

# Rizik za nastanak infektivnog endokarditisa nakon operacija mitralnog i aortnog zaliska

---

**Samara, Mariam**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:617983>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mariam Samara**

**Rizik za nastanak infektivnog endokarditisa  
nakon operacije mitralnog i aortnog zaliska**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Rebro pod mentorstvom prof.dr.sc. Martina Lovrić Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## **Kratice**

AHA – engl.American Heart Association

AR – aortna regurgitacija

AS – aortna stenoza

AVR – zamjena aortnog zalistka (engl.aortic valve replacement)

CNS – središnji živčani sustav (engl.central nervous system)

CTA – kompjuterizirana tomografija angiografija (engl.computed tomography angiography)

EACTS – Europsko kardiorakalno udruženje (engl.European association for Cardio-Thoracic Surgery)

EF – ejekcijska frakcija (engl.ejection fraction)

EKG – elektrokardiogram (engl.electrocardiogram)

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

ESD – dijametar na kraju sistole (engl. end-systolic diameters)

GAG – glikozaminoglikani

HACEK - Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella i Kingella

IE – infektivni endokarditis (engl. infective endocarditis)

MIC – minimalna inhibitorna koncentracija (engl.minimal inhibitory concentration)

MR – magnetska rezonancija (engl.magnetic resonance imaging)

MR – mitralna regurgitacija

MS – mitralna stenoza

MVR – zamjena mitralnog zalistka (engl.mitral valve replacement)

NVE – endokarditis nativnih zalistaka (engl. native valve endocarditis)

PASP – sistolički tlak plućne arterije (engl.pulmonary artery systolic pressure)

PET – pozitronska emisijska tomografija (engl. positron emission tomography)

PVE – endokarditis umjetnih zalistaka (engl. prosthetic valve endocarditis)

TAVI – transkateterska implantacija aortalnog zalistka (engl. transcatheter aortic valve implantation)

TEE – transezofagealna ehokardiografija (engl. transesophageal echocardiography)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TTE – transtorakalna ehokardiografija (engl. transthoracic echocardiography)

VHC – bolest srčanih zalistaka (engl. valvular heart disease)

## SADRŽAJ

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
2. Bolest srčanih zalistaka.....	2
2.1. Indikacije za zamjenu mitralnog zalistka .....	3
2.2. Indikacije za zamjenu aortnog zalistka .....	4
3. Tipovi zalistaka.....	5
3.1. Mehaničke proteze.....	7
3.2. Biološke proteze.....	7
4. Endokarditis umjetnih zalistaka (PVE).....	8
4.1. Uvod.....	8
4.2. Patogeneza .....	9
4.2.1. Rana infekcija.....	9
4.2.2. Kasna infekcija .....	10
4.3. Epidemiologija .....	10
4.3.1. Kirurška zamjena zalistka .....	10
4.3.2. Zdravstvena njega .....	12
4.3.3. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI) .....	13
4.4. Uzročnici.....	13
4.5. Patofiziološki proces .....	15
4.6. Čimbenici rizika.....	15
4.7. Klinička slika.....	16
4.8. Postavljanje dijagnoze.....	17
4.8.1. Klinički pristup.....	18
4.8.2. Dijagnostički postupci.....	18

4.9.	Liječenje.....	20
4.9.1.	Kemoprofilaksa .....	21
4.9.2.	Antimikrobna terapija .....	21
4.9.3.	Kirurško liječenje .....	23
5.	Zaključak.....	25
6.	Zahvale.....	27
7.	Literatura.....	28
8.	Životopis .....	31

## Sažetak

Naslov: Rizik za nastanak infektivnog endokarditisa nakon operacije mitralnog i aortnog zaliska

Autor: Mariam Samara

Infektivni endokarditis (IE) je upala endokarda (unutrašnjeg sloja srčane stijenke) i srčanih zalistaka. Riječ je o kompleksnoj bolesti koja unatoč tomu što je relativno rijetka sa sobom nosi komplikacije te relativno visoku smrtnost. Napredovanjem medicine, dolazi do produljenja životnog vijeka, te starenja populacije koja je podložna bolestima. Isto tako, broj pacijenata sa srčanim oboljenjima raste, pa i broj zahvata zamjene srčanih zalistaka. Pacijenti kojima je ugrađen umjetni zalistak, grupa su pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak infektivnog endokarditisa. Riječ je o najtežem obliku IE, infektivnom endokarditisu umjetnih zalistaka, odnosno PVE. Pojavljuje se u 3-6% pacijenata u prvih pet godina nakon zahvata, s tim da mu je incidencija najveća u prvih godinu dana i iznosi između 1.4 i 3.1%. S obzirom na trenutak pojavnosti, može se podijeliti na rani PVE, koji se pojavljuje unutar godinu dana nakon zahvata, te na kasni PVE koji se pojavljuje nakon više od godinu dana. Rizik za nastanak najveći je u prva tri mjeseca nakon operacije, nakon toga visoko stagnira te potom postepeno pada. Javlja se sa jednakom učestalošću na mitralnom i aortnom zalistku, a sa razlikom u pojavnosti ovisno o tipu zalistka, odnosno da li je biološki – kada je učestalost veća, ili je mehanički zalistak. PVE je često povezan i sa nozokomijalnom infekcijom te sa TAVI (transkateterska implantacija aortnog zalistka) procedurom. Uzrokovati ga mogu različiti patogeni, s tim da su najučestaliji *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni stafilokok, gram-negativni bacili, enterokoki te gljivice. PVE je bolest koju je teško dijagnosticirati i liječiti, a karakterizirana je mnogobrojnim komplikacijama poput dehiscijencija, abscesa i fistula. U dijagnostici veliku ulogu imaju klinički pristup, hemokulture te ehokardiografija, a u liječenju antimikrobna terapija te kirurški pristup u kompliciranijih oblika PVE.

Ključne riječi: infektivni endokarditis (IE), infektivni endokarditis umjetnih zalistaka (PVE), mitralni zalistak, aortni zalistak



## Summary

Title: Risk of infective endocarditis after mitral and aortic valve surgery

Author: Mariam Samara

Infective endocarditis (IE) is an infection of the endocardium (the inner lining of heart chambers) and heart valves. Despite being rare, it's complex and associated with severe complications and high mortality. Advances in medical knowledge and care led to population ageing which is susceptible to diseases. Also, the incidence of heart diseases is rising and so is the number of surgical valve replacement. Patients who underwent surgical valve replacement procedure are the group of patients with an increased risk of IE. This is the most severe type of IE, prosthetic valve endocarditis (PVE). It occurs in 3 – 6% of patients in the first year after valve replacement with highest incidence in the first year, ranging from 1.4% to 3.1%. It can be divided into early-onset, which occurs within a year of valve replacement surgery and late-onset which occurs later. The risk is greatest during the initial 3 months after surgery, remains high through the six months, and then falls gradually. The incidence is equivalent in patients following aortic valve replacement and mitral valve replacement, but differs in patients receiving bioprosthetic valve – where the incidence is higher, or mechanical valve. PVE is usually associated with health care and transcatheter aortic valve implantation. There are numerous pathogens that can cause PVE of which the most common are *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, gram negative bacilli, enterococci and fungi. PVE is difficult to diagnose and treat and is characterised by many complications, among which are valve dehiscence, fistulae and abscess formation. Clinical findings, hemocultures and echocardiography have major role in diagnosis, while antimicrobial treatment and surgical reintervention (in complicated PVE) are main treatment options.

Keywords: infective endocarditis (IE), prosthetic valve endocarditis (PVE), mitral valve, aortic valve

## 1. Uvod

Infektivni endokarditis je ozbiljna, kompleksna i iako relativno rijetka, bolest sa velikim značajem za populaciju, prije svega zbog komplikacija koje nosi sa sobom. Iako je njegova incidencija u općoj populaciji relativno niska (~35 na milijun osoba godišnje), više od 100 puta je učestalija u ljudi koji su pod povišenim rizikom. Ovdje prije svega mislimo na ljude sa umjetnim zaliscima, prethodnim slučajevima infektivnog endokarditisa (IE) i nekim tipovima kongenitalnih srčanih bolesti. S obzirom na napredak medicine, time produljenje životnog vijeka, starenje populacije i sve većega udjela stanovništva podložnog infekcijama, endokarditis umjetnih zalistaka (PVE) predstavlja sve veći problem današnjice.(1)

Pacijenti sa umjetnim srčanim zaliscima su grupa pacijenata sa najvećim rizikom za razvoj infektivnog endokarditisa. Porastom broja pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka, izgledno je da će se broj pacijenata sa PVE u idućim godinama povećavati. PVE se pojavljuje u 3 – 6% pacijenata u prvih pet godina nakon zamjene srčanih zalistaka, a uočeno je da je njegova incidencija najviša u prvoj godini, kada iznosi između 1.4 i 3.1%. (2)

Često se dijeli u rani i kasni endokarditis umjetnih zalistaka ovisno o vremenu nastanka, gdje u rani spada onaj koji se pojavljuje unutar godine dana od zahvata, a u kasni svaki slučaj PVE nakon godinu dana.

Pravovremeno dijagnosticiranje endokarditisa umjetnih zalistaka od velike nam je važnosti, jer ranijim dijagnosticiranjem možemo krenuti u raniju terapiju, a time nam se povećava njena uspješnost. Unatoč velikoj koristi dijagnosticiranja bolesti u ranom stadiju, ono često nije moguće zbog njenog podmuklog tijeka i često atipičnih simptoma na početku infekcije.

Jednostavniji oblici PVE liječe se medikamentozno antibiotskom terapijom dok uznapređovali oblici, često sa prisutnošću komplikacija zahtjevaju kirurški terapijski pristup. Kemoprofilaksa se također primjenjuje kao jedna od mjera zaštita od IE u osoba koje se podvrgavaju zahvatu zamjene srčanih valvula.

