

# UTJECAJ KUMULATIVNE BILANCE TEKUĆINE U JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE NA UNUTARBOLNIČKU SMRTNOST I POSLIJEOPERACIJSKU PLUĆNU FUNKCIJU BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA

ANDREJ ŠRIBAR<sup>1</sup>, VLASTA KLARIĆ<sup>1</sup>, VERICA MIKECIN<sup>1</sup>, MISLAV PLANINC<sup>2</sup>,  
VLADIMIR KRAJINOVIĆ<sup>3</sup>, IVAN MILAS<sup>4</sup> i JASMINKA PERŠEC<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje <sup>2</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zavod za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju, <sup>3</sup>Klinika za infektivne bolesti «Dr. Fran Mihaljević», Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, <sup>4</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za urologiju i <sup>5</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

Infektivni endokarditis (IE) upalna je bolest endokarda uzrokovana mikroorganizmima koji formiraju vegetacije na srčanim zalicima ili septalnim defektima. Dijagnosticira se prema modificiranim kriterijima Duke od kojih su najvažniji ehokardiografski dokaz vegetacija na površini endokarda i pozitivne hemokulture na najčešće uzročnike IE. Liječi se konzervativno i kirurški. Kod bolesnika kirurški liječenih zbog IE često je prisutna poslijeoperacijska hemodinamska nestabilnost uzrokovana hipovolemijom, slabosti srca multifaktorske etiopatogeneze i poremećajima tonusa periferne vaskulature. Korigira se nadoknadom volumena i korištenjem vazoaktivnih lijekova u perioperacijskom razdoblju. U ovom istraživanju ispitan je utjecaj kumulativne bilance unosa i gubitaka tekućine u jedinici intenzivne medicine (JIM) na unutarbolničku smrtnost, stopu provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja, trajanje mehaničke ventilacije, trajanje boravka u jedinici intenzivne medicine i parametre plućne funkcije u bolesnika operiranih zbog IE. Od 65 ispitanika koji su operirani zbog IE u kliničkoj ustanovi u razdoblju od 4 godine 55 bolesnika je preživjelo, a 10 umrlo (stopa smrtnosti od 15 %). Sedam (70 %) umrlih bolesnika imalo je kumulativnu bilancu tekućine veću od medijana (1190 mL). Binarnom logističkom regresijom, uzevši u obzir kovarijable zbroja SOFA i dobi bolesnika, dokazan je utjecaj kumulativne bilance na povećanje unutarbolničke smrtnosti ( $\exp(B)=2,753$ ,  $p=0,05$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika u kumulativnoj bilanci tekućine između bolesnika kojima je provedeno odnosno nije provedeno bubrežno nadomjesno liječenje, kao ni povezanost kumulativne bilance tekućine i trajanja mehaničke ventilacije, tj. boravka u JIM. Dokazana je statistički značajna povezanost trajanja mehaničke ventilacije i boravka u JIM (Spearman  $\rho$  0,516,  $p<0,001$ ). Dokazana je statistički značajna razlika u stopi unutarbolničke smrtnosti ovisno o stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (bubrežno nadomjesno liječenje bilo je provedeno u 10,9 % preživjelih i 40 % umrlih bolesnika,  $p=0,039$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima Carricova indeksa (omjera parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u inspiratornoj smjesi) u mjerenjima pri prijemu u JIM te nakon 3, 6, 12 i 24h, kao ni u dinamici promjene Carricova indeksa ovisno o iznosu kumulativne bilance tekućine. Navedeni rezultati pokazuju da je u ovoj specifičnoj populaciji bolesnika precizna nadoknada tekućine jedan od čimbenika koji može dovesti do smanjenja unutarbolničke smrtnosti, ali su s obzirom na pojavnost IE potrebne veće multicentrične studije koje bi potvrdile dobivene rezultate.

**Ključne riječi:** infektivni endokarditis, jedinica intenzivnog liječenja, kardiokirurgija, mehanička ventilacija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Jasminka Peršec, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava  
Av. Gojka Šuška 6  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jpersec@xnet.hr

