

Osobine bolesnika liječenih zbog infekcijskog endokarditisa u terciarnom referentnom centru od 2012. do 2020. godine

Characteristics of patients treated due to infectious endocarditis in the tertiary referral centre from 2012 to 2020

Ana Vrdoljak, Duško Kardum, Vesna Čapkun, Robert Glavinić, Tina Bečić, Vedran Carević, Dražen Zekanović, Zorislav Šušak, Damir Fabijanić*

Sažetak

Cilj: Utvrditi osobine i ishode liječenja bolesnika liječenih zbog infekcijskog endokarditisa (IE) u terciarnom referentnom centru.

Ispitanici i metode: U retrospektivno presječno istraživanje od siječnja 2012. do prosinca 2020. uključen je 101 bolesnik s dijagnozom IE. Analizirani su klinički i demografski podaci, ranije bolesti, primjena lijekova s imunosupresivnim učinkom, intravenska primjena droga, simptomi prilikom prijama, vrijednosti hematoloških i biokemijskih pokazatelja, nalazi mikrobiološke obrade, trajanje i ishodi liječenja (otput, premještanje na kardiokirurgiju, smrt).

Rezultati: Najčešći čimbenici srčano-žilnog rizika bili su arterijska hipertenzija (35,6%), pušenje (22,8%) i kronično zatajivanje bubrega (13,1%), dok je kod 7,9% bolesnika zabilježena intravenska primjena droga. Najčešći simptomi zabilježeni prilikom prijama bolesnika bili su povišena tjelesna temperatura (92%) i novonastali ili pojačan intenzitet od ranije poznatog srčanog šuma (77%). Najčešće zahvaćeni prirodni zalistak bio je mitralni (32,67%), a umjetni aortni (18,82%). Najčešći uzročnici IE bili su *Streptococcus viridans* (23,8%), meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (22,8%) i enterokok (16,8%), a negativan nalaz hemokultura zabilježen je u 15,8 % bolesnika. U liječenju su najčešće korišteni beta-laktamski antibiotici (92,22%), gentamicin (33,7%) i vankomicin (17,8%). Na kućno liječenje otpušteno je 62,4% bolesnika, 22,7% ih je podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu, dok je u 14,9% bolesnika zabilježen smrtni ishod. Jedini predskazatelj smrti bila je dob bolesnika (> 65 godina).

Zaključci: Osobine naših bolesnika su podudarne, a ishodi bolesti povoljniji u odnosu na rezultate zabilježene u ustanovama iste razine u zemljama zapadnoga svijeta. Jedini nezavisni predskazatelj smrti u naših bolesnika s IE bila je dob veća od 65 godina.

Ključne riječi: infekcijski endokarditis, ishodi, liječenje

Summary

Objective: To determine the characteristics and outcomes of patients treated for infectious endocarditis (IE) at the tertiary referral centre.

Patients and methods: A retrospective cross-sectional study in the period from January 2012 to December 2020 included 101 IE patients. Clinical and demographic data, previous diseases, administration of immunosuppressive drugs, intravenous drug use, symptoms on admission, values of hematological and biochemical parameters, microbiological processing findings, duration and outcomes (discharge, cardiac surgery, death) were analyzed.

* **Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije** (Ana Vrdoljak, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayer u Osijeku**; **KB Dubrava**, Klinika za unutarnje bolesti; (doc. dr. sc. Duško Kardum, dr. med.); **Medicinski fakultet u Splitu**; **KBC Split**, Zavod za nuklearnu medicinu (Vesna Čapkun, dipl. ing. fiz.); Klinika za zarazne bolesti (Robert Glavinić, dr. med.); Klinika za bolesti srca i krvnih žila; (dr. sc. Tina Bečić, dr. med.); Klinika za bolesti srca i krvnih žila (mr. sc. Vedran Carević, dr. med., prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.); **Sveučilište u Zadru**, Odjel za zdravstvene studije (izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Opća bolnica Zadar**, Služba za interne bolesti, Odjel za kardiologiju (izv. prof. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med., Zorislav Šušak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med., KBC Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila i MEF Split, Šoltanska 2, 21000 Split. E-mail: damirfabijanic62@gmail.com

Primljeno/Received 2022-02-14; Ispravljeno/Revised 2022-03-02; Prihvaćeno/Accepted 2022-03-23