## 2. Bolest srčanih zalistaka

Bolest srčanih zalistaka (VHD) je česta, nerijetko zahtjeva intervenciju, a dominantni uzrok su joj degenerativne promjene. Najčešće bolesti zalistaka su aortna stenoza (AS) i mitralna regurgitacija (MR), dok su aortna regurgitacija (AR) i mitralna stenoza (MS) postale rjeđe. Važni aspekti suvremene bolesti srčanih zalistaka su da je starija dob pacijenata sa bolesti srčanih zalistaka povezana sa većom učestalošću komorbiditeta, time i povećanim operativnim rizikom i težim odlučivanjem za intervencijski zahvat te sve veći broj prethodno operiranih pacijenata koji se javljaju sa novim poteškoćama.(3)

Svaki terapijski postupak evaluira se prema razredima preporuke i razinama dokaza (prikazanima u tablicama 1 i 2) prema ESC/EACTS smjernicama.(4)

**Tablica 1.** Razred preporuke. Tablica izrađena prema: Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739–91, ESC džepne smjernice: Smjernice za liječenje bolesti srčanih zalistaka | kardio.hr [Internet]. (4,5)

Razred preporuke	Definicija	Preporučeni stav
<b>Razred I</b>	Dokaz i/ili opći dogovor da je primijenjena terapija ili postupak blagotvoran, koristan i učinkovit	Preporučeno je i indicirano
<b>Razred II</b>	Postoje oprečni dokazi i/ili mišljenja da je primijenjeno liječenje i/ili postupak koristan/učinkovit	
<b>Razred IIa</b>	Većina dokaza/mišljenja ide u prilog korisnosti/učinkovitosti postupka	Treba ga uzeti u obzir
<b>Razred IIb</b>	Korisnost/učinkovitost postupka je slabije utemeljena na dokazima/mišljenjima	Može se uzeti u obzir
<b>Razred III</b>	Dokazi i opće mišljenje upućuju da postupak nije koristan i učinkovit, a u nekim slučajevima može biti i štetan	Ne preporučuje se

**Tablica 2.** Razina dokaza. Tablica izrađena prema: Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739–91, ESC džepne smjernice: Smjernice za liječenje bolesti srčanih zalistaka | kardio.hr [Internet]. (4,5)

Razina dokaza	
<b>Razina dokaza A</b>	Podatci proizlaze iz više randomiziranih kliničkih studija ili meta-analiza
<b>Razina dokaza B</b>	Podatci proizlaze iz jedne randomizirane kliničke studije ili više nerandomiziranih studija
<b>Razina dokaza C</b>	Zajednički stav stručnjaka i/ili podaci malih studija, retrospektivnih studija ili registara

## 2.1. Indikacije za zamjenu mitralnog zalistka

Prema ESC/EACTS smjernicama za liječenje bolesti srčanih zalistaka iz 2017.godine, indikacije za zamjenu mitralnog zalistka su mitralna regurgitacija te mitralna stenoza.(4) Zamjena mitralnog zalistka (MVR) ponekad je indicirana i u infektivnom endokarditisu nativnog zalistka, kao i kod infektivnog endokarditisa umjetnog zalistka (PVE) u obliku reoperacije kada druge metode liječenja nisu bile uspješne.(6)

Primarna mitralna regurgitacija (MR) uključuje sve etiologije s oštećenjem koje pogađa jedan ili više dijelova mitralnog aparata. Kirurški zahvat je indiciran u MR koji imaju simptome uzrokovane kroničnom MR i koji nemaju kontraindikacije za kirurški zahvat. Sekundarna MR ("funkcionalna MR") ima normalnu strukturu srčanih listića i kordi, a MR je posljedica geometrijskog izobličenja subvalvularnog aparata.(5)

Iako je MVR uglavnom indicirana za simptomatske bolesti zalistka, operacija je indicirana i u pojedinih asimptomatskih slučajeva. Ehokardiografski kriteriji te magnetska rezonancija srca nam pomažu u procjeni stupnja težine bolesti zalistka. Već spomenuta primarna mitralna regurgitacija, najčešća je indikacija MVR-a. U razred I preporuka za MVR spadaju simptomatski pacijenti sa akutnom teškom MR, kronični teški slučajevi MR te NYHA funkcionalni razred II, III, IV u odsustvu disfunkcije lijevog ventrikula (disfunkcija lijevog ventrikula definirana ejekcijskom frakcijom  $EF < 30\%$  te *i/ili* dijametrom na kraju sistole  $ESD > 55\text{mm}$  ). U razred I za MVR spadaju i asimptomatski pacijenti sa kroničnom MR i blagom do umjerenom ventrikularnom disfunkcijom ( $30\% < EF < 60\%$ ,  $ESD \geq 40\text{mm}$ ). U razred IIa preporuka za MVR spadaju asimptomatski pacijenti sa kroničnom MR, očuvanom funkcijom lijevog ventrikula, i novonastalom atrijskom fibrilacijom ili plućnom hipertenzijom ( $PASP > 50\text{ mmHg}$ ) te kronična MR nastala zbog primarnih abnormalnosti mitralnog aparata i simptomima NYHA funkcionalnih razreda III – IV i teška disfunkcija lijevog ventrikula ( $EF < 30\%$  *i/ili*  $ESD > 55\text{mm}$ ).

Preporuke za MVR kod mitralne stenozе su također podijeljene u razrede gdje u razred I preporuka spada simptomatski (NYHA III-IV) umjereni ili teški MS u slučajevima gdje je valvotomija kontraindicirana, nedostupna ili nije izvediva zbog morfologije. Razred II obuhvaća tešku plućnu hipertenziju ( $PASP > 60\text{ mmHg}$ ) sa simptomima NYHA I-II i površinom mitralnog zalistka  $< 1\text{ cm}^2$ .(7,8)

## 2.2. Indikacije za zamjenu aortnog zalistka

Prema ESC/EACTS smjernicama za liječenje bolesti srčanih zalistaka iz 2017.godine, indikacije za zamjenu aortnog zalistka su aortna stenoza te aortna regurgitacija.(4) Zamjena aortnog zalistka (AVR), poput MVR je indicirana i u infektivnom endokarditisu nativnog zalistka, kao i kod infektivnog endokarditisa umjetnog zalistka (PVE) u obliku reoperacije kada druge metode liječenja nisu bile uspješne.(4)

U Europi i Sjevernoj Americi, aortna stenoza je najčešća primarna bolest zalistaka koja dovodi do operacije zalistaka. Njena prevalencija je u porastu primarno zbog starenja populacije. Indikacije za zamjenu aortnog zalistka su također podijeljene u razrede. Pa tako u razred I indikacija za AVR u sklopu AS spada teška aortna stenoza (površina valvule  $< 0.6$  cm<sup>2</sup>, gradijent  $> 60$ mmHg, brzina izlaznog protoka aortne valvule  $> 5.0$  m/s), dok u razred IIa spada umjerena aortna stenoza pacijenata koji idu na operaciju aortokoronarnog premoštenja ili operaciju na aorti ili drugih srčanih zalistaka. Razred IIb uključuje tešku asimptomatsku AS sa abnormalnim odgovorom na tjelesnu aktivnost ili sa visokom vjerojatnošću brze progresije ili ukoliko operacija može biti odgođena u trenutku pojave simptoma; teška asimptomatska AS gdje je očekivani postoperativni mortalitet  $< 1\%$  te pacijenti koji idu na operaciju aortokoronarnog premoštenja u kojih postoji dokaz umjerene do teške kalcifikacije zalistaka koja može brzo napredovati.

AVR kod aortne regurgitacije indicirana je u: simptomatskih pacijenata sa teškom AR bez obzira na sistoličku funkciju lijevog ventrikula (razred I), asimptomatskih pacijenata sa kroničnom AR i sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula (razred I) te kroničnom teškom AR u pacijenata podvrgnutih operaciji aortokoronarnog premoštenja ili operaciji na aorti ili drugim srčanim zalistcima (razred I). U razred IIa indikacija za AVR spadaju asimptomatski pacijenti sa AR sa normalnom sistoličkom funkcijom lijevog ventrikula (EF  $> 0.5$ ), ali sa značajnom dilatacijom lijevog ventrikula (ESD  $> 55$ mm), dok u razred IIb spadaju pacijenti sa umjerenom AR podvrgnuti operaciji aortokoronarnog premoštenja ili operaciji ascendentnog dijela aorte te asimptomatski pacijenti sa teškom AR i normalnom sistoličkom funkcijom u mirovanju (EF  $> 0.50$ ) kada stupanj dilatacije lijevog ventrikula prelazi ESD  $> 50$ mm ili postoji dokaz dilatacije lijevog ventrikula ili abnormalan hemodinamički odgovor na tjelesnu aktivnost.(4,9)

### 3. Tipovi zalistaka

Ne postoji savršena zamjena za zalistak. Sve zamjene uključuju neki kompromis te uvode nove patološke probleme.<sup>(5)</sup> U praksi izbor je između bioloških i mehaničkih zalistaka. Randomizirane studije koje su uspoređivale ove tipove zalistaka, pokazale su da su stope preživljenja slične, kao i to da ne postoji značajna razlika između stopa pojavnosti tromboza i tromboembolijskih incidenata. Nešto veće stope krvarenja su zabilježene kod mehaničkih zalistaka, dok su stope reintervencija bile nešto više kod bioloških zalistaka. Izbor između bioloških i mehaničkih zalistaka uglavnom se temelji na procjeni rizika povezanih sa antikoagulantnom terapijom i tromboembolijskih incidenata kod mehaničkih zalistaka u odnosu na procjenu rizika od strukturne deterioracije (propadanja) biološkog zalistka. U obzir se uzima i pacijentov životni stil te preferencije. Umjesto postavljanja proizvoljnih dobnih granica, izbor vrste zalistka bi se trebao detaljno raspraviti sa informiranim pacijentom, kardiolozima te kardiokirurgima uzimajući u obzir razne faktore, poput očekivanog trajanja života, komorbiditeta, želje pacijenta i dr. (detaljno opisano u tablicama 3 i 4). Biološki zalistci bi se trebali koristiti u ljudi čije je očekivano trajanje života kraće od pretpostavljene izdržljivosti zalistka, posebice ukoliko postoje komorbiditeti koji bi mogli zahtijevati kiruršku intervenciju, te u onih sa povećanim rizikom krvarenja. U žena koje planiraju trudnoću, visok rizik od pojave tromboembolijskih incidenata kod mehaničkih zalistaka, te nizak rizik za elektivnu reoperaciju su poticaj za razmatranje biološkog zalistka unatoč brzoj pojavnosti strukturne deterioracije zalistka u ovoj dobnoj skupini.<sup>(4)</sup>

**Tablica 3.** Izbor aortnog/mitralnog umjetnog zalistka: u korist mehaničkih proteza. Tablica izrađena prema: Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739–91, ESC džepne smjernice: Smjernice za liječenje bolesti srčanih zalistaka | kardio.hr [Internet].(4,5)