## UVOD

Infektivni endokarditis (IE) definiran je kao upala endokardijske površine srca. Najčešće zahvaća srčane zaliske ili septalne defekte. Relativno se rijetko pojavljuje, u rasponu 3-7 slučajeva u 100 000 ljudi. Za IE je specifična relativno visoka smrtnost, te je od infektivnih bolesti na četvrtom mjestu po smrtnosti, nakon sepse, pneumonije i intraabdominalnog apscesa (1,2). Stopa smrtnosti tijekom hospitalizacije kreće se od 13 % do 25 %, a tijekom prve godine nakon otpusta iz bolnice očekivana stopa smrtnosti je 9 % do 20 % (3). Za patogenezu IE specifična je kolonizacija endokardijske površine infektivnim uzročnicima prisutnim u krvotoku i formiranje biofilma. Najčešći uzročnici IE su bakterijskog podrijetla, dominantno stafilokoki i streptokoki (3,4), a zabilježeni su i slučajevi fungalnog endokarditisa (3). Najčešća mjesta ulaska mikroorganizama u krvotok su koža, parodont i sluznica urogenitalnog trakta. Zbog promjena na samoj endokardijskoj površini koje su uvjetovane povećanim mehaničkim stresom uzrokovanim višim tlakovima u sustavnom krvotoku u odnosu na plućni i turbulentnim protocima krvi kroz degenerativno ili prirodno promijenjene zaliske, IE je češći na zaliscima lijeve strane srca (mitralnom i aortalnom) (5).

Stručnim multidisciplinskim konsenzusom (kardiolozi, infektolozi, mikrobiolozi i druge struke) doneseni su dijagnostički kriteriji Duke, potrebni za dijagnozu IE. Dije se na velike (ehokardiografski potvrđene vegetacije na površini endokarda i pozitivne dvije hemokulture iz različitih mjesta uzorkovanja za najčešće uzročnike IE) i male (intravensko uzimanje opijata, postojeće srčane greške, imunološke i vaskularne udaljene manifestacije IE te pozitivne hemokulture koje ne zadovoljavaju veliki kriterij). Za dijagnozu IE potrebno je zadovoljiti dva pozitivna velika kriterija, jedan veliki i tri mala ili 5 malih kriterija (6).

Infektivni endokarditis liječi se konzervativno i kirurški. Cilj konzervativnog liječenja je eradicacija uzročnika ciljanom intravenskom primjenom antimikrobnih lijekova do dokazane potpune eradikacije uzročnika. S obzirom na kliničku sliku same bolesti te moguće komplikacije drugih organskih sustava, osim antimikrobnog liječenja provode se i druge, potporne metode liječenja kao što su mehanička ventilacija, bubrežno nadomjesno liječenje i izvantjelesna membranska oksigenacija (7).

U novijoj literaturi prevladava stav da je kirurški zahvat na zahvaćenom zalisku preduvjet za optimalno liječenje u bolesnika s kompliciranim oblicima IE. Prema provedenim međunarodnim multicentričnim istraživanjima oko 50 % bolesnika oboljelih od IE bude kirurški liječeno tijekom aktivne faze bolesti (8,9).

Najčešći kirurški postupak u liječenju IE je zamjena zaliska zahvaćenog endokarditisom, uz eventualnu anuloplastiku susjednih zalistaka, plastike apscesne šupljine perikardijskom zakrpom ili zatvaranja septalnih defekata. Sam kirurški zahvat odvija se u općoj endotrahealnoj anesteziji uz primjenu izvantjelesnog krvotoka i zaustavljanje srca. Bolesnike se nakon operacije premiješta u jedinicu intenzivne medicine (JIM) gdje se nastavlja njihovo liječenje.

Hemodinamska stabilnost bolesnika operiranih zbog IE ugrožena je iz više razloga. Morfološke promjene na srčanim zaliscima uzrokovane vegetacijama dovede do značajne insuficijencije zaliska, infektivno zbivanje dovodi do nastanka sustavnog upalnog odgovora koji rezultira kliničkom slikom sepse i septičnog šoka, a sama kardijalna operacija povezana je s disfunkcijom miokarda koja je uzrokovana ishemijom tijekom izvantjelesnog krvotoka i sustavnim upalnim odgovorom kao posljedicom izlaganja krvi sintetskim materijalima (10). Tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja mogući su značajni gubici krvi drenažom, te je za postizanje hemodinamske stabilizacije bolesnika potrebna precizna nadoknada volumena otopinama ili krvnim pripravcima i vazoaktivna potpora sa ciljem korekcije minutnog volumena srca bolesnika i očuvanja adekvatne tkivne perfuzije.

Značajno pozitivne bilance tekućine tijekom boravka u jedinici intenzivne medicine povezane su s višom stopom unutarbolničke smrtnosti (11,12), višom ekstravaskularnom plućnom vodom i višim razinama intraabdominalnog tlaka (12). Uzrok tome je gubitak vode iz krvožilja u međustanični prostor što dovodi do edema i hipoperfuzije.