Results: The most common cardiovascular risk factors were arterial hypertension (35.6%), smoking (22.8%), and chronic renal failure (13.1%); intravenous administration of narcotics was reported in 7.9% of patients. The most common symptoms observed on admission were fever (92%) and new or increased intensity of previously known cardiac murmur (77%). The most commonly affected natural valve was the mitral (32.67%); the most commonly affected artificial valve was the aortic (18.82%). The most common causative agents were *Streptococcus viridans* (23.8%), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (22.8%) and enterococci (16.8%); a negative blood culture was obtained in 15.8% of patients. Beta-lactam antibiotics (92.22%), gentamicin (33.7%) and vancomycin (17.8%) were most commonly used antimicrobial agents. 62.4% of patients were discharged from hospital, 22.7% of patients underwent cardiac surgery, and 14.9% of patients died. The only independent predictor of death was the age (> 65 years).

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

Key words: infectious endocarditis, outcome assessment, therapy

Med Jad 2022;52(1):91-98

Uvod

Infekcijski endokarditis (IE) infekcija je endokarda srčanih struktura, endotela velikih grudnih krvnih žila (aorta, plućna arterija) i medicinskih uređaja (intravenski kateteri, elektrode elektrostimulatora) postavljenih u šupljinama srca i/ili krvnim žilama, uzrokovana bakterijama ili gljivicama.¹ Entitet je od iznimnog kliničkog značenja jer neliječen tijekom nekoliko tjedana do mjeseci završava smrću; bolnička smrtnost procjenjuje se na oko 20-30%, a 5-godišnja na oko 40%.^{1,2} Profilaktička primjena antibiotika u visokorizičnim skupinama bolesnika može spriječiti nastanak IE, a pravodobno prepoznavanje simptoma infekcije rezultirati učinkovitijim liječenjem, sprječavanjem razvoja komplikacija, te, u konačnici, smanjenjem smrtnosti.³

Čimbenike rizika za nastajanje IE predstavljaju stanja i bolesti koje pogoduju ulasku uzročnika u krvotok i/ili njihovu prijemчивost za endokard.¹ Oni su se tijekom vremena mijenjali, posljedično napretku zdravstvene skrbi i terapijskih postupaka. Tako se u većini razvijenih zemalja bilježi smanjenje učestalosti prirođenih srčanih bolesti i reumatske bolesti srčanih zalistaka koje su do prije dva desetljeća bile glavni čimbenici rizika za nastajanje IE.^{1,4-6} Istodobno, zbog sve veće dostupnosti zdravstvenih usluga praćenih povećanjem broja kardiokirurških i invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, uporabom arterijskih i venskih katetera i sve raširenijim imunosupresivnim liječenjem, vodeći čimbenici rizika za nastajanje IE postaju degenerativne bolesti srčanih zalistaka, ugrađeni umjetni zalisci i kardiološki uređaji.^{4,6} Iz istog razloga bolesnici koji obolijevaju od IE sve su starije životne dobi, opterećeni višestrukim pridruženim bolestima.^{4,6} Prema podacima iz literature, IE uzrokovan infekcijama povezanim sa zdravstvenom skrbi, zastupljen je s oko 30% od ukupnoga broja endokarditisa.^{1,7} U zemljama Sjeverne Amerike i istočne Europe, jedan od zastuplje-

njih čimbenika rizika za nastajanje IE i dalje je intravenska primjena opojnih sredstava.^{1,8}

Promjena čimbenika koji pogoduju nastajanju IE objašnjenje je promjene spektra uzročnika IE. U povećanju je udio IE uzrokovanih zlatnim stafilokokom (*Staphylococcus aureus*), koagulaza-negativnim stafilokokom, enterokokima (uključujući i sojeve rezistentne na vankomicin), gram-negativnim bakterijama i gljivicama, dok se pojavnost IE uzrokovane *Streptococcus viridansom* (karakterističan uzročnik IE u bolesnika s reumatskim srčanim bolestima) značajno smanjuje.^{1,5,8-10}

Cilj istraživanja bio je utvrditi demografske, kliničke, laboratorijske i ehokardiografske osobine, te ishode bolesnika koji su zbog IE liječeni u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split, tercijarnom referentnom centru za područje Južne Hrvatske.