Preporuke u korist mehaničke proteze	Razred preporuke	Razina dokaza
Preporučuje se ako je to želja informiranog pacijenta i ukoliko ne postoje kontraindikacija za dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju	I	C
Preporučuje se u pacijenata s rizikom ubrzanog strukturalnog propadanja zaliska (mlada dob, hiperparatireoidizam)	I	C
Preporučuje se u pacijenata koji su već na antikoagulacijskoj terapiji zbog mehaničke proteze na drugom zalisku	IIa	C
Treba je uzeti u obzir u bolesnika koji su mlađi od 60 kod aortne proteze i onih koji su mlađi od 65 godina kod mitralne proteze*	IIa	C
Treba je uzeti u obzir kod bolesnika s razumnim očekivanim trajanjem životnog vijeka** kod kojih bi budući kirurški zahvat bio visokorizičan	IIa	C
Može ga se uzeti u obzir kod bolesnika koji je već na dugotrajnoj antikoagulacijskoj terapiji zbog visokog tromboembolijskog rizika***	IIb	C

\* Kod bolesnika u dobi od 60 do 65 godina koji trebaju aortnu protezu i onih između 65 do 70 godina koji trebaju mitralnu protezu obje su valvule prihvatljive, a pored dobi izbor zahtijeva i detaljnu analizu drugih čimbenika

\*\* Očekivano trajanje života se procjenjuje >10godina, s obzirom na dob, spol, komorbiditete i specifično očekivano trajanje života za dotičnu zemlju

\*\*\* Rizični čimbenici za tromboemboliju su fibrilacija atrijska, preboljena tromboembolija, stanje hiperkoagulabilnosti, teška sistolička disfunkcija lijevog ventrikula

**Tablica 4.** Izbor aortnog/mitralnog umjetnog zalistka: u korist bioloških proteza. Tablica izrađena prema: Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739–91, ESC džepne smjernice: Smjernice za liječenje bolesti srčanih zalistaka | kardio.hr [Internet]. (4,5)

Preporuke u korist biološke proteze	Razred preporuke	Razina dokaza
Preporučuje se ako je to želja informiranog pacijenta	I	C
Preporučuje se kada postoji problem kvalitetne antikoagulacijske terapije (neuzimanje lijeka, nedostupnost) ili je kontraindicirana zbog visokog rizika krvarenja (ranija velika krvarenja, komorbiditeti, otporu uzimanju lijekova i dr.)	I	C
Preporučuje se kod reoperacija mehaničkog zalistka zbog tromboze, untaoč dobroj dugotrajnoj antikoagulacijskoj kontroli	I	C
Treba je uzeti u obzir kod bolesnika kod kojih bi buduće kirurške reoperacije bile niskog rizika	IIa	C
Treba je uzeti u obzir u mladih žena koje razmišljaju o trudnoći	IIa	C
Može ga se uzeti u obzir kod bolesnika starijih od 65 godina zbog aortne proteze ili starijih od 70 godina zbog mitralne proteze ili onih s očekivanim trajanjem života nižim nego što je očekivano trajanje biološke proteze	IIa	C

### 3.1. Mehaničke proteze

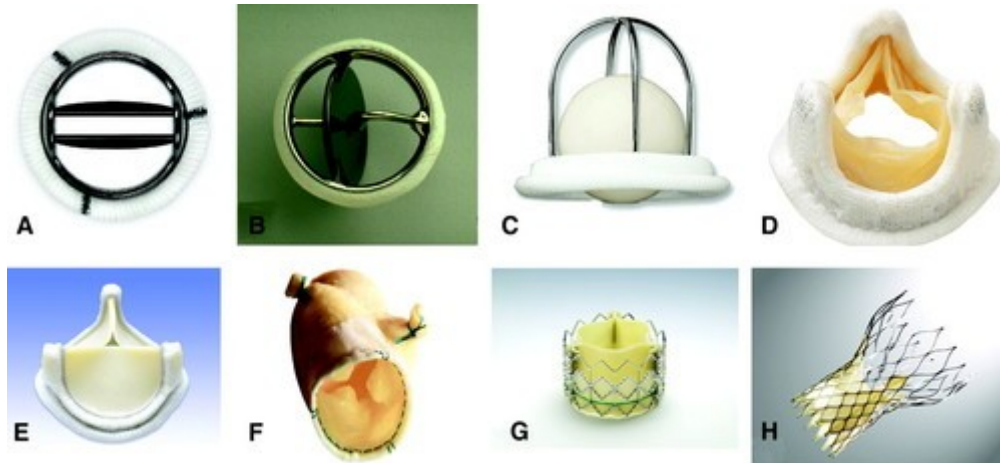
Postoje tri osnovna tipa mehaničkih srčanih zalistaka: zalisci s dva listića, "disk" zalisci te kuglasta valvula. Okvir proteze nalikuje anulusu bilo mitralnog ili aortalnog zaliska. Kuglasti zalistak sastoji se od silikatne kugle sa kružnim šivanim prstenom i kaveza kojeg formiraju 3 metalna luka. Danas se više ne koriste, ali i dalje postoje pacijenti koji ih imaju i koji zahtijevaju redovite preglede. "Disk" zalisci su građeni od jednog diska koji je osiguran lateralnim ili središnjim metalnim podupiračem, dok je zalistak s dva listića građen od dva semilunarna listića pričvršćena za kruti prsten.(10) Zalisci se međusobno razlikuju i s obzirom na hemodinamiku i rizik embolizma i tromboze. "Disk" zalisci u spojevima prema prstenu za šivanje nemaju tzv. "hinge" mehanizam, koji bi mogao biti uzrok nastanka tromba, te zbog toga imaju teoretsku prednost pred zaliscima s dva listića. To je razlog zbog kojeg se smatralo da "disk" zaliske treba ugrađivati u ljudi koji ne mogu potpuno kontrolirati svoju antikoagulacijsku terapiju. Međutim, zbog visokog profila, zbog kojeg se svaki put nakon ugradnje mora ustanoviti dostatna pokretljivost disk zaliska, te zbog buke koju stvaraju i time trajno frustriraju bolesnike, većina kirurga se priklonila zaliscima s dva listića.(11)

### 3.2. Biološke proteze

Prava su alternativa mehaničkim zaliscima i iako među njima postoje manje razlike, sve biološke proteze ne zahtijevaju antikoagulantnu terapiju. Mana im je što imaju ograničen vijek trajanja. Postoje stentirani i nestentirani ksenografti (zalistak uzet s jedinke jedne vrste presađuje se u jedinku druge vrste), homografti (zalistak s jedinke jedne vrste presađuje se u jedinku iste vrste) te alografti (tkivo ili zalistak jedne pozicije, najčešće pulmonalni postavlja se na mjesto zalistka na istoj jedinci). Stentirani ksenografti sastoje se od metalnog ili plastičnog okvira na koji se pričvrste biološki listići, koji su fiksirani s glutaraldehidom. Biološki materijal stentiranih ksenografta danas je uglavnom svinjskog podrijetla, iako se kao alternativa upotrebljava i goveđi perikard. Kod ksenografta sa stentom je narušena hemodinamika zbog dosta širokog stenta odnosno okvira na koji je pričvršćen ksenograft. Ksenografti bez stenta, koji su osmišljeni sa idejom poboljšavanja hemodinamike, imaju znatno složeniju tehniku implantacije. Homografti, iako se također vezuju uz složeniju tehniku implantacije, imaju prednosti u vidu fleksibilnosti te otpornostina infekcije poslije endokarditisa. Najčešće se rabe zamrznuti homografti. Plućni autograft, uz kojega se veže Rossova operacija koja je naziv dobila po engleskom kirurgu koji ga je prvi put upotrijebio, veoma je bitan u dječjoj dobi kada se zbog različitih prirođenih ili stečenih srčanih grešaka



aortalni zalistak zamjenjuje s plućnim alograftom, dok se plućni zalistak nadomješta s plućnim homograftom.(11)



**Slika 1.** Različiti tipovi umjetnih zalistaka. A: zalistak s dva listića (St Jude); B: "Disk" zalistak (Medtronic Hall); C: Kuglasti zalistak (Starr-Edwards); D: Svinjski biološki stentirani zalistak (Medtronic Mosaic); E: Perikardijalna stentirana bioproteza (Carpentier-Edwards Magna); F: Nestentirani svinjska bioproteza (Medtronic Freestyle); G: Perkutana bioproteza širena balonom (Edwards Sapien); H: Perkutana samošireća bioproteza (CoreValve). Preuzeto iz članka: Pibarot Philippe, Dumesnil Jean G. Prosthetic Heart Valves. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):1034–48. (10)

## 4. Endokarditis umjetnih zalistaka (PVE)

### 4.1. Uvod

Endokarditis umjetnih zalistaka (PVE) predstavlja tešku komplikaciju i bioloških i mehaničkih zalistaka sa potencijalno fatalnim posljedicama. Razvijene zemlje svijeta bilježe porast incidencije infektivnog endokarditisa, a to se prije svega povezuje sa pružanjem zdravstvene zaštite starijoj i populaciji slabijeg imunološkog statusa. Iako je incidencija infektivnog endokarditisa poprilično niska u općoj populaciji (~35 na milijun stanovnika na godinu), kada promatramo rizične skupine pacijenata, ona je >100 puta viša. Tu prije svega mislimo na pacijente sa umjetnim zaliscima, na one sa prethodnim slučajevima infektivnog endokarditisa te kod nekih tipove kongenitalnih srčanih bolesti.(1)

Infektivni endokarditis pojavljuje se u 3-6% pacijenata u prvih pet godina nakon zamjene zalistka, a incidencija je najviša u prvoj godini kada varira u svijetu između 1.4% i 3.1%.