Osim povećanog prometa tekućine dodatni čimbenik koji utječe na bilancu tekućine u ovih bolesnika razvoj je akutne ozljede bubrega, koja može napredovati sve do zatajenja bubrega koje zahtijeva bubrežno nadomjesno liječenje. Infektivni endokarditis jedan je od značajnih faktora rizika za nastanak akutne ozljede bubrega (13), pogotovo kod bolesnika kojima je IE uzrokovan bakterijama roda *Staphylococcus* (14). Provođenjem bubrežne nadomjesne terapije uz korekciju hipervolemije i metaboličkih poremećaja u ovih bolesnika mogu se odstranjivati i proupalni citokini prisutni zbog infektivnog zbivanja, kirurškog zahvata i izlaganja izvantjelesnom krvotoku (15).

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi postoji li povezanost između kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM u bolesnika operiranih zbog IE s unutarbolnič-

kom stopom smrtnosti, trajanjem mehaničke ventilacije, trajanjem boravka u JIM i potrebe za bubrežnim nadomjesnim liječenjem te izmjerenim parametrima plućne funkcije tijekom prva 24 h boravka u JIM.

## ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno kao opservacijska studija. Podatci sakupljeni u izradi ovog rada korišteni su za izradu doktorske disertacije *Utjecaj oralnih patogena na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa* (Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu) (16).

Ispitanici su bolesnici kirurški liječeni zbog IE nativnog (vlastitog) zaliska u kliničkoj ustanovi, koji su nakon operacije poslijeoperacijski liječeni u jedinici intenzivne medicine specijaliziranoj za liječenje kardio-kirurških bolesnika. Plan istraživanja odobren je od etičkih povjerenstava ustanove i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s prijašnjim zamjenama ili plastikama zalistaka, transplantacijom srca ili pluća, akutnom pneumonijom (radiološki ili mikrobiološki verificiranom), koji su prethodno operirali pluća, s postojećom plućnom hipertenzijom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća te anamnezom maligniteta pluća i tuberkuloze.

Iz medicinske dokumentacije zabilježeni su demografski podatci o ispitaniku (dob i spol), stopa unutarbolničke smrtnosti, postavke respiratora tijekom trajanja mehaničke ventilacije, trajanje mehaničke ventilacije i boravka u jedinici intenzivne medicine, bilanca unosa i gubitaka tekućine, laboratorijski parametri potrebni za izračun zbroja SOFA i podatci o provedenom bubrežnom nadomjesnom liječenju.

Bubrežno nadomjesno liječenje provedeno je kada je diureza bila manja od 0,3 mL/kg/h u razdoblju od 24 h ili ako je bila odsutna u razdoblju od 12 h.

Za procjenu respiratorne funkcije u poslijeoperacijskom razdoblju korištene su vrijednosti Carricovog indeksa, tj. kvocijenta Horovitz. Radi se o omjeru parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) i udjela kisika u inspiratornoj smjesi ( $\text{FiO}_2$ ) neposredno nakon prijma bolesnika iz operacijske dvorane u jedinicu intenzivne medicine, te 3, 6, 12 i 24 h nakon prijma. Vrijednosti  $\text{PaO}_2$  dobivene su plinskom analizom arterijske krvi uzorkovane iz femoralne ili radijalne arterije.

Zbroj SOFA izračunat je prema laboratorijskim i kliničkim parametrima izmjerenima u trenutku prijma

bolesnika u operacijsku dvoranu. Vrijednosti parcijalnog tlaka kisika korištene za izračun Carricovog indeksa izražene su u imperijalnim jedinicama (mm Hg) umjesto SI jedinica (kPa), jer se radi o trenutačno prihvaćenom standardu u znanstvenoj literaturi.

Hemodinamska stabilnost bolesnika u JIM (definirana kao indeks srca  $>2,4 \text{ L/min/m}^2$  i srednji arterijski tlak  $>75 \text{ mm Hg}$ ) postignuta je intravenskom nadoknadom kristaloida i koloida do ostvarenih adekvatnih tlakova punjenja srčanih komora (centralni venski tlak i okluzivni tlak plućne arterije) te korištenjem inotropa i vazopresora kao nadoknada volumena nije ostvarila zadovoljavajuće hemodinamske parametre.

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su prikazane aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama, odnosno medijanima i interkvartilnim rasponima (IQR) u slučajevima neparametrijske raspodjele. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike u brojčanim vrijednostima između skupina ispitanika analizirane su Mann-Whitneyevim U testom. Binarna logistička regresija uz kovarijable zbroja SOFA i dobi bolesnika korištena je za analizu utjecaja bilance tekućine na stopu unutarbolničke smrtnosti i provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja.

