Utjecaj rane kirurgije na značajno smanjenje perioperativnog mortaliteta kod infektivnog endokarditisa

Šestan, Gloria

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:630359

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Gloria Šestan

Utjecaj rane kirurgije na značajno smanjenje perioperativnog mortaliteta kod infektivnog endokarditisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava pod mentorstvom doc.dr.sc. Igora Rudeža i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Korištene kratice:

AS	aritmetička sredina
BIS	bolnički informacijski sustav
CVI	cerebrovaskularni inzult
DM	šećerna bolest, od lat. *Diabetes mellitus*
EKC	ekstrakorporalna cirkulacija
EKG	elektrokardiogram
ES	EuroSCORE
ESC	European Society of Cardiology
GFR	stopa glomerularne filtracije, od eng. *Glomerular filtration rate*
HACEK	Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikinella, Kingella
HK	hemokultura
IABP	intraaortalna balon pumpa
IDDM	šećerna bolest ovisna o inzulinu, od eng. *Insulin-dependent diabetes mellitus*
IE	infektivni endokarditis
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
MRSA	meticilin-rezistentni Staphylococcus Aureus
MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija, od eng. *Multislice computed tomography*
NYHA	New York Heart Association
PET	pozitronska emisijska tomografija
PTFE	politetrafluoroetilen
PVE	endokarditis protetske valvule, od eng.*Prosthetic valve endocarditis*
SD	standardna devijacija
sPAP	tlak pulmonalne arterije u sistoli, od eng. *Systolic pulmonary artery pressure*
SPECT	jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija, od eng. *Single-photon emission computed tomography*
TTE	transtorakalna ehokardiografija
VRE	vankomicin-rezistentni enterokok

Sadržaj

1. Uvod.....1
2. Hipoteza.....9
3. Ciljevi rada.....9
4. Ispitanici i metode.....10
5. Rezultati.....12
6. Rasprava.....17
7. Zaključak.....20

Sažetak

Naslov: Utjecaj rane kirurgije na značajno smanjenje perioperativnog mortaliteta kod infektivnog endokarditisa

Autor: Gloria Šestan

Cilj ovog rada bio je usporediti perioperativni mortalitet između skupine bolesnika operiranih u ranoj fazi bolesti, odnosno unutar perioda od 14 dana, i skupine operirane nakon tog perioda te ukazati na značajno manji perioperativni mortalitet u prvoj skupini. Proveli smo retrospektivno opservacijsko kohortno istraživanje u kojem je proučavana populacija bolesnika podvrgnutih operativnom zahvatu u periodu od travnja 2005. do veljače 2018.godine na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava. Nakon statističke obrade podataka dobiveni rezultati pokazali su statistički značajnu razliku između uspoređivanih skupina u kategoriji dobi, bubrežne funkcije i hitnosti izvođenja operativnog zahvata. Bolesnici rano operirane skupine bili su značajno mlađi u odnosu na kasno operirane bolesnike (p-vrijednost=0.029). Nadalje, veći broj bolesnika rano operirane skupine imao je bolju bubrežnu funkciju u usporedbi s kasno operiranim bolesnicima kod kojih je primijećena veća učestalost oslabljene bubrežne funkcije i potrebe za hemodijalizom (p-vrijednost=0.028). Prilikom usporedbe hitnosti izvođenja operativnog zahvata rezultati su pokazali da je većina rano operiranih bolesnika bila podvrgnuta hitnoj operaciji dok su bolesnici kasno operirane skupine uglavnom operirani žurno (p-vrijednost<0.001). Rezultati ostalih uspoređivanih varijabli nisu pokazali statistički značajnu razliku. U skupini rano operiranih bolesnika u perioperativnom periodu umrlo je 4 od ukupno 75 bolesnika (5.3%). U skupini kasno operiranih bolesnika bilo je 8 umrlih od ukupno 80 bolesnika (10.0%). Usporedbom perioperativnog mortaliteta navedene dvije skupine nije dobivena statistički značajna razlika (p-vrijednost=0.277).