Unatoč napretku u medicini, infektivni endokarditis je i dalje potencijalno životno ugrožavajuća bolest sa stopama mortaliteta od 23% do 48%. (2)

## **4.2. Patogeneza**

Endokarditis umjetnih zalistaka (PVE) često se dijeli s obzirom na to koliko je vremena proteklo od operacije do pojave infektivnog endokarditisa. Ova podjela na rani i kasni PVE nam je od iznimne važnosti jer razlikuje infekcije direktno povezane sa kirurškim zahvatom i perioperativnim periodom (rani PVE) od infekcija sa etiologijom sličnom etiologiji endokarditisa nativnih zalistaka (kasni PVE). Iz toga možemo zaključiti da je rani PVE poseban entitet sa sebi svojstvenom etiologijom, empirijskim liječenjem i prognozom. Problem u podjeli javlja se kod određivanja preciznog vremena pojavnosti koja razlikuje rani od kasnog PVE-a. S obzirom na razlikovanje u izboru terapije, aktivaciji različitih nadzornih bolničkih protokola te razlikama u samoj prognozi, od krucijalne nam je važnosti odrediti taj period.(2)

### **4.2.1. Rana infekcija**

Mnogobrojne studije su se bavile procjenom ranog PVE-a te detaljnim definiranjem njegova "vremenskog prozora". (2) Određeno je da u rani PVE ulazi svaki PVE koji se pojavio unutar godinu dana od kirurškog zahvata. Putevi unosa mikroorganizama su direktnom kontaminacijom tokom zahvata, te hematogenim širenjem. S obzirom na to da se rani PVE pojavljuje perioperativno, može se klasificirati kao nozokomijalna infekcija. Do hematogenog širenja obično dolazi unutar nekoliko dana ili tjedana, a glavni razlog leži u tome što podležeće strukture nisu endotelizirale rano nakon ugradnje zalistka te mikroorganizmi imaju direktan pristup.(12) Infekcija obično uključuje šivani spoj između prstena i anulusa, a to dovodi do perivalvularnog apscesa, dehiscijencije, pseudoaneurizmi i fistule. (13)

Rizik nastanka ranog PVE-a je viši (~5%) u pacijenata u kojih se radi operacija zalistaka u vrijeme aktivnog infektivnog endokarditisa, posebice ako je uzročnik nepoznat ili ako je antibiotska terapija neadekvatno provedena; najčešće je riječ o prekratkoj primjeni antibiotika.(14)

## **4.2.2. Kasna infekcija**

Kod kasnog PVE-a mehanizmi mogu biti isti kao i kod ranog, ali i drugi. Primjerice, kod kasnog infektivnog endokarditisa biološkog umjetnog zalistka, infekcija se često locira na kuspisu zalistka, što dovodi do vegetacija, rupture kuspisa i perforacija.(13) Strukture koje su u ranoj infekciji podložne adherenciji mikroorganizama, prije svega šiveni spoj između prstena i anulusa te okolno tkivo, mjesecima nakon zahvata endoteliziraju. Zbog toga dolazi do promjene mjesta adherencije mikroorganizama i pristupa domaćinovu tkivu oko umjetnog zalistka. Smatra se da patogeneza kasnog PVE-a nalikuje endokarditisu nativnog zalistka (NVE). Na umjetnim zalisticima se vjerojatno stvaraju trombi građeni od fibrina i trombocita te služe kao mjesta nakupljanja bakterija koje kasnije uzrokuju infekciju. Ako nije riječ o visoko virulentnim i invazivnim patogenima, zbog procesa endotelizacije, mala je vjerojatnost da će biti zahvaćeno perivalvularno tkivo.

Kasni PVE je obično manje invazivan, i puno rjeđe se pojavljuju komplikacije poput perivalvularnog apscesa i dehiscijencije. U usporedbi sa mehaničkim umjetnim zalisticima, incidencija kasnog PVE kod bioloških zalistaka je viša.(12)

## **4.3. Epidemiologija**

### **4.3.1. Kirurška zamjena zalistka**

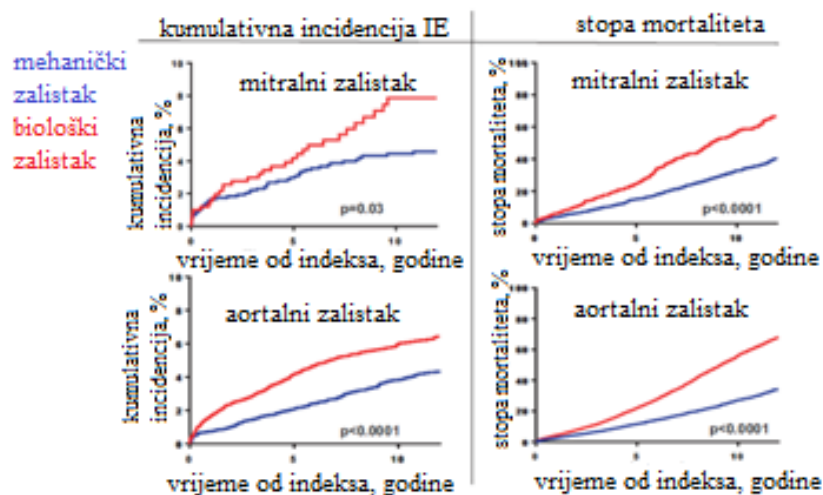
Infektivni endokarditis umjetnih zalistaka pojavljuje se u 1-6% pacijenata i povezan je sa visokim mortalitetom i morbiditetom. Rizik za PVE najviši je u prva tri mjeseca nakon operacije, visoko stagnira tokom šest mjeseci te nakon toga postepeno pada sa prosječnom godišnjom stopom od 0.4% dvanaest mjeseci postoperativno. U studijama sa aktivnim praćenjem pacijenata, postotak pacijenata koji su razvili PVE unutar jedne godine od zahvata varira između 1% i 3%. Kumulativan postotak unutar pet godina varira od 3% do 6%. Unutar prve godine od zahvata, PVE se javlja sa jednakom učestalošću na aortnom te mitralnom zalistku, te bez razlike u učestalosti sa obzirom na to da li je riječ o mehaničkom ili biološkom umjetnom zalistku. Ukoliko je zalistak zamijenjen u pacijenta sa endokarditisom, bez obzira na to da li je infekcija bila aktivna ili ne u vrijeme operacije, postoji povećan rizik i za rani i za kasni oblik infektivnog endokarditisa umjetnog zalistka. Unatoč jednakom riziku unutar godine dana od operacije, 18 mjeseci nakon operacije, rizik od IE veći je u osoba sa biološkim umjetnim zalistkom. U tri randomizirane studije koje su uključile 1418 pacijenata sa 8 do 20 godišnjim praćenjem, postotci pojave endokarditisa bile su nešto više (ne značajno)

u pacijenata sa biološkim zaliscima. U observacijskoj studiji koja je uključila više od 38000 pacijenata, starijih od 65 godina, sa umjetnim zaliscima, nakon 12 godišnjeg praćenja, rizik od PVE bio je viši u onih sa biološkim u odnosu na pacijente sa mehaničkim zalistkom.(12)

Studija prema Ostergaard et al. koja je objavljena u časopisu European Heart Journal, analizirala je rezultate istraživanja koje su dobili nakon 12godišnjeg praćenja 18041 pacijenta koji su operirali zalistke lijeve strane srca (koristili su Danski Nacionalni Registar Pacijenata). Pri analizi posebnu su pozornost posvetili razlikama u incidenciji PVE nakon operacije mitralnog odnosno aortnog zalistka, razlikama u incidenciji s obzirom na vrstu zalistka (da li je riječ o biološkom ili mehaničkom zalistku) te razlikama u rizičnim faktorima. Rezultati su pokazali da je kumulativna incidencija PVE-a 5.2% (10 godina nakon zahvata), sa ukupnom incidencijom od 69.8/10000 osoba-godina. Incidencija PVE u pacijenata nakon operacije mitralnog zalistka bila je jednaka incidenciji u pacijenata nakon operacije aortnog zalistka. Daljnje analize pokazale su veći rizik od PVE u pacijenata sa biološkim aortnim zalistkom u odnosu na mehanički aortni zalistak. Isto tako, u pacijenata sa umjetnim mitralnim zalistkom, biološki zalistak smatra se rizičnim čimbenikom iako to nije moglo biti dokazano jer nije bilo zabilježenih infekcija u grupi pacijenata sa mehaničkim mitralnim zalistkom.(15)

Observacijska studija provedena u Švedskoj (prema Glaser et al. objavljena u časopisu Circulation, 2017.godine) koja je uključivala 26580 pacijenata nakon operacije aortnog zalistka prezentirala je slične rezultate. Naime, zabilježena stopa incidencije je 0.57% osoba-godina, a također je dokazan viši rizik od PVE u osoba sa biološkim umjetnim zalistkom.(16)

Retrospektivno istraživanje provedeno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u dvogodišnjem razdoblju (2016.do 2018., prema Šipuš D.,Rešković Vukšić D.,Šeparović Hanževački J.) pokazalo je neočekivano visoki udio PVE u populaciji IE bolesnika, dok je stopa reoperacije i smrtnosti usporediva sa podacima iz literature. Osim toga, rezultati su pokazali da je aortalna pozicija sklonija nastanku PVE neovisno o tipu aortnog zalistka.(17)



**Slika 2.** Kumulativna incidencija i stope mortaliteta za PVE nakon operacije mitralnog i aortnog zalistka prema tipu zalistka. Preuzeto iz članka: Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Smerup MH, Bundgaard H, Gislason G, et al. Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J.* 2018 Jul 21;39(28):2668–75.(15)

#### 4.3.2. Zdravstvena njega

Neki slučajevi PVE povezani su sa zdravstvenom njegom i pojavljuju se i u bolničkih pacijenata (nozokomijalne) i pacijenata na vanbolničkom (ambulantnom) liječenju. Relativna učestalost PVE povezanog sa zdravstvenom njegom je procijenjena u prospektivnoj, observacijskoj, multinacionalnoj kohorti koja je uključivala 556 pacijenata sa PVE. Ne-nozokomijalnom infekcijom povezanom sa zdravstvenom njegom smatrao se svaki PVE dijagnosticiran unutar 48h od primitka u bolnicu u ambulantnih pacijenata sa opsežnom zdravstvenom njegom. Ekstenzivnom (opsežnom) zdravstvenom njegom smatrale su se intravenozne terapije, previjanja rana, specijalizirana kućna njega, intravenozna kemoterapija u periodu od 30 dana koji su prethodili primitku u bolnicu; boravak u staračkim domovima ili sličnim specijaliziranim ustanovama, hospitalizacija (unutar zadnjih 90dana) na dva ili više dana u bolnicama koje se bave akutnim stanjima te prisutnost u bolnici ili klinikama za hemodijalizu unutar zadnjih 30 dana. Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi su pronađene u 37% slučajeva, od kojih je 70% bilo nozokomijalno dok je 30% definirano kao ne-nozokomijalno odnosno u pacijenata na ambulantnom liječenju. Oko 70% infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi dijagnosticirano je unutar godinu dana od operacije, s tim da je većina dijagnosticirana unutar prvih 60 dana. Kao najčešći uzročnik, sa postotkom od čak 34%, identificiran je *Staphylococcus aureus*. Nozokomijalna bakterijemija u osobama sa umjetnim

zalistcima predstavlja veliki rizik za naseljavanje bakterija na zalistke. U 115 pacijenata sa umjetnim zalistcima u kojih je dijagnosticirana nozokomijalna bakterijemija, za koju je procijenjeno da nije posljedica endokarditisa, 18 pacijenata (16%) je razvilo PVE unutar 7 i 170 dana. Slično, u 37 pacijenata sa umjetnim zalistkom i postoperativnom kandidijazom bez simptoma endokarditisa, gljivični endokarditis se razvio u 4 pacijenta (11%) između 26. i 690. dana. Pacijenti koji su razvili gljivični PVE imali su perzistentnu gljivičnu infekciju bez dokaza o postojanju endokarditisa mjesec dana nakon operacije.(12)