Analizom varijance za ponavljana mjerenja (RM ANOVA), s *between-within* interakcijama između pojedinih mjerenja i ispitivanih skupina analizirale su se predviđene vrijednosti Carricovog indeksa (*LS estimated means*) za sva vremena mjerenja između bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila viša ili niža od medijana, te dodatno analizirane *post-hoc* korekcijom Bonferroni.

Povezanost kumulativne bilance tekućine s trajanjem mehaničke ventilacije i boravka u JIM testirana je Spearmanovim  $\rho$  i Kendallovim  $\tau$  testom.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila programska podrška jamovi (dostupno na web mjestu [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org)) verzija 0.8.1.13.

## REZULTATI

U istraživanje je uključeno 65 bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa u razdoblju od 4 godine. Među ispitanicima bilo je 10 žena (15 %) i 55 muškaraca (85 %), a prosječna dob ispitanika bila je  $54,2 \pm 15$  godina.

Medijan bilance unosa i gubitaka tekućine tijekom boravka u JIM iznosio je  $+1190 \text{ mL}$  (IQR  $-120 \text{ mL} \pm 3090$

mL). Medijan trajanja boravka u JIM iznosio je 60 h (IQR 42 h-82 h). Medijan trajanja mehaničke ventilacije iznosio je 17 h (IQR 13,5 h – 22,5 h). Vrijednosti ostalih kvantitativnih vrijednosti (zbroj SOFA i vrijednosti Carricovih indeksa tijekom prvog dana boravka)

prikazane su u tablici 1. U ispitivanoj populaciji 10 bolesnika (15 %) je umrlo tijekom bolničkog liječenja, dok je ostalih 55 (85 %) otpušteno iz bolnice.

Tablica 1.  
Prikaz izmjerenih kvantitativnih vrijednosti

	Dob	SOFA	Ekstubacija / h	PF0	PF3	PF6	PF12	PF24	Bilanca	Boravak u JIM / h
Srednja vrijednost	54.2	6.55	26.5	259	274	286	287	321	1048	70.5
SD	15.0	3.31	40.0	108	106	100	103	119	2848	46.1
Minimum	20.0	1.00	1.00	75.0	93.0	129	141	149	-9547	22.0
Maksimum	78.0	14.0	288	468	541	592	591	709	8050	310
25. centila	42.0	5.00	13.5	169	185	210	215	234	-120	42.0
Medijan	56.0	6.00	17.0	257	268	275	265	305	1190	60.0
75. centila	65.0	9.00	22.5	345	356	360	348	386	3090	82.0

Među preživjelim bolesnicima 56,4 % imalo je kumulativnu bilancu tekućine tijekom boravka u JIM nižu od medijana, a 43,6 % višu od medijana. Među umrlim bolesnicima 30 % ih je imalo kumulativnu bilancu tekućine nižu od medijana, a 70 % višu od medijana. Uzevši u obzir kovarijable zbroja SOFA i dobi bolesnika dokazana je gotovo 3 puta veća vjerojatnost smrti tijekom bolničkog liječenja u skupini kojoj je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana ( $\exp(B)=2,753$ ,  $p=0,05$ ). (tablice 2. i 4.)

Tablica 2.

Prikaz stope unutarbolničke smrtnosti (UBS) u bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana ( $B > M$ ) i bolesnika kojima je bila niža od medijana ( $B < M$ ) koji je iznosio 1190 mL

		Bilanca veća od medijana		Ukupno
UBS		0	1	
0	N (% u retku)	31 (56,4 %)	24 (43,6 %)	55
1	N (% u retku)	3 (30,0 %)	7 (70,0 %)	10
<b>Ukupno</b>	<b>N (% u retku)</b>	<b>34 (52,3 %)</b>	<b>31 (47,7 %)</b>	<b>65</b>

Tablica 3.

Prikaz stope provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (BNL) u bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana i bolesnika kojima je bila manja od medijana

		Bilanca veća od medijana		Ukupno
BNL		0	1	
0	N (% u retku)	28 (50,9 %)	27 (49,1 %)	55
1	N (% u retku)	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	10
<b>Ukupno</b>	<b>N (% u retku)</b>	<b>34 (52,3 %)</b>	<b>31 (47,7 %)</b>	<b>65</b>

Tablica 4.

Prikaz razlika u stopi unutarbolničke smrtnosti ovisno o kumulativnoj bilanci tekućine (veća odnosno manja od medijana,  $B > M$  i  $B < M$ ) i stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (BNL). Binarna logistička regresija uz post hoc korekciju po Bonferroniju.

