kouatchet A, Berthelot G, Alquier P. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 2000;28:377–82.
75. Saydain G, Singh J, Dalal B, Yoo W, Levine DP. Outcome of patients with injection drug use-associated endocarditis admitted to an intensive care unit. *J Crit Care*. 2010;25:248–53.
76. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D i sur. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart Br Card Soc* 2000;83:525–30.
77. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E i sur. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737–41.
78. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 2003;290:3207–14.
79. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG Jr i sur. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* 2010;121:1005–13.
80. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V i sur. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44:364–72.
81. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466–73.

82. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME i sur. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394–434.
83. Tornos P, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C i sur. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart Br Card Soc.* 2005;91:571–5.
84. Tleyjeh IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS i sur. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007;115:1721–8.
85. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta J-P, Riberi A i sur. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011;32:2027–33.
86. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:273–282.
87. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD i sur. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1–142.
88. Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR i sur. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the

International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J* 2005;150:1092–8.

89. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, Cortes C, Casillo R, Chu V i sur. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA J Am Med Assoc* 2011;306:2239–47.
90. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448–54.
91. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J i sur. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke J Cereb Circ* 1994;25:1901–14.
92. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1486–588.
93. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, Maruszewski B, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, i sur. What is operative mortality? Defining death in a surgical registry database: a report of the STS Congenital Database Taskforce and the Joint EACTS-STS Congenital Database Committee. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1937–41.
94. Raffanelli D, Krajcinovic V, Kutleša M, Rudež I, Vincelj J, Barsic B. Treatment of ARDS during staphylococcal endocarditis with extracorporeal membranous oxygenation (ECMO). *Int J Antimicrob Agents* 2013;42 (No.6).
95. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gouriet F, Collart F i sur. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009;169:1290–8.
96. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM i sur. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective

- endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004;38:1323–7.
97. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR i sur. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65–71.
 98. Klinar I, Baršić B, Marton E, Himbele J, Vranjican Z, Kuzmanović N i sur. Retrospektivna analiza bolesnika s endokarditisom liječenih u desetogodišnjem razdoblju (1990.-1999). *Infektološki Glas* 2000;20:51–4.
 99. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, Ansaldi S, Le Dolley Y, Casalta J-P i sur. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012;164:94–101.
 100. Oyonarte M, Montagna R, Braun S, Rojo P, Jara JL, Cereceda M i sur. Clinical characteristics, complications and mortality in 506 patients with infective endocarditis and determinants of survival rate at 10 years. *Rev Médica Chile* 2012;140:1517–28.
 101. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ i sur. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75–80.
 102. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J i sur. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis* 2010;10:17.
 103. Moreno R, Zamorano J, Almería C, Villate A, Rodrigo J-L, Herrera D i sur. Influence of diabetes mellitus on short- and long-term outcome in patients with active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2002;11:651–9.
 104. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, Lindert O, Hausmann D, Nonnast-Daniel B i sur. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991;324:795–800.

105. Cosmi JE, Tunick PA, Kronzon I. Mortality in patients with paravalvular abscess diagnosed by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 2004;17:766–8.
106. Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, Ronderos R, Sarriá C, Fernández C i sur. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1204–11.
107. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781–7.
108. Thuny F, Habib G. When should we operate on patients with acute infective endocarditis? *Heart Br Card Soc* 2010;96:892–7.
109. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM i sur. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
110. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
111. Krajcinovic V, Raffanelli D, Rudež I, Vincelj J, Barsic B. Association between valvular surgery and mortality among patients among patients with infective endocarditis complicated by severe sepsis and septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:514.
112. Bauernschmitt R, Jakob HG, Vahl CF, Lange R, Hagl S. Operation for infective endocarditis: results after implantation of mechanical valves. *Ann Thorac Surg* 1998;65:359–64.

113. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H i sur. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
114. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, Keiger AJ, Strahilevitz J, Morris A i sur. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2013; doi:10.1111/1469-0691.12395.
115. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM i sur. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025–35.
116. Klinar I, Baršić B, Biočina B, Starčević B, Vincelj J. Outcome of patients with infective endocarditis. *Neurol Croat* 2003;52:13–22.
117. Hanai M, Hashimoto K, Mashiko K, Sasaki T, Sakamoto Y, Shiratori K i sur. Active infective endocarditis: management and risk analysis of hospital death from 24 years' experience. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2008;72:2062–8.
118. Anguera I, Miro JM, Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B i sur. Clinical characteristics and outcome of aortic endocarditis with periannular abscess in the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am J Cardiol* 2005;96:976–81.
119. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart Br Card Soc* 2000;84:25–30.
120. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Crèixems M i sur. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213–7.
121. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW i sur. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936–48.

122. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:453–475.
123. Delahaye F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:35–44.
124. Wallace AG, Young WG Jr, Osterhout S. Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement. *Circulation* 1965;31:450–3.
125. Braniff BA, Shumway NE, Harrison DC. Valve replacement in active bacterial endocarditis. *N Engl J Med* 1967;276:1464–7.
126. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, Pappas P, Altclas J, Carosi G i sur. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013;56:209–17.
127. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A i sur. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086–94.