#### **4.3.3. Transkateterska implantacija aortalnog zalistka (TAVI)**

Stopa incidencije IE unutar godinu dana nakon TAVI varira između 0.5% i 3.1%. U retrospektivnoj studiji koja je uključila 20 006 pacijenata nakon TAVI, incidencija IE je bila 1.1% osoba-godina. Stopa mortaliteta u bolnicama je bila 36%, dok je dvogodišnja stopa mortaliteta iznosila 67%.(12)

#### **4.4. Uzročnici**

Relativno je lako predvidjeti uzročnika PVE ukoliko znamo vrijeme nakon kojega je došlo do pojave infekcije. Najučestaliji patogeni u ranom PVE (unutar dva mjeseca od operacije zalistaka) su *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativan stafilokok. Nakon njih, najučestaliji uzročnici su gram-negativni bacili te gljivice. Ukoliko pričamo o intermedijarnom PVE (infekcija se pojavljuje između drugog i dvanaestog mjeseca nakon operacije zalistaka) ili kasnom PVE (pojavljuje se godinu dana nakon zahvata), najučestaliji uzročnici su streptokoki i zlatni stafilokok (*Staphylococcus aureus*), a slijede ih koagulaza negativni stafilokoki i enterokoki.(12) U slučajevima kasnog PVE češće su infekcije bakterijama HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* i *Kingella*) grupe. Koagulaza negativni stafilokoki osjetljivi na novobiocin imaju visok afinitet za strana tijela, posebice polimere.(14) Ponekad se pojavljuju slučajevi se negativnim kulturama. U tim slučajevima, obično je riječ o zbunjujućem efektu (engl. confounding effect) do kojega je došlo zbog nedavne ili istovremene antibiotske terapije. Ukoliko se isti nalaz pronađe i kod endokarditisa native valvule, riječ je o istom zbunjujućem efektu. Pored toga, postoje patogeni koji zahtijevaju određene uvjete i ne uspiju se dokazati na standardnim kulturama. Ističu se dva mikroorganizma koji se pojavljuju kao uzročnici PVE, a daju negativan nalaz kultura; riječ je o *Coxiella burnetii* i *Mycobacterium chimaera*. *Coxiella burnetii* je atipični uzročnik endokarditisa stoga ju treba uzeti u obzir u slučajevima kultura negativnih endokarditisa na područjima gdje je endemična. *Mycobacterium chimaera* je opisivao kao

uzročnik kasnog PVE koji se povezuje sa aerogenom transmisijom iz kontaminiranih jedinica za hlađenje-zagrijavanje spremnika vode tijekom zahvata otvorenog prsnog koša.

PVE koji se pojavi unutar prva dva mjeseca nakon zahvata, smatra se nozokomijalnim što objašnjava spektar uzročnih organizama dok su uzročnici kasnog PVE obično isti kao uzročnici NVE (to je zato što je PVE obično, baš poput NVE, posljedica prolazne bakterijemije kod ambulantnih pacijenata). Intermedijarni slučajevi PVE su uglavnom kombinacija nozokomijalnih kasnijeg početka te vanbolničkih infekcija, što je također vidljivo u spektru uzročnika PVE ove skupine pacijenata.

Kada pričamo o koagulaza negativnim stafilokokima kao uzročnicima infekcija unutar prvih godinu dana, prije svega mislimo na *Staphylococcus epidermidis* koji su u čak 84-87% slučajeva rezistentni na meticilin i posljedično rezistentni na beta laktamske antibiotike.

Ukoliko pričamo o koagulaza negativnim stafilokokima kao uzročnicima kasnih infekcija, gotovo pola njih nisu *Staphylococcus epidermidis* species ii tek je 20-30% rezistentno na meticilin. Potencijalnu rezistenciju na meticilin je potrebno detaljno ispitati kako bi se mogla ordinirati adekvatna antimikrobna terapija, a ukoliko to nije moguće, potrebno je pretpostaviti da rezistencija postoji i sukladno tomu odrediti terapiju. (12)

**Tablica 5.** Uzročnici ranog i kasnog PVE. Rezultati autora uspoređeni sa rezultatima Europskog pregleda literature. Preuzeto iz članka: Piper C. VALVE DISEASE: Prosthetic valve endocarditis. Heart. 2001 May 1;85(5):590–3. (14)

	Rani PVE (%)		Kasni PVE (%)	
	Vlastito iskustvo (n=34)	Europa (n=68)	Vlastito iskustvo (n=132)	Europa (n=194)
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	29	43	21	28
<b>Staphylococcus aureus</b>	18	13	19	13
<b>Streptococcus</b>	6	3	15*	20
<b>Enterococcus</b>	6	2	18	7.5
<b>HACEK</b>	18	17	8	7
<b>Fungi</b>	9	6	5	4
<b>Miješane infekcije</b>	6	-	3	-
<b>Drugi</b>	6	12	7	9
<b>Negativne kulture</b>	3	4	4	12

\*Viridans grupa n=13 (10%), β-hemolitički streptokok n=3 (2%) i *Streptococcus bovis* n=4 (3%)  
HACEK – *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*

#### 4.5. Patofiziološki proces

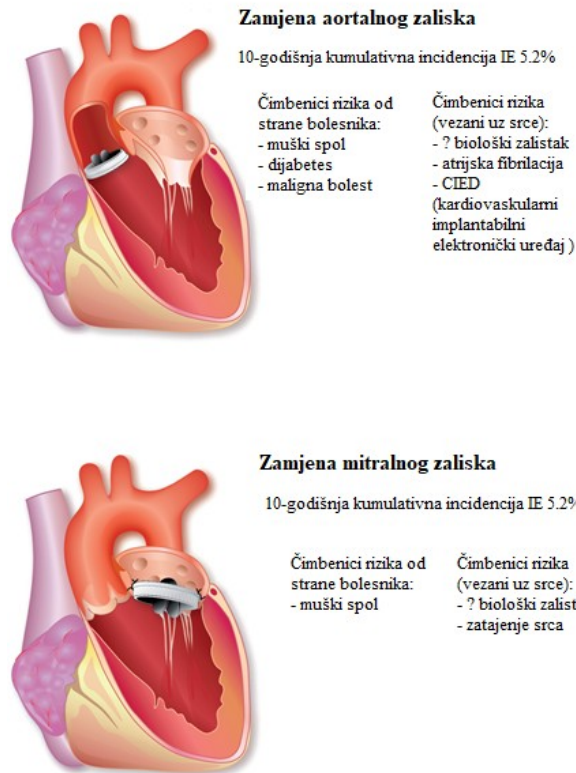
U slučaju pojave PVE, posebice u prvim mjesecima nakon operacije ili ako je uzrokovan invazivnim patogenima, bitno je znati intrakardijalnu patologiju jer nam ona određuje daljnje terapijske postupke. U otprilike 40% slučajeva pojavljuje se perivalvularna invazija koja je obično povezana sa dehiscijencijom zalistka i paravalvularnom regurgitacijom. U 15% slučajeva dolazi do pojave miokardijalnog abscesa.

U nekih pacijenata, infekcija aortnog umjetnog zalistka prolazi kroz annulus i uzrokuje perikarditis ili, što je mnogo češće, dolazi do različitih stupnjeva srčanog bloka zbog poremećaja provodnog srca uslijed širenja infekcije u membranozni dio interventrikularnog septuma. Isto tako, može doći do funkcionalne stenoze zbog velikih vegetacija. Endokarditis bioloških zalistaka povezan je sa invazivnim infekcijama, koje češće javljaju u ranih PVE infekcija. Histološka obilježja koja karakteriziraju PVE u bioloških zalistaka nisu dobro definirana. Degeneracijom bioloških zalistaka može doći do stvaranja neinfektivnih procesa koji se mogu pogrešno dijagnosticirati kao PVE. Lezije koje pritom nastaju su neinfektivne, kalcificirajuće lezije nalik vegetacijama sa upalnim infiltratom kojeg pretežno sačinjavaju makrofazi i limfociti. Za razliku od neinfektivnih lezija, retrospektivnim patološkim analizama PVE je karakteriziran površinskim vegetacijama sa mikroorganizmima i pretežno neutrofilnim upalnim infiltratom.(12)

#### 4.6. Čimbenici rizika

Danska studija prema Ostergaard et al. koja je prethodno detaljnije objašnjena također se posvetila analizi čimbenika rizika i razlika u istima s obzirom na to da li je riječ o zamjeni mitralnog ili aortnog zalistka, te o kojem je tipu zalistka riječ, biološkom ili mehaničkom. Retrogradna studija provedena na KBC Zagreb spominje kako je pojava PVE nešto veća kod aortnog zalistka(17), te se aortna pozicija može smatrati čimbenikom rizika. Isto tako, pacijenti sa biološkim umjetnim zalistkom su pod većim rizikom od oboljenja od PVE. Čimbenici rizika koje su Ostergaard et al. definirali u pacijenata nakon operacije aortnog zalistka su: muški spol, pacemaker, dijabetes, fibrilacija atrijske te maligna bolest. Od čimbenika rizika nakon operacije mitralnog zalistka nabrojani su muški spol i zatajenje srca. Bitno je naglasiti da su u istraživanju naveli kako postoji vjerojatnost zabune prema indikaciji u slučaju biološkog zalistka jer se on koristi u starijih, u ljudi sa komorbiditetima, u ljudi podložnijih bolestima te onih koji su klinički nepodobni za antikoagulantnu terapiju.(1,15)





**Slika 3.** Incidencija i rizični čimbenici endokarditisa umjetnih zalistaka. Izrađeno po uzoru na članak: Cahill TJ, Prendergast BD. Risk of infective endocarditis after left-sided surgical valve replacement. Eur Heart J. 2018 Jul 21;39(28):2676–8. (1)