				95 % IP		exp(B)	z	p
	Kontrast	Procjena	SG	Niža	Viša			
(Intercept)	Intercept	-2,0179	0,7034	-3,654	-0,766	0,133	-2,86	0,004
BNL	1 - (0,1)	0,2187	0,5833	-0,999	1,3703	1,244	0,375	0,708
DOB	DOB	-0,0125	0,0296	-0,072	0,0466	0,988	-0,42	0,671
SOFA	SOFA	0,3592	0,1771	0,0462	0,7655	1,432	2,028	0,043
$B > M$	1 - (0,)	1,0128	0,5172	0,0849	2,1766	2,753	1,958	0,050
$RRT * B > M$	1 - (0,1) * 1 - (0,1)	0,3600	0,4906	-0,573	1,4360	1,433	0,734	0,463

	$\chi^2$	df	p
BNL	0,138	1	0,710
DOB	0,180	1	0,671
SOFA	5,167	1	0,023
$B > M$	4,627	1	0,031
$RRT * B > M$	0,561	1	0,454

Post hoc test						
$B > M$		$B > M$	Razlika	SG	z	$P_{\text{bonferroni}}$
0	-	1	0,132	0,136	-1,96	0,050

Nije dokazana statistički značajna razlika u stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja ovisno o kumulativnoj bilanci tekućine (tablice 3 i 4).



Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednosti-ma Carricova indeksa u individualnim mjerenjima (0, 3, 6, 12 i 24 h nakon prijma u JIM) između skupina ispitanika ovisno o kumulativnoj bilanci tekućine (tablica 5).

Tablica 5.

Razlike u vrijednostima Carricova indeksa između skupina bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća odnosno manja od medijana u mjerenjima pri prijmu u JIM te 3, 6, 12 i h nakon prijma (Mann Whitneyev U test).

	Bilancia veća od medijana (1190 mL)	N	Srednja vr.	Medijan	SD	SG
PF0	0	34	238	220	107	18,3
	1	31	282	310	105,5	19,0
PF3	0	34	274	252	114	19,6
	1	31	275	285	99,3	17,8
PF6	0	34	289	273	104	17,8
	1	31	283	290	97,8	17,6
PF12	0	34	296	255	110	18,9
	1	31	278	268	95,8	17,2
PF24	0	34	332	301	133	22,7
	1	30	308	312	102,5	18,7

		statistic	p
PF0	Mann-Whitney U	396	0,087
PF3	Mann-Whitney U	511	0,834
PF6	Mann-Whitney U	549	0,783
PF12	Mann-Whitney U	568	0,595
PF24	Mann-Whitney U	548	0,619

Dokazana je statistički značajna povezanost trajanja mehaničke ventilacije i trajanja boravka u JIM ( $\rho=0,516$ ,  $\tau=0,362$ ,  $p<0,001$ ), ali nije dokazana povezanost navedenih varijabli sa kumulativnom bilancom tekućine u JIM (tablica 6).

Tablica 6.

Prikaz povezanosti kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM s trajanjem mehaničke ventilacije i boravka u JIM (Spearmanov  $\rho$  i Kendallov  $\tau$  test).

		Bilancia	Boravak u JIM / h	Ekstubacija / h
Bilancia	Spearman $\rho$	—	0,014	0,047
	Kendall $\tau$	—	0,008	0,039
Boravak u JIM / h	Spearman $\rho$	—	—	0,516 ***
	Kendall $\tau$	—	—	0,362 ***

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Vrijednosti Carricovog indeksa mjerene neposredno nakon prijma te 3, 6, 12 i 24 h nakon prijma u JIM nisu bile značajno različite između skupine bolesnika

kojima je kumulativna bilanca tekućine bila viša odnosno niža od medijana (tablica 5). Ukupna dinamika promjene Carricova indeksa tijekom prvih 24 h boravka u JIM statistički je značajna, ali ne postoji razlika između skupina (tablica 7, sl. 1).

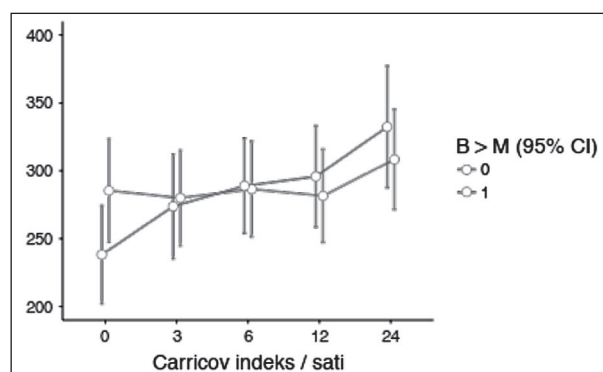
Tablica 7.