Bolesnici i metode

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

U istraživanje su uključeni bolesnici s dijagnozom IE potvrđenom temeljem modificiranih Dukeovih kriterija.¹¹ Iz povijesti bolesti bilježeni su: 1) podaci o spolu i dobi, 2) ranije bolesti i čimbenici srčano-žilnog rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, pušenje, preboljeli infarkt srca ili mozga, kronično zatajivanje bubrega, liječenje hemodijalizom), 3) primjena lijekova s mogućim imunosupresivskim učinkom (kortikosteroidi, kalcij-neurinski inhibitori, antimetaboliti, poliklonalna i monoklonalna protutijela), 4) intravenska primjena lijekova ili droga, 5) simptomi i znakovi IE zabilježeni prilikom prijama na bolničko liječenje [povišena tjelesna temperatura, novonastali ili promjena osobina od ranije poznatog srčanog šuma, znakovi embolizacije u periferni arte-

rijski sustav (embolizacija u središnji živčani sustav potvrđena slikovnim tehnikama prikaza ili koronarne arterije potvrđena koronarografijom)], 6) vrijednosti laboratorijskih pokazatelja: broj eritrocita, vrijednosti hemoglobina, C-reaktivnog proteina, kreatinina, ureje, glukoze u krvi, transaminaza (alanin-aminotransferaza [ALT], aspartat-aminotransferaza [AST]), gama-glutamiltransferaze (GGT), natrija, kalija, klorida, 7) rezultati mikrobiološke obrade (patogeni izolirani iz hemokultura), 8) antimikrobno liječenje, 9) trajanje bolničkoga liječenja (iskazano u danima), 10) ishod liječenja: otpust kući, premještanje na kardijalnu kirurgiju, smrt bolesnika.

U statističkoj obradi primijenjena je opisna statistika za cijelu skupinu bolesnika i pojedinačno za podskupine bolesnika s IE prirodnih i umjetnih zaliskata. Pravilnost raspodjele testirana je Kolgomorov-Smirnovljevim testom. U slučaju pravilne raspodjele, kvantitativni pokazatelji prikazani su kao srednja vrijednost i standardna devijacija ($SV \pm SD$), dok su u slučaju nepravilne raspodjele prikazani kao medijani i interkvartilni rasponi. Kvalitativni pokazatelji prikazani su kao postoci i učestalosti. Za usporedbu pravilno raspodijeljenih kvantitativnih vrijednosti korišten je Studentov t-test, a u slučaju nepravilne raspodjele Mann-Whitneyev test; pri usporedbi kvalitativnih pokazatelja korišteni su χ^2 ili Fisherov test.

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

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

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

Rezultati

Demografski i klinički pokazatelji

U obuhvaćenom razdoblju, zbog IE liječen je 101 bolesnik. Prevladavali su muškarci, a više od polovine bolesnika bilo je starije od 65 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Osobine bolesnika uključenih u istraživanje
Table 1 Characteristics of patients included in the study

dob, godine (medijan, 1.-3. kvartil) <i>age, years (median, 1-3 quartile)</i>	65 (42-75)
spol, muški; N (%) <i>gender, male; N (%)</i>	67 (66,3)
imunodeficientno stanje; N (%) <i>immunodeficiency condition; N (%)</i>	4 (4)
kronična bubrežna slabost; N (%) <i>chronic renal failure; N (%)</i>	13 (13,1)
Hemodijaliza; N (%) <i>Hemodialysis; N (%)</i>	7 (7,1)
šećerna bolest; N (%) <i>diabetes; N (%)</i>	7 (6,9)
arterijska hipertenzija; N (%) <i>arterial hypertension; N (%)</i>	36 (35,6)
hiperlipidemija; N (%) <i>hyperlipidaemia; N (%)</i>	10 (10,1)
pušenje; N (%) <i>smoking; N (%)</i>	23 (22,8)
intravenski ovisnik; N (%) <i>intravenous addict; N (%)</i>	8 (7,9)

Najčešći čimbenici srčano-žilnog rizika bili su arterijska hipertenzija, pušenje i kronično zatajivanje bubrežne funkcije; u 7,9% bolesnika zabilježena je intravenska primjena opojnih sredstava (Tablica 1).