#### 4.7. Klinička slika

Početak simptoma ovisi da li je riječ o ranom ili kasnom PVE. Simptomi i znakovi PVE slični su onima u pacijenata sa NVE. Počinje sa nejasnim simptomima, temperatura je gotovo uvijek povišena (subfebrilitet <math><39^{\circ}\text{C}</math>), a osoba se ubrzano umara, gubi na težini te se osjeća malaksalo. Prvi znak IE mogu biti simptomi i znakovi insuficijencije zalistaka. Fizikalni pregled može biti uredan, ali može i otkriti navedene simptome. Može se očitovati i Rothovim točkama; riječ je o hemoragičnim retinalnim lezijama s malim bijelim centrom koje nastaju kao posljedica embolizacije u mrežnici. Na koži se mogu pojaviti petehijalna krvarenja, najčešće zahvaćena mjesta su konjunktive, sluznice, gornji dio trupa te distalni dijelovi udova. Osim petehija, od kožnih manifestacija mogu se pojaviti i Oslerovi čvorići, Janewayove lezije te iverasta krvarenja ispod noktiju. Oslerovi čvorići su bezbolni eritematozni supkutani čvorići na vršcima prstiju, a Janewayove lezije su bezbolne hemoragične makule na dlanovima i stopalima. Simptomi CNS-a, koji uključuju TIA-u (tranzitornu ishemijsku ataku),

moždani udar, toksičnu encefalopatiju, rupturu mikotične aneurizme, apsces mozga te subarahnoidalno krvarenje, pojavljuju se u 35% pacijenata. Može doći do embolije bubrega koja može izazvati lumbalnu bol i hematuriju, te embolije slezene koja može prouzročiti bol u gornjem lijevom kvadrantu. Ukoliko je infekcija dugotrajna, može dovesti do batičastih prstiju na šakama i stopalima te do splenomegalije.(18)

Pacijenti sa PVE imaju veću pojavnost srčanih šumova, promjena već postojećih šumova, srčanog zatajenja te novih elektrokardiografskih smetnji provođenja nego pacijenti sa NVE. Klinički znakovi invazivne infekcije su disfunkcija zalistaka, vrućica koja perzistira devet ili više dana unatoč adekvatnoj antibiotskoj terapiji, nove elektrokardiografske smetnje provođenja te te elektrokardiografski dokaz formacije apscesa.(12)

#### **4.8. Postavljanje dijagnoze**

Pravovremeno i pravilno postavljanje dijagnoze PVE od krucijalne je važnosti. Kasnije postavljanje dijagnoze te time kasnije započinjanje terapije povezani su sa većom pojavnošću komplikacija, lošijim kliničkim rezultatima te smrću. Isto tako, opasno je i postavljanje dijagnoze PVE kod pacijenta koji ga nema, jer ona dovodi do nepotrebnih troškova te mogućih nuspojava nakon primjene terapije.

Klinička manifestacija PVE varira od akutne sepse do indolentnog subfebrilnog stanja, srčanog zatajanje te moždanog udara. Uz to, modificirani Duke kriteriji, koje je AHA osmislila u istraživačke svrhe za evaluaciju pacijenata sa sumnjom na IE, imaju niži stupanj senzitivnosti za pacijente sa PVE. Više od 30% pacijenata u kojih je u konačnici utvrđen IE su na početku zbog nesigurnih ili negativnih nalaza na ehokardiografiji ili kulturi, definirani kao "mogući". Iz tog razloga su nam pri dijagnosticiranju veoma bitne i druge slikovne metode te mikrobiologija.(19)

Uz već spomenute Duke kriterije, postoje i Pelletier i Petersdorf kriteriji (koji dijele pacijente na sigurni IE, vjerojatni IE te mogući IE) te von Reyn kriteriji (modificirana verzija Pelletier i Petersdorf kriterija; ima četiri kategorije: sigurni IE, vjerojatni IE, mogući IE te pacijenti koji nemaju IE ). Duke kriteriji su nastali modifikacijom von Reynovi kriterija te uključivanjem ehokardiografije u dijagnozu. Prema Dukeovim kriterijima, pacijenti mogu biti definirani kao sigurni IE, mogući IE te pacijento koji nemaju IE; dva kriterija su patološka, a tri klinička.(20)

S obzirom da su i NVE i PVE sistemske infekcije sa stalnom bakterijemijom, dijagnostički pristupi im se ne razlikuju. Pri dijagnosticiranju PVE pomažu nam pojava

tipičnih kliničkih znakova i simptoma, pozitivne hemokulture te pozitivan ehokardiografski nalaz.(14)

#### **4.8.1. Klinički pristup**

Za dijagnozu PVE bitno je pratiti pojavu simptoma i znakova; oni su ponekad atipični ili blago izraženi pa ih treba pomno pratiti. Bitno je napraviti detaljan fizikalni pregled, sa posebnim naglaskom na kardiološki status gdje auskultacijom treba ustvrditi postoje li novi regurgitacijski šumovi te vidjeti postoje li znakovi srčanog zatajenja. Potrebno je tražiti znakove embolusa, sa posebnim naglaskom na fundus, konjuktivu te kožu. Neurološka evaluacija je bitna jer može uputiti na postojanje neuroloških simptoma koji se mogu pojaviti kao posljedica PVE komplikacija. Osim svega navedenog, prisutnost kutanih i mukokutanih lezija može upućivati na PVE. Prije svega, tu mislimo na prisutnost petehija, iverastih krvarenja, Janeway lezije, Oslerovih čvorića te Rothovih točaka.(21)

#### **4.8.2. Dijagnostički postupci**

Unatoč gore navedenim metodama dijagnosticiranja PVE, dijagnoza se uglavnom zasniva na nalazima hemokultura i ehokardiografije. Međutim za razliku od NVE, čija se dijagnoza također zasniva na istim metodama, kod PVE su nalazi puno češće negativni.(13)

##### **4.8.2.1. Krvne kulture (hemokulture)**

Potrebno je napraviti barem tri seta hemokultura sa različitih mjesta venepunkcija prije primjene antibiotske terapije. Nije preporučivo uzimati uzorke iz ranije postavljenih katetera. Za što točnije rezultate, preporuča se uzeti u odraslih uzorak od minimalno 10 ml, dok kod dojenčadi i djece od 0.5 - 5ml. Ako pacijentovo napredovanje bolesti i kliničko stanje to dopuštaju, razumno je i često preporučivo odgoditi terapiju za jedan do tri dana i pričekati rezultate hemokulture i drugih dijagnostičkim testova. Isto tako, gotovo svi uzročnici IE su aerobi stoga je kultura anaeroba rijetko potrebna i korisna.(21) Ukoliko pacijenti nisu prethodno primali antibiotsku terapiju, hemokulture će biti pozitivne u  $\geq 90\%$  pacijeneta sa PVE. Unatoč tomu, u PVE su hemokulture češće negativne nego kod NVE. PVE je jako vjerojatan u slučajevima kada su kulture (sve ili većina) pozitivne, a uzimane su u osobe sa umjetnim zalistkom kroz sate odnosno dane. Ukoliko nije riječ o pacijentu koji je primao antibiotsku terapiju, nije uobičajeno imati klinički manifestan PVE sa negativnim nalazima hemokultura. Unatoč tomu, postoje slučajevi PVE sa negativnim hemokulturama; tada je obično riječ o sljedećim uzročnicima: Legionella species, Bartonella species, Coxiella

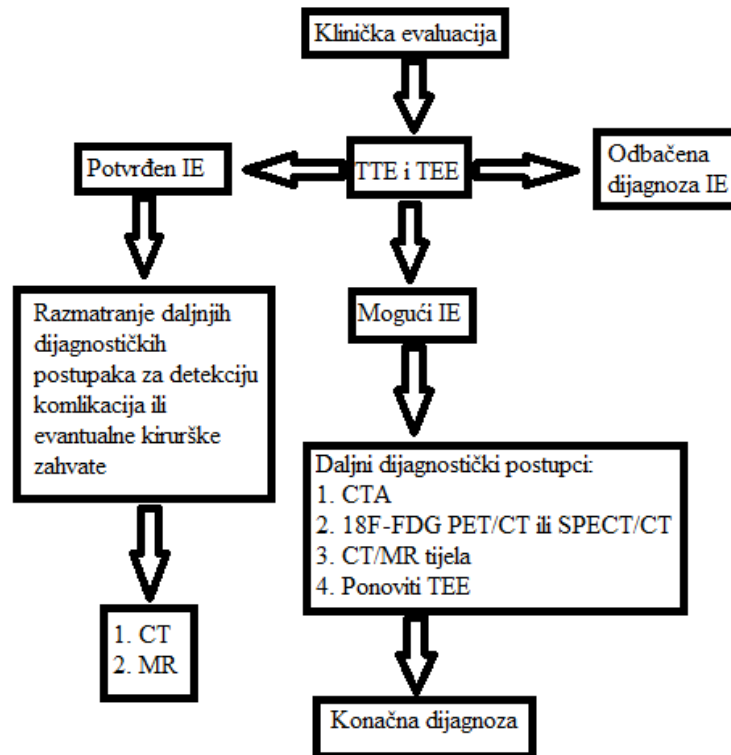
burnetii, Mycoplasma hominis ili o gljivičnoj infekciji. Rijetki slučajevi hemokultura negativnih, ranih PVE infekcija uzrokovani su plijesni i atipičnim mikobakterijama. Oba mogu biti identificirana kulturama ili histopatologijom vegetacija uzetih tokom operacije ili kod obdukcije.(12)

#### **4.8.2.2. Ehokardiografija**

Smjernice AHA za dijagnozu i liječenje pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka preporučuju upotrebu transezofagealne (TEE) i transtorakalne (TTE) ehokardiografije u pacijenata pri sumnji na ili kod dokazanog PVE (ili NVE).(21) TEE se smatra metodom izbora ukoliko je moguće primjeniti samo jednu vrstu ehokardiografije; njegova dostupnost je uvelike unaprijedila dijagnozu PVE. Iako su TEE i TTE komplementarne metode u dijagnozi PVE, TEE ima veću senzitivnost nego TTE. TTE pruža bolji pregled ventrikularnih površina zalistaka kod mitralne, trikuspidne i aortne pozicije, dok su atrijske površine mitralnog i trikuspidalnih zalistaka i aortalne površine zalistaka u aortnoj poziciji bolje vidljive pomoću TEE. TEE je neupitno nadmoćan u odnosu na TTE za vizualizaciju mitralnog umjetnog zalistka. Također je nadmoćan pri detekciji abscesa, fistula te paravalvularnih propuštanja (engl.leak). Unatoč tomu, TEE u nekim slučajevima promakne valvularna dehiscijencija. Negativna prediktivna vrijednost ehokardiografske procjene u pacijenata sa sumnjom na PVE je 86 – 94%. Bez obzira na to, u nekim slučajevima može pomoći dijagnosticiranju PVE.(12)

#### **4.8.2.3. Druge slikovne metode**

Osim već navedenih dijagnostičkim metoda, prilikom dijagnosticiranja PVE, od pomoći nam mogu biti: EKG, florodeoksiglukozni PET, CTA te MR. Florodeoksiglukozni PET nam može pomoći lokalizacijom infekcije, CTA nam može dati dodatnu anatomsku definiciju te evaluaciju koronarnih arterija prije operacije, dok nam CT može dokazati sistemsku embolizaciju ukoliko ona postoji. (12)



**Slika 4.** Integrirana dijagnostička strategija u pacijenata sa sumnjom na IE. Preuzeto iz članka: Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan;69(3):325–44.(19)

#### 4.9. Liječenje

Kako bismo mogli adekvatno liječiti PVE veoma nam je bitno prije svega pravilno i pravovremeno dijagnosticiranje. Uz to, od velike je važnosti identifikacija uzročnika i ordiniranje učinkovite antimikrobne terapije na temelju antibiograma. Poznavanje intrakardijalne patologije i komplikacija PVE preduvjet je za kvalitetno liječenje PVE. Više je pristupa liječenju PVE ovisno o stupnju i težini bolesti, od same kemoprofilakse koja započinje prije samog zahvata, preko antibiotske terapije koja se ordinira sa prvim znakovima pojavnosti bolesti, pa do kirurškog pristupa koji je najčešće rezerviran upravo za najteže oblike i komplikacije PVE.