11. ŽIVOTOPIS

Vladimir Krajinović rođen je 29.3.1974. godine u Sarajevu, u Republici Bosni i Hercegovini. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Sarajevu. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu studira od 1995. godine, a diplomirao je 2001. Nakon pripravničkog staža, od 2003. do 2004. godine zaposlen je kao doktor medicine na usavršavanju pred specijalizaciju u Klinici za infektivne bolesti «Dr. Fran Mihaljević», a od 2005. do 2008. specijalizira infektologiju u istoj Klinici. Nakon položenog specijalističkog ispita nastavlja do danas raditi u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike.

Vladimir Krajinović je studirao na Doktorskom poslijediplomskom studiju „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu i na stručnom poslijediplomskom studiju iz infektologije. Od 2007. do 2012. radi kao asistent na Katedri za infektologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu. Sudjeluje u nastavi na poslijediplomskim studijima Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta u Zagrebu. Od 2004. godine sudjeluje u multicentričnoj međunarodnoj studiji o endokarditisima (International Collaboration on Endocarditis) pod vodstvom Duke University, Durham, SAD.

Do sada je objavio više stručnih i znanstvenih radova uglavnom iz područja neuroinfektologije i intenzivne medicine. Ukupno je objavio sedam radova u časopisima indeksiranim u Current Contents-u, a dva su usko vezana uz temu disertacije. Sudjelovao je u brojnim međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima.

12. POPIS PRILOGA

12.1 Popis slika

Slika 1. Vegetacija infektivnog endokarditisa aortnog zaliska, intraoperativni nalaz (slika ustupljena ljubaznošću dr. Igora Rudeža, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb)

Slika 2. Transtorakalni prikaz vegetacije na trikuspidnom nativnom zalisku kod intravenskog korisnika droga. LA=lijevi atrij; DA=desni atrij; LV=lijevi ventrikl; DV=desni ventrikl

Slika 3. Bolesnik s infektivnim endokarditisom uzrokovanim sa *S.aureus*: a) konjunktivalno krvarenje b) subungvalno krvarenje ili „splinter“ hemoragije c) Janewayeve lezije

Slika 4. Ishemijski moždani udar kao posljedica embolizacije u a. cerebri media u 37-godišnjeg bolesnika s infektivnim endokarditisom uzrokovanim bakterijom *Haemophilus aphrophilus*; a) T1 MRI, b) T2 MRI

Slika 5. Odabir ispitanika s infektivnim endokarditisom za uključenje u istraživanje

Slika 6. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanost u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 1 – TSSŠ)

Slika 7. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanost u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 2 – septički šok)

Slika 8. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bolesnika s infektivnim endokarditisom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Slika 9. Kaplan-Meierova krivulja petogodišnjeg preživljenja bolesnika s infektivnim endokarditisom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Slika 10. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanosti u bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom

Slika 11. Neovisne varijable povezane sa smrtnim ishodom iskazane kao omjer izgleda s 95% Waldovim limitima pouzdanosti u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom

Slika 12. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Slika 13. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom (medikamentozno i kirurško)

Slika 14. Kaplan-Meierova krivulja petogodišnjeg preživljenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Slika 15. Kaplan-Meierova krivulja petogodišnjeg preživljenja u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom u odnosu na način liječenja (medikamentozno i kirurško)

Slika 16. Analiza ishoda u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom s obzirom na postojanje indikacije za kardiokirurški zahvat

12.2 Popis tablica

Tablica 1. Osnovna demografska i klinička obilježja bolesnika s infektivnim endokarditisom s obzirom na težinu sepse

Tablica 2. Lokalizacija infektivnog endokarditisa, ehokardiografski nalaz i etiologija s obzirom na težinu sepse

Tablica 3. Komplikacije, liječenje i ishod infektivnog endokarditisa s obzirom na težinu sepse

Tablica 4. Univarijatna analiza prognostičkih čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom u bolesnika s infektivnim endokarditisom

Tablica 5. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najvažnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 1 – TSSŠ)

Tablica 6. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najvažnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom (model 2 – septički šok)

Tablica 7. Univarijatna analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem u bolesnika s infektivnim endokarditisom

Tablica 8. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom (jednogodišnje praćenje)

Tablica 9. Omjer ugroženosti u bolesnika s infektivnim endokarditisom (petogodišnje praćenje)

Tablica 10. Univarijatna analiza čimbenika povezanih s kardiokirurškim liječenjem u bolesnika s infektivnim endokarditisom s obzirom na težinu sepe

Tablica 11. Univarijatna analiza čimbenika povezanih s nepovoljnim ishodom u bolesnika s infektivnim endokarditisom s obzirom na težinu sepe

Tablica 12. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najvažnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom

Tablica 13. Rezultati multivarijatne logističke regresijske analize najznačajnijih varijabli povezanih s bolničkom smrtnošću u bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom

Tablica 14. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom (jednogodišnje praćenje)

Tablica 15. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom (jednogodišnje praćenje)

Tablica 16. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i sepsom (petogodišnje praćenje)

Tablica 17. Omjer ugroženosti bolesnika s infektivnim endokarditisom i teškom sepsom/septičkim šokom (petogodišnje praćenje)

Tablica 18. Indikacije za kardiokirurški zahvat kod operiranih bolesnika u odnosu na vrijeme proteklo od prijema u bolnicu do izvođenja kardiokirurškog zahvata

Tablica 19. Razlozi odgađanja kardiokirurškog zahvata i primjene medikamentoznog liječenja s obzirom na težinu sepe kod neoperiranih bolesnika

Tablica 20. Analiza kliničkih karakteristika umrlih bolesnika s TSSŠ koji su imali indikaciju za operaciju, a zbog težine bolesti nisu operirani