Najčešći simptomi prilikom prijama bolesnika bili su povišena tjelesna temperatura zabilježena u 92,1% bolesnika, novonastali ili pojačan intenzitet od ranije poznatog srčanog šuma, zabilježen u 77% bolesnika, te emboliziranje u arterijski sustav, zabilježeno u 25% bolesnika (u 2 bolesnika zabilježeno je emboliziranje u koronarne arterije s posljedičnim infarktom miokarda, a u 5 bolesnika u cerebrovaskularni sustav s posljedičnim infarktom mozga).

Lokalizacija infekcije

IE je u 71,28% bolesnika zabilježen na prirodnim, a u 26,74% bolesnika na umjetnim zaliscima. U bolesnika s IE prirodnih zalistaka najčešće su bili zahvaćeni mitralni i aortni, a u bolesnika s IE umjetnih zalistaka, aortni. U 4 bolesnika s IE prirodnih, te u 2 bolesnika s IE umjetnih zalistaka, istodobno su bili zahvaćeni mitralni i aortni zalistak, a u 2 bolesnika infekcija je zahvaćala elektrodu trajnog elektrostimulatora srca (Tablica 2).

Tablica 2. Lokalizacija infekcije
Table 2 Localization of infection

	N	%
prirodni zalisci <i>native valves</i>	72	71,28
mitralni zalistak <i>mitral valve</i>	33	32,67
aortni zalistak <i>aortic valve</i>	31	30,69
trikuspidni zalistak <i>tricuspid valve</i>	4	3,96
mitralni i aortni zalistak <i>mitral and aortic valves</i>	4	3,96
umjetni zalisci <i>prosthetic valves</i>	27	26,74
mitralni zalistak <i>mitral valve</i>	6	5,94
aortni zalistak <i>aortic valve</i>	19	18,82
mitralni i aortni zalistak <i>mitral and aortic valve</i>	2	1,98
intrakardijalni uređaji <i>intracardiac devices</i>	2	1,98

Tablica 3. Uzročnici infekcije
Table 3 Causes of infection

	Ukupno <i>Total</i>	Prirodni zalisci <i>Native valves</i>	Umjetni zalisci <i>Prosthetic valves</i>
	N (%)	N (%)	N (%)
uzročnik / <i>causative agent</i>	101 (100)	69 (68,3)	24 (23,8)
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	24 (23,8)	18 (26,1)	4 (16,7)
meticilin osjetljiv <i>methicillin-sensitive</i>	23 (22,8)	17 (24,6)	4 (16,7)
meticilin otporan <i>methicillin-resistant</i>	1 (0,99)	1 (1,46)	-
<i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus viridans</i>	24 (23,8)	19 (27,5)	4 (16,7)
koagulaza negativni stafilocoki <i>coagulase-negative staphylococci</i>	6 (5,94)	2 (2,9)	2 (8,33)
HACEK* <i>HACEK*</i>	3 (2,97)	1 (1,46)	2 (8,33)
drugi streptokoki** <i>other streptococci**</i>	6 (5,95)	3 (4,33)	2 (8,33)
enterokoki <i>enterococci</i>	17 (16,8)	10 (14,5)	6 (25)
drugi uzročnici*** <i>other causative agents***</i>	5 (4,95)	4 (5,79)	1 (4,16)
negativan nalaz <i>negative findings</i>	16 (15,84)	12 (17,39)	3 (12,5)

* HACEK/HACEK : *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella* and *Kingella* / ** drugi streptokoki/other streptococci: *mitis, bovis, and sanguis* / *** drugi uzročnici/other causative agents: *E. coli, Acinetobacter spp.*

Mikrobiološki nalaz i antimikrobno liječenje

Najčešći uzročnici IE bili su *Streptococcus viridans* (23,8%), meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (22,8%) i enterokok (16,8%); negativan nalaz mikrobiološke obrade zabilježen je u 15,8% bolesnika (Tablica 3). Najčešći uzročnici IE prirodnih zalistaka bili su *Streptococcus viridans* (27,5%) i meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (24,6%); negativan mikrobiološki nalaz zabilježen je u 17,4% bolesnika. U bolesnika s umjetnim zaliscima najveći broj IE bio je uzrokovan enterokokom (25%), a potom podjednako sa *Streptococcus viridansom* i meticilin osjetljivim *Staphylococcus aureusom* (po 16,7%); negativan nalaz mikrobiološke obrade zabilježen je u 12,5% bolesnika (Tablica 3).