Prikaz razlike u dinamici promjene Carricovog indeksa unutar prvih 24 h između bolesnika kojima je bilanca unosa i gubitaka tekućine bila veća ( $B>M$ ) ili manja ( $B<M$ ) od medijana. RM-ANOVA uz post-hoc korekciju po Bonferroniju

Učinci unutar skupine					
	Zbroj kvadrata tipa III	df	Kvadrat srednje vr.	F	p
Carricov indeks	118085.39963	4	29521.34991	5.61048	< .001
Carricov indeks * B > M	48162.08713	4	12040.52178	2.28828	0.060
Residual	1.30493e+6	248	5261.81812		

Učinci između skupina					
	Zbroj kvadrata tipa III	df	Kvadrat srednje vr.	F	p
B > M	515.38266	1	515.38266	0.01399	0.906
Residual	2.28468e+6	62	36849.68289		

Post hoc test - B > M						
Usporedba		Razlika srednje vr.	SG	df	t	$P_{\text{bonferroni}}$
B > M	B < M					
0	- 1	11.41701	18.73394	60.00000	0.60943	0.545



Sl. 1. Slikovni prikaz podataka iz tablica 5 i 7. Skupine bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine veća od medijana ( $B>M$ ) i manja od medijana ( $B<M$ )

Bolesnici kojima je provedeno bubrežno nadomjesno liječenje imali su značajno višu (40 % vs 10,9 %,  $p=0,039$ ) stopu unutarbolničke smrtnosti od bolesnika kojima nije provedeno bubrežno nadomjesno liječenje (tablica 8).

Tablica 8.

Razlika u unutarbolničkoj smrtnosti ovisno o stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (BNL). (Fisherov egzaktni test).

		Unutarbolnička smrtnost		
BNL		0	1	Ukupno
0	N (% u retku)	49 (89,1 %)	6 (10,9 %)	55
1	N (% u retku)	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	10
<b>Ukupno</b>	<b>N (% u retku)</b>	<b>55 (84,6 %)</b>	<b>10 (15,4 %)</b>	<b>65</b>

	Vrijednost	df	p
$\chi^2$	5,50	1	0,019
Fisherov egzaktni test	5,24		0,039
N	65		

## RASPRAVA

U ovom istraživanju dokazan je utjecaj kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog IE. Prema dostupnoj literaturi ovo je prvo provedeno takvo istraživanje na ovoj specifičnoj skupini bolesnika. Istraživanje Cordemansa i sur. provedeno na bolesnicima liječenim u JIM pokazalo je slične rezultate (12), ali na internističkoj populaciji. Skupina preživjelih ispitanika imala je značajno niže dnevne i kumulativne bilance tekućine, a pozitivna bilanca nakon 2 dana iznosila je oko 3000 mL kod obje skupine. U navedenom istraživanju između skupina nije bilo razlika u bilanci tijekom prva dva dana boravka u JIM, a tek nakon trećeg dana su bilance tekućine počele divergirati. U ovom istraživanju boravak u JIM trajao je prosječno dva dana, a pozitivna bilanca u tom razdoblju iznosila je 1200 mL. Iako su bilance tekućine u navedenom istraživanju značajno više nego u našem istraživanju, potrebno je napomenuti da se radi o internističkim bolesnicima u kojih nema gubitaka drenažom pa su ti bolesnici imali viši zbroj SOFA pri prijmu u odnosu na bolesnike u ovom istraživanju (10,4 vs 6,5) (12). Prema istraživanju Pradeepa i sur. obilna intraoperacijska volumna nadoknada izravno je povezana s povećanjem 90-dnevne smrtnosti kardiokirurških bolesnika, i to kod bolesnika kojima je infundirano više od medijana (3,9 L) (17).

U ovom istraživanju nije dokazana povezanost između opterećenja bolesnika tekućinom sa stopom provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja, što odgovara rezultatima istraživanja de Oliveira i sur. (11).