#### 4.9.1. Kemoprofilaksa

Načela antibiotske profilakse za IE razvijena su na temelju observacijskih studija i životinjskih modela sa ciljem preveniranja adhezije bakterija na endokard tokom tranzitorne bakterijemije nakon invazivnog zahvata.

Rizik infekcije u pacijenata sa umjetnim srčanim zaliscima je mnogo veći nego u pacijenata sa bolešću nativnih srčanih zalistaka, te je potrebna profilaksa. Antibiotici bi se trebali ordinirati jedan sat prije zahvata i ponovljena doza (reducirana) šest sati nakon zahvata.

Ukoliko su pacijenti hospitalizirani, antibiotik se može aplicirati intravenozno u kombinaciji sa aminoglikozidima jedan sat prije i šest sati nakon zahvata.(14)

**Tablica 6.** Smjernice za profilaksu IE, kategorizirano prema populaciji pacijenata sa visokim rizikom za IE. Preuzeto iz članka: How to achieve infective endocarditis prophylaxis [Internet]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33> (22)

Patogen	Lijek izbora	Lijek izbora u slučaju preosjetljivosti na penicilin
Staphylococcus	Cefazolin 1 gr i.v.	Vankomicin 1.5 g (1g/h)
MRSA (meticilin rezistentan stafilokok)	Vankomicin 1 – 1.5g (1g/h)	
Staphylococcus	Cefazolin 1 g i.v.	Klindamicin 600 mg Vankomicin 1 – 1.5gr (1g/h)
Enterococcus	Amokisicilin/ampicilin 2 g i.m./i.v.	Vankomicin 1 – 1.5 g (1g/h)
β-hemolitički streptokok	Cefaleksin 2 g per os	Vankomicin 1 – 1.5 g (1 g/h)

#### 4.9.2. Antimikrobna terapija

Principi antimikrobne terapije koji vrijede za PVE slični su onima za NVE. Ono po čemu se razlikuje jest činjenica da vegetacije koje se nalaze u PVE su obično veće nego one u NVE. Posljedično, koriste se maksimalne doze antibiotika, koje nisu toksične, kako bi mogle zahvatiti cijele vegetacije. Isto tako, zbog većih vegetacija kod PVE, trajanje antibiotske terapije je dulje, a u obzir treba uzeti veličinu vegetacije (odredimo ju pomoću TEE) te MIC (minimalnu inhibitornu koncentraciju) najefektivnijih antibiotika. Kod PVE koji je uzrokovan koagulaza negativnim stafilokokima, postoji kompleksna interakcija mikroorganizama i sintetskog materijala te je mnogo manja učinkovitost antibiotika. Kod tih infekcija postoji i rizik pojave mikroapscesa te se u tim slučajevima daje trojna terapija koja uključuje

rimfapicin. Kada je PVE infekcija klinički manifestna, ali hemokulture još uvijek nisu pozitivne, ordinira se empirijska terapija. Ona se započinje vankomicinom i gentamicinom. Kod PVE koji je senzitivna na penicilin, preporuča se kombinacija penicilina sa aminoglikozidima (barem dva tjedna liječenje kombinacijom, te daljnja dva tjedna terapija samo penicilinom). U slučaju alergije na penicilin, ordinira se vankomicin samostalno ili ceftriakson u kombinaciji sa gentamicinom. PVE uzrokovan streptokokima sa slabijom senzibilnošću na penicilin, te PVE uzrokovan enterokokima liječe se kombinacijom penicilina i gentamicina barem četiri tjedna. Ako je pacijent alergičan na penicilin, može se zamijeniti vankomicinom. Vankomicin rezistentni organizmi, a osjetljivi na teicoplanin, mogu se liječiti teicoplaninom u kombinaciji sa gentamicinom. U slučaju rezistencije na gentamicin ili multirezistencije, potrebno je konzultirati se sa kliničkim mikrobiolozima. Enterokokalni PVE je često sa komplikacijama u vidu dehiscencije, apscesa ili fistula i u tim slučajevima, ukoliko antibiotska terapija ne djeluje, potrebno je razmotriti kiruršku intervenciju. Ako je uzročnik stafilocok osjetljiv na oksacilin, treba upotrijebiti kombinaciju gentamicina i dikloksacilina/fluoksacilina (četiri tjedna). Kod rezistencije na oksacilin, ordinira se vankomicin. Kako bi se spriječile komplikacije, često se ordiniraju rani kirurški zahvati.(14)

**Tablica 7.** Trajanje i režim antimikrobne terapije kod PVE. Tablica prema ESC smjernicama iz 2015.:  
 Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075–128. (23)

Patogen	Antibiotik	Trajanje	Napomena
<b>Streptococcus</b>	Penicilin G 12-18 mil.i.j/dan Amoksicilin 100-200 mg/kg/dan i.v. Ceftriakson 2g/dan i.v./i.m. *(kod alergije na $\beta$ laktame daje se Vankomicin 30 mg/kg/dan i.v.)	4 tjedna	Kod PVE terapija traje 6 tjedana
<b>Staphylococcus</b>	Fluoksacilin/oksacilin (12 g/dan i.v.)	4-6 tj.	Kod PVE terapija $\geq 6$ tjedana (u terapiju se dodaju i rifampicin i gentamicin)
<b>MRSA</b>	Vankomicin (30-60mg/kg/dan) i.v.		Kod PVE terapija $\geq 6$ tjedana (u terapiju se dodaju i rifampicin i gentamicin)
<b>Enterococcus</b>	Amoksicilin (200 mg/kg/dan i.v.) + gentamicin (3 mg/kg/dan i.v.) Ampicilin (200 mg/kg/dan i.v.) + ceftriakson (4 g/dan i.v./i.m.) Vankomicin (300 mg/kg/dan i.v.) + gentamicin (3 mg/kg/dan i.v./i.m.)	4-6 tj. 6 tjedana 6tjedana	Preporučeno 6 tjedana terapije kod PVE simptoma > 3mj
<b>HACEK</b>	Ceftriakson (2 g/dan ) Ampicilin (12 g/dan i.v.) + gentamicin (3 mg/kg/dan) – ako ne proizvode $\beta$ -laktamazu	4 tjedna	Kod PVE terapija traje 6 tjedana

#### 4.9.3. Kirurško liječenje

U slučaju pojave komplikacija PVE, odlučuje se hoće li se nastaviti medikamentozna terapija ili će se primjeniti kirurško liječenje. U pacijenata sa PVE, potreba za kirurškom intervencijom pojavljuje se u 40 – 50% slučajeva, dok je u dodatnih 15 – 20% slučajeva vjerojatno potrebna, ali zbog pacijentova odbijanja, kontraindikacija uslijed komorbiditeta ili komplikacija nije primjenjena. Također, ukoliko dijagnoza PVE ne bude postavljena prije paravalvularne invazije, pojavljuje se potreba za kirurškim liječenjem.(24)



#### 4.9.3.1. Indikacije

Indikacije za kirurško liječenje u pacijenata sa PVE baziraju se na komplikacijama povezanim sa intrakardijalnom patologijom i nemogućnošću eradikacije infekcije te su slične onima u NVE i uključuju velike vegetacije (>10mm), mobilne vegetacije, tromboembolijske događaje sa prisutnim vegetacijama, sepsu koja traje dulje od 48h unatoč efektivnoj antimikrobnoj terapiji (prema antibiogramu i MIC-u) te akutno bubrežno zatajenje. Cerebralni embolijski incidentni nisu kontraindikacija za operaciju otvorenog prsnog koša ukoliko nema moždanog krvarenja i ukoliko je zahvat kratak (<72h). Perivalvularna dehiscijencija bez srčanog zatajenja ima lošu prognozu. Ako kongestija nije uklonjena medikamentozno, obavezna je kirurška intervencija. Ukoliko je došlo do zahvaćanja perianularne regije, može se upotrijebiti alograft aortalnog korijena.(14) Korist kirurškog liječenja u osoba sa endokarditisom umjetnih zalistaka limitirana je na pacijente sa najozbiljnijim i najzahtjevnijim komplikacijama infekcije: paravalvularnom invazijom (primjerice apscesom) i srčanim zatajenjem kao posljedicom valvularne disfunkcije ili dehiscijencije. Ishod liječenja PVE u pacijenata u kojih zbog disfunkcije umjetnog zalistka dođe do srčanog zatajenja bolji je primjenom kirurške terapije. U slučaju paravalvularne invazije (očituje se potpunim atrioventrikularnim blokom, anularnim ili aortnim apscesom, aortalnom aneurizmom ili pseudoaneurizmom, formacijom fistule ili druge penetrirajuće lezije), više su stope mortaliteta i rijetko je izlječiva bez kirurškog pristupa. Ako je kultura zalistka ( koja je uzeta prilikom kirurške terapije PVE ) pozitivna ili se pronađe akutni nekrotizirajući proces, preporuča se nakon kirurške terapije provesti i šest tjedana antimikrobne terapije. Ako je negativna i nema nekrotizirajućeg procesa, preporuča se samo završiti preoperativno započetu antimikrobnu terapiju.