Najčešće korištena antimikrobna sredstva bili su beta-laktamski antibiotici iz skupine penicilina (benzilpenicilin, ampicilin, amoksiklav, amoksicilin, kloksacilin, meropenem) primijenjeni u 64,46% bolesnika i gentamicin primijenjen u 33,7% bolesnika (Tablica 4). U svih je bolesnika u liječenju primijenjena kombinacija najmanje dva antimikrobna sredstva.

Tablica 4. Antimikrobno liječenje
Table 4 Antimicrobial therapy

Antimikrobno sredstvo <i>Antimicrobial agents</i>	Ukupno <i>Total</i>	Prirodni zalisci <i>Native valves</i>	Umjetni zalisci <i>Prosthetic valves</i>
	N (%)	N (%)	N (%)
gentamicin <i>gentamicin</i>	34 (33,7)	21 (20,8)	13 (12,9)
ceftriakson <i>ceftriaxone</i>	24 (23,8)	20 (19,8)	4 (3,96)
benzilpenicilin <i>benzylpenicillin</i>	21 (20,8)	17 (16,8)	4 (3,96)
amoksiklav <i>amoxiclav</i>	15 (14,9)	9 (8,91)	6 (5,94)
kloksacilin <i>cloxacillin</i>	14 (13,9)	11 (10,9)	3 (2,97)
vankomicin <i>vancomycin</i>	14 (13,9)	9 (8,91)	5 (4,95)
rinfapicin <i>rinfapicin</i>	10 (9,9)	5 (4,95)	5 (4,95)
ampicilin <i>ampicillin</i>	11 (10,9)	7 (6,93)	4 (3,96)
ciprofloksacin <i>ciprofloxacin</i>	5 (4,95)	5 (4,95)	-
meropenem <i>meropenem</i>	4 (3,96)	4 (3,96)	-
amoksicilin <i>amoxicillin</i>	4 (3,96)	4 (3,96)	-
kotrimoksazol <i>cotrimoxazol</i>	3 (2,97)	2 (1,98)	1 (0,99)
doksiciklin <i>doxycikllin</i>	2 (1,98)	2 (1,98)	-
metronidazol <i>metronidazol</i>	2 (1,98)	1 (0,99)	1 (0,99)
klindamicin <i>clindamycin</i>	2 (1,98)	2 (1,98)	-

Ishodi liječenja

Trajanje bolničkoga liječenja bilo je 21,5 dana (Q₁-Q₃, 9,5-32,5): bolesnici s IE prirodnih zalistaka su liječeni 21,5 dana (Q₁-Q₃, 11-32,5), a oni s IE umjetnih zalisaka 26,5 dana (Q₁-Q₃, 16-36).

Većina, 62,4% bolesnika otpuštena je na kućno liječenje, dok je 22,7% bolesnika nakon početnog konzervativnog liječenja podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu. U 14,9% bolesnika zabilježen je smrtni ishod.

Od 23 bolesnika upućena na kirurško liječenje, petina (21,7%) ih je bilo s umjetnim, a ostalih 19 (78,3%) s prirodnim zaliscima. Među umrlima su prevladavali oni s IE prirodnih zalisaka (12 vs. 3)

Usporedbom kliničkih osobina umrlih i preživjelih bolesnika za osam pokazatelja – dob ($p < 0,001$),

šećerna bolest ($p = 0,057$), hiperkolesterolemija ($p = 0,033$), kronično zatajivanje bubrega ($p = 0,085$), vrijednosti ALT ($p = 0,016$), GGT ($p = 0,047$), leukocita ($p = 0,083$) iznad gornje, te kalija ispod donje granice referentnih vrijednosti ($p = 0,018$), zabilježena je razina statističke značajnosti $p < 0,1$. Jedini neovisni predskazatelj smrti bila je dob bolesnika > 65 godina ($p < 0,001$).