Odluka o nadoknadi tekućine u ispitanika u ovom istraživanju donesena je na osnovi izmjerenih tlakova punjenja (CVP i PAOP), što je još uvijek standard praćenja u kardiokirurškim JIM kod bolesnika operiranih zbog IE s obzirom da je korištenje plućnog arterijskog katetera još uvijek standard hemodinamskog praćenja u kardijalnoj kirurgiji. Donošenje terapijskih odluka temeljeno na izmjerenim parametrima pomoću plućnog arterijskog katetera povisuje smrtnost bolesnika kojima je operirano aortokoronarno premoštenje, prije svega zbog donošenja agresivnih terapijskih odluka (između ostalog i o nadoknadi volumena) na temelju izmjerenih parametara (18). Dinamički parametri kao što su varijacija udarnog volumena i varijacija pulsne tlaka imaju veću osjetljivost i specifičnost u odnosu na statičke parametre kao što su tlakovi punjenja, te bi trebali biti korišteni za donošenje odluka o nadoknadi volumena (19). Istraživanje koje su proveli Bihari i sur. u bolesnika liječenih u kombiniranim kirurškim i internističkim jedinicama intenzivne medicine, a koji su ventilirani dulje od 48 h pokazalo je da je čimbenik koji utječe na smrtnost bolesnika opterećenje natrijem, a ne vodom (20). Bolesnici s višom stopom smrtnosti primali su 2 do 3 puta veću količinu natrija od preporučene dnevne količine. Dodatni čimbenik koji pogoršava retenciju natrija je mehanička ventilacija koja dovodi do smanjenja venskog priljeva u srce i posljedično tome aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U navedenom istraživanju pozitivna bilanca natrija povezana je s nižim Carricovim indeksom 24 h nakon prijma u JIM, ali kumulativna bilanca tekućine nije imala utjecaj na parametre respiratorne funkcije.

U JIM u kojoj su liječeni ispitanici u ovom istraživanju standardna kristaloidna tekućina koja se primjenjuje za održavanje intravaskularnog volumena je 10 %-tna glukoza u kombinaciji s brzodjelujućim inzulinom. Zbog toga je opterećenje natrija u ovoj populaciji bolesnika niže nego u bolesnika iz istraživanja Biharija i sur. te je dobivene rezultate potrebno sagledati u tom svjetlu.

Prema istraživanju Elseviers i sur. dokazana je povećana stopa smrtnosti u bolesnika liječenima u JIM kojima je provedeno bubrežno nadomjesno liječenje, što je dokazano i na specifičnoj populaciji bolesnika obuhvaćenoj u ovom istraživanju (21), iako je važno napomenuti da se u navedenom istraživanju radi o miješanoj populaciji (i internistički i kirurški pacijenti) za razliku od ovoga istraživanja u kojem su uključeni samo kirurški pacijenti.

Potrebno je napomenuti da postoje određena ograničenja u izradi ovog rada. Najvažnije je napomenuti da kod dijela bolesnika nije bilo moguće doći do podataka o preživljenju nakon otpusta iz bolnice, te zbog toga

nije napravljena analiza preživljenja po Kaplan-Meieru. Drugi nedostatak je bilježenje kumulativne bilance tekućine, a ne individualno dnevnih bilanci. Bilježenjem dnevnih bilanci bio bi omogućen uvid u bilanci tekućine neposredno prije započinjanja bubrežnog nadomjesnog liječenja, kao i u eventualno razilaženje dnevnih bilanci ovisno o danu boravka u JIM kod preživjelih i umrlih ispitanika.

## ZAKLJUČAK

Dokazan je utjecaj kumulativne bilance unosa i gubitaka tekućine tijekom boravka u JIM i stope provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja na stopu unutarbolničke smrtnosti u bolesnika koji su operirani zbog infektivnog endokarditisa. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je precizna nadoknada volumena tijekom boravka u JIM vođena dinamičkim hemodinamskim parametrima čimbenik koji može doprinijeti smanjenju smrtnosti IE u jedinicama intenzivne medicine u bolesnika koji su operirani zbog IE. S obzirom na specifičnost ispitivane populacije i relativno rijetku pojavnost IE koji zahtijeva kirurško liječenje, potrebne su veće, multicentrične studije koje bi mogle potvrditi dobivene rezultate.

## LITERATURA

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS i sur. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association. 2015 doi:10.1161/CIR.0000000000000296.
2. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD i sur. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLoS One* 2013. doi:10.1371/journal.pone.0082665.
3. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A i sur. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1816.
4. Werdan K, Dietz S, Löffler B i sur. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol* 2013; 11: 35-50.
5. Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
6. 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.
7. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 923-51.

8. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 8: 583-92.
9. Kiefer T, Park L, Wang A. Association Between Vascular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA* 2011; 306: 2239-47.
10. Punjabi P, Taylor K. The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013; 32: 250-60.
11. de Oliveira FSV, Freitas FGR, Ferreira EM i sur. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30: 97-101.
12. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N i sur. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2012; 2: S1.
13. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I i sur. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 366-73.
14. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, De-Grado JR. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother* 2017; 29: 292–298.
15. Kes P, Ljutić D, Bašić-Jukić N, Brunetta B. Indikacije za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 71–75.
16. Šribar A. Utjecaj oralnih patogena na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2018.
17. Pradeep A, Rajagopal S, Kolli HK i sur. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2010; 2: 287-96.
18. Schwann NM, Hillel Z, Hoefft A i sur. Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 113: 994-1002.
19. Cannesson M, Musard H, Desebbe O i sur. The ability of stroke volume variations obtained with vigeilo/flotrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2009; 108: 513–517.
20. Bihari S, Peake SL, Prakash S, Saxena M, Campbell V, Bersten A. Sodium balance, not fluid balance, is associated with respiratory dysfunction in mechanically ventilated patients: a prospective, multicentre study. *Crit Care Resusc* 2015; 17: 23-8.
21. Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P i sur. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010; 14: R221.