Kirurška terapija PVE je dakako nešto što sa sobom donosi rizik od komplikacija, od kojih su najčešće: koagulopatije, krvarenja ili tamponade koje zahtijevaju reeksploraciju prsišta, akutno bubrežno zatajenje, kompletan atrioventrikularni blok, respiratorno zatajenje, moždani udar, sepsa, relaps PVE te disfunkcija umjetnog zalistka.(24)

## 5. Zaključak

Povećanjem broja pacijenata sa bolestima srčanih zalistaka, povećava se i vjerojatnost potrebe za zamjenom srčanih zalistaka što sa sobom nosi rizik od pojave endokarditisa umjetnih zalistaka. Time bi ova, relativno rijetka, ali kompleksna bolest mogla uskoro poprimiti veće razmjere.

Trenutno PVE čini 20% svih slučajeva IE sa povećanom incidencijom. Postavljanje dijagnoze kod PVE je teže nego kod NVE, a kada se dijagnoza postavi, liječenje je također nešto kompliciranije; posebice ukoliko je riječ o PVE sa komplikacijama. Jednostavni, nestafilokokni te kasni PVE mogu se liječiti konzervativno uz pomno praćenje. Antibiotici su najvažniji dio liječenja ovih skupina infektivnih endokarditisa. Postoje iznenađujuće razlike između smjernica i preporuka za primjenom antibiotskog liječenja, a njihova primjena, zbog doze i dugotrajnosti terapije može biti povezana sa ozbiljnim nuspojavama, poput oštećenja bubrega, uha ili alergijskih reakcija.(25) Kod složenog, stafilokoknog i ranog PVE potreban je agresivan pristup, jer ukoliko se tretiraju bez kirurškog pristupa imaju lošu prognozu. Osim što je najteži oblik IE, PVE se javlja u 1-6% pacijenata sa umjetnim zalistkom, incidencijom 0.3 – 1.2% po pacijentu na godinu. Uočen je u 16% slučajeva u French Survey studiji, u 26% slučajeva u Euro Heart Survey studiji te 20% pacijenata (od ukupno 2670) sa IE u ICE Prospective Cohort Study.(13)

Danska studija prema Ostergaard et al. nam je ukazala da u pacijenata kod kojih su zamijenjeni zalisci lijeve strane srca također postoje razlike u riziku nastanka PVE. Naime, zaključeno je da je kumulativna incidencija PVE 5.2% u 10 godina, te da je u pacijenata sa zamijenjenim aornim zalistkom incidencija jednaka onoj kod zamijene mitralnog zalistka. Međutim, ono gdje je razlika vidljiva je kada su promatrani tipovi zamijenjenih zalistaka. Tada je uočeno da je rizik za nastanak PVE nakon zamjene zalistaka lijeve strane srca veći ukoliko o biološkom zalistku. Uz to, zaključeno je da se rizik za nastanak PVE povećava kod osobe sa zamijenjenim aornim zalistkom ukoliko je riječ o muškom pacijentu, pacijentu sa dijabetesom, atrijskom fibrilacijom, karcinomom ili pacemakerom. Kod pacijenata sa zamijenjenim mitralnim zalistkom također su uočeni rizični faktori, a oni su muški spol te pacijent sa srčanim zatajenjem. Prilikom procjene rizika za nastanak PVE ne smijemo zaboraviti da se indikacije za postavljanje biološke i mehaničke valvule razlikuju te kako biološke zalistke općenito češće stavljamo u fragilnije ljudi lošijeg zdravstvenog stanja te da je možda riječ i o zbunjujućem faktoru koji nam moguće daje krive rezultate.(1,15)

Dosad navedene činjenice, posebice ta da se u 10 godina nakon zahvata, PVE javlja u jednog na dvadeset pacijenata unatoč brojnim naporima za prevenciju, šalju nam važnu poruku; ne samo liječnicima nego i pacijentima. Pacijenti bi trebali postati svjesniji samog rizika, trebalo bi ih educirati i time podići svijest o stvarnosti i razmjerima rizika, a liječnici bi se trebali posebno fokusirati na ranjivije, odnosno grupe pacijenata sa povećanim rizikom.

## 6. Zahvale

Prije svega bih se željela zahvaliti svojoj mentorici, prof.dr.sc.Martini Lovrić Benčić na pomoći oko izrade diplomskog, na svim savjetima i sugestijama te vremenu koje mi je posvetila.

Zahvaljujem svojim roditeljima na nesebičnoj ljubavi, neizmjernom strpljenju i bezuvjetnoj potpori kroz godine studiranja; bez njih ništa od ovoga ne bi bilo ostvarivo. Tati zahvaljujem na svim stručnim odgovorima u trenucima neznanja i radoznalosti, a mami na toplini i riječima utjehe u najtežim trenucima studija.

Braći i sestrama veliko hvala na podršci i vjeri koju su imali u mene, na svim savjetovanjima, ali i na onim trenucima tišine kada ste mi samo gestama pokazivali da ste uz mene. Puno mi je značilo.

Hvala svim prijateljima i kolegama na prelijepim trenucima tokom studiranja; posebno Patricku koji mi je pomagao savladati jezičnu barijeru koja me ponekad dijelila od njemačke literature. Čak si i u onim napetim i tužnim situacijama pronašao razlog za smijeh i sreću. I za kraj, hvala svim profesorima i doktorima na iskustvu i znanju koje su mi prenijeli, posebice prof.dr.sc.Predragu Sikiriću koji je obilježio moj studij, utjecao na osobni razvoj i uz knjiško znanje prenio i ono, za život možda važnije, iskustveno znanje.

## 7. Literatura

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Risk of infective endocarditis after left-sided surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2018 Jul 21;39(28):2676–8.
2. Siciliano RF, Randi BA, Gualandro DM, Sampaio RO, Bittencourt MS, da Silva Pelaes CE, et al. Early-onset prosthetic valve endocarditis definition revisited: Prospective study and literature review. *Int J Infect Dis*. 2018 Feb;67:3–6.
3. Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, et al. Radna skupina za bolesti srčanih zalistaka Hrvatskog kardiološkog društva. :40.
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
5. ESC džepne smjernice: Smjernice za liječenje bolesti srčanih zalistaka | kardio.hr [Internet]. [cited 2019 May 7]. Available from: <https://www.kardio.hr/2015/07/08/esc-dzepne-smjernice-smjernice-za-lijecenje-bolesti-srcanih-zalistaka/>
6. Moon MR, Miller DC, Moore KA, Oyer PE, Mitchell RS, Robbins RC, et al. Treatment of endocarditis with valve replacement: the question of tissue versus mechanical prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2001 Apr 1;71(4):1164–71.
7. Mitral valve disease: when should we call in the cardiac surgeon? [Internet]. [cited 2019 May 8]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Mitral-valve-disease-when-should-we-call-in-the-cardiac-surgeon>
8. rahul arora. prosthetic valve replacement [Internet]. Education presented at; 10:28:18 UTC [cited 2019 May 8]. Available from: <https://www.slideshare.net/drrahularora2k3/prosthetic-valve-replacement>
9. Udruženje kardiologa Republike Srpske [Internet]. [cited 2019 May 8]. Available from: <http://www.kardiolozi-rs.org/index2.php?jezik=sr&modul=meni&ID=37>
10. Pibarot Philippe, Dumesnil Jean G. Prosthetic Heart Valves. *Circulation*. 2009 Feb 24;119(7):1034–48.

11. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, i suradnici. Kirurgija. In: Kirurgija. Zagreb: Naklada ljevak; 2007. p. 780–1.
12. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of prosthetic valve endocarditis [Internet]. [cited 2019 Apr 3]. Available from: <http://freeuptodate.scientificjournals4all.com/contents/mobipreview.htm?2/40/2697>
13. Smjernice o prevenciji, dijagnozi i liječenju infektivnog endokarditisa (nova verzija 2009). :122.
14. Piper C. VALVE DISEASE: Prosthetic valve endocarditis. *Heart*. 2001 May 1;85(5):590–3.
15. Østergaard L, Valeur N, Ihlemann N, Smerup MH, Bundgaard H, Gislason G, et al. Incidence and factors associated with infective endocarditis in patients undergoing left-sided heart valve replacement. *Eur Heart J*. 2018 Jul 21;39(28):2668–75.
16. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):329–31.
17. Šipuš D, Rešković Lukšić V, Šeparović Hanževački J. Prosthetic valve endocarditis – more frequent than expected. *Cardiol Croat*. 2018 Nov;13(11–12):381–381.
18. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Infektivni endokarditis [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/endokarditis/infektivni-endokarditis>
19. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan;69(3):325–44.
20. Infective endocarditis: Historical and Duke criteria [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: [http://freeuptodate.scientificjournals4all.com/contents/mobipreview.htm?30/23/31094?source=see\\_link](http://freeuptodate.scientificjournals4all.com/contents/mobipreview.htm?30/23/31094?source=see_link)
21. Diagnostic approach to infective endocarditis [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from:

[http://freeuptodate.scientificjournals4all.com/contents/mobipreview.htm?40/24/41352?source=see\\_link](http://freeuptodate.scientificjournals4all.com/contents/mobipreview.htm?40/24/41352?source=see_link)

22. How to achieve infective endocarditis prophylaxis [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33>
23. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
24. Surgery for prosthetic valve endocarditis [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://freeuptodate.scientificjournals4all.com/contents/mobipreview.htm?3/32/3591>
25. Primjena antibiotika za liječenje infektivnog endokarditisa [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: </hr/CD009880/primjena-antibiotika-za-lijecenje-infektivnog-endokarditisa>

## **8. Životopis**

Rođena sam u Zagrebu 16.05.1991. Završila sam XV. gimnaziju u Zagrebu nakon čega sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija sam bila dio CroMSIC udruge studenata, a od 2014. godine sam na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, pod vodstvom profesora Predraga Sikirića gdje sudjelujem u istraživačkom radu. Dio sam UniSportZG udruženja te rukometne 2.lige u ulozi studenta liječnika tijekom sportskih utakmica. Autor sam dvadesetak publikacija, od kojih su dvije objavljene u World Journal of Gastroenterology, tri u časopisu Gastroenterology, a preostale na CROSS (Croatian Student Summit) kongresima na kojima sam i sudjelovala. Osim CROSS-a, sudjelovala sam i na dva ISABS kongresa u Splitu te EFOP kongresu o cističnoj fibrozi u Budimpešti. Aktivno govorim engleski, a raspolazem i osnovnim znanjima njemačkog i španjolskog jezika.