Rasprava

Prema rezultatima našeg istraživanja, osobine bolesnika liječenih zbog IE u KBC Split podudarne su s osobinama bolesnika liječenih zbog IE u zdravstvenim ustanovama iste razine u zemljama razvijenoga svijeta, osobito zdravstvenim ustanovama

europskih zemalja.^{1,6} I u našem su istraživanju muškarci od IE obolijevali dvostruko češće od žena, više od polovine oboljelih bila je starija od 60 godina, bolest je bila češća u bolesnika s prirodnim zaliscima, a najčešći uzročnici infekcije bili su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus faecalis*.^{6,12}

Prethodno navedeno, rezultat je podudarnosti čimbenika rizika koji pogoduju nastanku ove bolesti. To su u prvom redu sve starija životna dob opće populacije koja rezultira povećanom učestalošću degenerativnih bolesti srčanih zalisaka, te poboljšanje zdravstvene skrbi s posljedičnim smanjenjem učestalosti reumatskih bolesti zalisaka, uz istodobno povećanje broja bolesnika s umjetnim zaliscima srca i veće primjene invazivnih medicinskih zahvata, imunosupresivnih sredstava i hemodijalize – postupaka koji predisponiraju nastajanje IE.¹

Navedene promjene su, ujedno i tumačenje promjena učestalosti najčešćih uzročnika IE, koje su u našem, kao i u nizu ranijih istraživanja predstavljali *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus faecalis*.^{5,6,12} Izjednačavanje učestalosti *Staphylococcus aureus* sa *Streptococcus viridans*om pokazatelj je kontinuiranog smanjivanja učestalosti reumatskih bolesti zalisaka, uzročnik kojih je najčešće *Streptococcus viridans* i sve veće prisutnosti degenerativno izmijenjenih prirodnih zalisaka, umjetnih zalisaka, ugrađenih uređaja (najčešće elektroda trajnog elektrostimulatora) i izloženosti medicinskim zahvatima s mogućim unosom uzročnog patogena, u pravilu *Staphylococcus aureus*.¹ U tom je slijedu u našem, kao i u ranijim sličnim istraživanjima, u bolesnika s IE prirodnih zalisaka, zabilježena gotovo izjednačena učestalost infekcije uzrokovane *Streptococcus viridans*om i *Staphylococcus aureus*om, dok je u bolesnika s umjetnim zaliscima, uz jednaku učestalost IE uzrokovanih *Streptococcus viridans*om i *Staphylococcus aureus*om, zabilježena nešto veća učestalost IE uzrokovanih enterokokom.^{1,6,13,14}

Postotak negativnih hemokultura koji je u našem istraživanju iznosio 15,8%, podudaran je s učestalošću negativnih hemokultura u istraživanjima provedenim u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta, a manji od učestalosti negativnih hemokultura zabilježenih u bolesnika liječenih zbog IE u zemljama u razvoju (10-55%) ili zemljama azijskog kontinenta (30-65%).^{1,6,12,14} No, nasuprot nerazvijenim i zemljama u razvoju, gdje je negativan test posljedica velike učestalosti IE uzrokovanih nebakterijskim patogenima (gljivice) ili neprimjerenom tehnikom uzimanja i/ili mikrobiološke obrade uzoraka, uzrok negativnih hemokultura u našem i istraživanjima provedenim u razvijenim zemljama, je primjena antimikrobnih

sredstava prije potvrđene dijagnoze IE.^{1,6} Značajno je zapazanje našeg istraživanja da su negativne hemokulture, a time pretpostavljamo i primjena antimikrobnih sredstava prije dokazanog uzroka infekcije, zabilježene u 17,4% bolesnika s prirodnim, te 12,5% bolesnika s umjetnim zaliscima. Predmnijevamo da je u bolesnika s umjetnim zaliscima sumnja na IE postavljena nešto ranije. Moguće je stoga, da je u ovoj skupini antimikrobno liječenje prije potvrđenog uzroka bolesti započeto u manjeg broja bolesnika, nego u bolesnika s IE prirodnih zalisaka.

Najčešći simptom IE prilikom hospitalizacije bolesnika bila je povišena tjelesna temperatura, potom novonastali ili promjena karakteristika od ranije postojećeg šuma na srcu te znakovi periferne embolizacije. Ovakvo je kliničko prikazivanje bolesnika s IE prilikom prvog kontakta s medicinskom službom uobičajeno. U tom su slijedu naši rezultati sukladni su rezultatima sličnih kliničko-epidemioloških istraživanja.^{1,12,14}

Naši rezultati, prema kojima je IE prirodnih zalisaka najčešće zahvaćao mitralni, a umjetnih aortni zalistak, podudarni su s rezultatima ranijih istraživanja.^{1,6,14}