## SUMMARY

### EFFECT OF CUMULATIVE FLUID BALANCE DURING ICU STAY ON IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS SURGICALLY TREATED FOR INFECTIVE ENDOCARDITIS

A. ŠRIBAR<sup>1</sup>, V. KLARIĆ<sup>1</sup>, V. MIKECIN<sup>1</sup>, M. PLANINC<sup>1</sup>, V. KRAJINOVIĆ<sup>2</sup>, I. MILAS<sup>3</sup> and J. PERŠEC<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>2</sup>Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia, <sup>3</sup>Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia, <sup>4</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia

**Introduction:** Infective endocarditis (IE) is an inflammatory disease of endocardium caused by bacteria or fungi. It is caused by microbial adhesion to endocardial surface caused by the presence of bacteria or fungi in the bloodstream. Its clinical features are fever, malaise, heart murmurs, shortness of breath and symptoms caused by septic emboli. Current standard in the diagnosis of IE are Duke criteria, according to which two major (echocardiographic evidence and positive blood cultures for most common infective agents that cause IE), one major and three minor or five minor (pre-existing cardiac conditions, fever, vascular phenomena, immunologic phenomena and positive blood cultures) criteria need to be present to confirm the diagnosis of IE. It is treated with targeted antimicrobial therapy, and open-heart surgery using cardiopulmonary bypass is performed if there is persistent bacteremia, significant hemodynamic instability or threat of septic embolization. Hemodynamic instability is common during postoperative period due to systemic inflammatory response and myocardial injury after cardiopulmonary bypass and it is treated with volume replacement and vasoactive drugs. **Aim:** The aim of this study was to determine whether increased fluid balance during intensive care unit (ICU) stay after IE surgery had an effect on in-hospital mortality, duration of mechanical ventilation and ICU stay, need for renal replacement therapy and postoperative lung function. Sixty-five patients operated for native valve IE and treated in ICU specialized for cardiac patients in a tertiary hospital were included in this observational study. Design of the study was approved by the institutional ethics committee. Patients with pre-existing lung disease, history of malignant disease in the last 5 years, or history of organ transplantation were excluded. Demographic data (age and gender), clinical variables needed to calculate SOFA (sepsis related organ failure assessment) score, ventilator settings, fluid gains and losses during ICU stay, duration of mechanical ventilation and ICU stay, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at ICU admission and at 3, 6, 12 and 24 h post-admission, and in-hospital mortality data were collected. There were 55 (85%) male and ten (15%) female patients, mean age 54.2±15 years. Median fluid gain/loss balance was +1190 mL (IQR -120 mL - +3090 mL), median duration of mechanical ventilation was 17 h (IQR 13.5-22.5 h) and median duration of ICU stay was 60 h (IQR 42-82 h). Ten (15%) patients died during hospital stay. Non-survivors had a significantly higher proportion of fluid balance above median (70% vs. 30%) compared to survivors (56% vs. 44%) (p=0.05, age and SOFA score adjusted binomial logistic regression with post-hoc Bonferroni correction). Correlation was found between duration of mechanical ventilation and ICU stay (Spearman's  $\rho=0.516$ ,  $p<0.001$ ) but not between these values and fluid balance. Patients that developed kidney failure in need of renal replacement therapy had a significantly higher mortality rate (40% vs. 10.9%,  $p=0.039$ , Mann Whitney U test). There was no statistically significant difference in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios measured during the first 24 hours of ICU stay between patients with fluid balance above and below median, either in individual values (Mann Whitney U test for individual measurements) or in the dynamics of change (RM-ANOVA with post-hoc Bonferroni correction). No statistically significant difference was found between the rate of renal replacement therapy and cumulative fluid balance above median. **Conclusion:** Study results showed that increased fluid balance during ICU stay had an effect on in-hospital mortality, but not on respiratory or kidney function in patients surgically treated for IE. Precise fluid administration guided by dynamic parameters might lead to increased survival rate in this group of patients. Further multicenter studies should be performed to validate these results.

**Key words:** infective endocarditis, intensive care unit, cardiac surgery, mechanical ventilation