Trajanje liječenja bolesnika uključenih u naše istraživanje (najčešće 21,5 dana za bolesnike s IE prirodnih, a 26,5 dana za bolesnike s IE umjetnih zalisaka) sukladno je preporukama Europskog kardiološkog društva za liječenje IE.⁷ Navedene preporuke savjetuju primjenu antimikrobnih sredstava u trajanju od 4-6 tjedana; trajanje antimikrobnog liječenja može biti kraće u bolesnika s indikacijom za žurno kardiokirurško liječenje, u bolesnika s IE trikuspidnog i pulmonalnog zaliska u intravenskih ovisnika, te bolesnika sa subakutnim bakterijskim endokarditisom prirodnih zalisaka uzrokovanim *Streptococcus viridans*om.⁷ U posljednjim skupinama bolesnika se, zbog dobrog terapijskog učinka antimikrobnih sredstava, trajanje liječenja može skratiti na 2 tjedna, ili se liječenje može nastaviti kroz dnevnu bolnicu.⁷

Unatoč podacima u literaturi prema kojima oko polovina bolesnika s IE biva podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu, u našem je istraživanju na kardiokirurški zahvat upućen značajno manji postotak bolesnika (22%).^{2,7,9,14} Budući da se na kardiokirurški zahvat upućuju bolesnici s težim oblicima (komplikacijama) IE, pretpostavljamo da su bolesnici liječeni od IE u KBC Split kriterij za – osobito hitno – kardiokirurško liječenje ispunjavali značajno rjeđe nego što je to bio slučaj u drugim sličnim istraživanjima. Ovo je opažanje ujedno i moguće pojašnjenje značajno manjeg postotka smrtnih ishoda zabilježenih u našem, u odnosu na slična istraživanja.

Naime, smrtnost bolesnika uključenih u naše istraživanje bila je 14,9%, što je na donjoj vrijednosti raspona smrtnosti zabilježene u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta (15-22%), a značajno niže od smrtnosti bolesnika s IE zabilježene u manje razvijenim dijelovima svijeta, poput zemalja latinske Amerike i Azije u kojima je smrtnost oboljelih od IE 31-46%.^{5,8,14}

Značajno manja smrtnost zabilježena u naših (ali i u bolesnika s IE liječenih u zemljama razvijenog zapada, napose državama Europe) u odnosu na smrtnost bolesnika u manje razvijenim zemljama svijeta, mogući je rezultat boljeg kliničkog i demografskog profila oboljelih, povoljnijeg spektra uzročnika IE, te veće dostupnosti zdravstvene skrbi koja raspolaže suvremenim dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima. U našem zdravstvenom sustavu, putem objedinjenih hitnih bolničkih prijama omogućen je neposredan kontakt bolesnika sa specijalističkom (tercijarnom) zdravstvenom skrbi, što rezultira bržim postavljanjem dijagnoze i započinjanjem specifičnog liječenja, a time i manjim brojem komplikacija i boljim konačnim ishodom bolesnika s IE. Tumačenje naših opažanja dodatno je potkrijepljeno rezultatom multivarijatne analize prema kojoj je jedini nezavisni pretkazatelj smrtnog ishoda u bolesnika liječenih od IE u KBC Split bila dob veća od 65 godina. U tom je slijedu moguće tumačenje da je smrtnost naših bolesnika s IE bila potencirana starijom dobi, a ne smanjenim kompenzatornim rezervama uslijed pridruženih bolesti/čimbenika rizika.

U slijedu razmišljanja o prevenciji IE, zanimljivo je novije istraživanje hrvatskih autora.¹⁵ Prema njemu bolesnici s odontogenim IE čine tek manji (17,6%) dio od ukupnoga broja bolesnika s IE. Pritom je tek 8,8% bolesnika s odontogenim IE (1,5% od ukupnog broja bolesnika s IE) prije infekcije bilo podvrgnuto zahvatu u usnoj šupljini. Izgledno je da je vodeći uzrok odontogenih IE bila spontana bakterijemija uzročnicima iz oralne flore bolesnika, prvenstveno uzrokovana njihovim nezadovoljavajućim oralnim zdravljem.¹⁵ Za kliničku praksu osobito je korisno opažanje da je većina (47,1%) odontogenih IE nastala u bolesnika bez prethodnih srčanih bolesti, odnosno u bolesnika s niskim rizikom za nastajanje IE.¹⁵

Naše je istraživanje opterećeno s nekoliko ograničenja: 1) retrospektivni dizajn istraživanja onemogućio je neposredno prikupljanje podataka, napose podataka o postupcima koji su prethodili IE, te o primjenjivanju antibiotske profilakse; 2) isti je razlog nepostojanja podataka o vremenu proteklom od pojave prvih simptoma bolesti do javljanja liječniku, primjeni antimikrobnih sredstava prije potvrđene dijagnoze IE, te vremenu proteklom od pojave prvih simptoma do

konačne dijagnoze IE; 3) nije dostupan podatak jesu li bolesnici prvi kontakt s liječnikom ostvarivali na razini primarne, sekundarne ili tercijarne zdravstvene skrbi; 4) praćeni su samo ishodi bolesnika tijekom kardiološkog i infektološkog liječenja; ishodi bolesnika upućenih na kardiokirurško liječenje nisu praćeni, pa se krajnji postotak smrtnosti može razlikovati u odnosu na postotak zabilježen u našem istraživanju; 5) zbog nepotpunosti podataka u medicinskoj dokumentaciji, nije bilo moguće identificirati promjene (komplikacije, stanja) koje su bile indikacija za kardiokirurško liječenje. Unatoč navedenom, mišljenja smo da su prikazani rezultati potpuno odgovorili na postavljene ciljeve istraživanja.

Zaključak

Osobine bolesnika liječenih zbog IE u KBC Split podudarne su s karakteristikama bolesnika liječenih zbog IE u sličnim tercijarnim centrima u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta. Postoci bolesnika koji su podvrgnuti kardiokirurškom liječenju (22%) ili je liječenje završilo smrću (14,9%), značajno su manji u odnosu na iste zabilježene u istraživanjima provedenim u ustanovama podudarne razine u razvijenim zemljama zapadnoga svijeta, što je mogući rezultat veće dostupnosti svih razina zdravstvene skrbi (primarne, sekundarne, tercijarne) u našem zdravstvenom sustavu. U istom slijedu treba tumačiti podatak da je jedini nezavisni predskazatelj smrti u naših bolesnika s IE bila njihova visoka životna dob.

Literatura

1. Cuervo G, Escrhuela-Vidal F, Gudiol C, Carratalà J. Current challenges in the management of infective endocarditis. *Front Med.* 2021;8:641243.
2. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol.* 2013;112:1177-81.
3. Fabijanić D. Antibiotiska profilaksa infekcijskog endokarditisa u bolesnika s umjerenim rizikom – razlozi za i protiv. *Liječ Vjesn.* 2010;132:62-4.
4. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e82665.
5. Zaqout A, Mohammed S, Thapur M, et al. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in Qatar. *Qatar Med J.* 2020;2020:24.
6. Babeş EE, Lucuța DA, Petcheși CD, et al. Clinical features and outcome of infective endocarditis in a University Hospital in Romania. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:158.
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endo-

- carditis: The Task Force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128.
8. Holland DJ, Simos PA, Yoon J, Sivabalan P, Ramnarain J, Runnegar NJ. Infective endocarditis: A contemporary study of microbiology, echocardiography and associated clinical outcomes at a major tertiary referral centre. *Heart Lung Circ*. 2020;29:840-50.
 9. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19:21.
 10. Boccella M, Santella B, Pagliano P, et al. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Enterococcus* Species: A Retrospective Cohort Study in Italy Antibiotics (Basel). 2021;10:1552.
 11. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med*. 1994; 96:200-9.
 12. Ghosh S, Sahoo R, Nath RK, Duggal N, Gadpayle AK. A study of clinical, microbiological, and echocardiographic profile of patients of infective endocarditis. *Int Sch Res Notices*. 2014; 2014:340601.
 13. Tagliari AP, Steckert GV, da Silveira LMV, Kochi AN, Wender OCB. Infective endocarditis profile, prognostic factors and in-hospital mortality: 6-year trends from a tertiary university center in South America. *J Card Surg*. 2020;35:1905-11.
 14. O'Connor CT, O'Rourke S, Buckley A, et al. Infective endocarditis: a retrospective cohort study. *QJM* 2019; 112:663-7.
 15. Šutej I, Peroš K, Trkulja V, et al. The epidemiological and clinical features of odontogenic infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:637-45.