Ključne riječi: infektivni endokarditis, rana operacija, perioperativni mortalitet, kardijalna kirurgija

Summary

Title: Early valve surgery significantly reduces perioperative mortality in infective endocarditis

Author: Gloria Šestan

The number of patients operated on during the active phase of infective endocarditis is increasing constantly, mostly due to the rise in complicated situations caused by higher incidence of more virulent microorganisms and infections of indwelling surgical devices. The aim of this study was to asses whether early valve surgery could influence perioperative mortality in adults hospitalized for acute infective endocarditis. We performed a retrospective, cohort, observational study on a large unselected patient population who underwent surgery due to acute infective endocarditis between April 2005 and February 2018 at the Department for Cardiac and Transplant Surgery, University Hospital Dubrava. The results showed a statistically significant difference between the groups in several categories. The patients operated on after a period of 14 days were significantly older (mean 53.4 years) compared to the other group (mean 47.8). Furthermore, a greater number of the late-surgery group patients had moderate renal impairment and recieved hemodialysis in contrast to the early-surgery group, where most patients had normal renal function. There was a statistically significant difference in the urgency category as well (p-value<0.001). As expected, emergent surgeries were more often performed in the early-surgery group, while the late-surgery group mostly underwent urgent procedures. The results in the other categories revealed no statistically significant differences. In the early-surgery group 4 out of 75 (5.3%) patients died in the perioperative period, whereas in the late-surgery group the perioperative mortality rate was 10.0% (8 out of 80 patients). These results are clinically relevant, but display no statistical significance, considering the p-value of only 0.277.

Keywords: infective endocarditis, early surgery, perioperative mortality, cardiac surgery

1. UVOD

Infektivni endokarditis definira se kao infekcija nativnog ili protetskog srčanog zaliska, površine endokarda ili elektrode srčanog elektrostimulatora.

Pravu incidenciju endokarditisa donedavno je bilo teško utvrditi s obzirom na relativno rijetku pojavu bolesti, neprijavljivanje oboljelih te nedovoljno precizne dijagnostičke kriterije. Danas se smatra da u općoj populaciji incidencija varira između 3-10/100 000 bolesnika godišnje(1). Incidencija je značajno viša u populaciji s podležećom srčanom patologijom pa tako primjerice u osoba s ventrikularnim septalnim defektom iznosi 145/100 000 (50% manji rizik nakon korekcije), a kod dijagnosticirane aortne stenoze 271/100 000 bolesnika godišnje(2). Pojavnost bolesti predominira u muškaraca, s omjerom M:Ž od 2:1 do 9:1. Glavni rizični faktor u zemljama u razvoju je reumatska groznica koja uzrokuje preko 2/3 slučajeva bolesti(3). Zahvaćene su uglavnom mlađe osobe, a uzročnik je najčešće streptokok. U razvijenim zemljama glavne rizične faktore predstavljaju degenerativne bolesti zalistaka, šećerna bolest (DM), maligne bolesti, i.v. korištenje droga te kongenitalne srčane bolesti dok je najčešće zahvaćena skupina starije stanovništvo, u prosjeku više od 70 godina(4).

Infektivni endokarditis rijetko se pojavljuje u djece iako je s poboljšanjem preživljenja u skupini s kongenitalnim srčanim greškama , kao najvažnijim rizičnim faktorom, porasla i incidencija pojave endokarditisa. Najveći rizik predstavljaju cijanotične greške, defekti endokardijalnog jastučića te greške s visokim brzinama protoka. U odsutnosti srčane greške pedijatrijski infektivni endokarditis obično nastaje kao komplikacija nastala zbog prisutnosti vaskularnih katetera, posebice u prematurusa(5).

Najčešći uzročnici infektivnog endokarditisa su gram pozitivni koki, od kojih streptokoki, stafilokoki i enterokoki uzrokuju 80-90% slučajeva. U razvijenim zemljama najčešće izolirani uzročnik je S.aureus (u gotovo 30% slučajeva)(6). Danas ga sve češće nalazimo i skupini bolesnika bez rizičnih faktora, zahvaća nativne i protetske zaliske te pokazuje visoku sklonost razvoju rezistencije (MRSA sojevi). Koagulaza-negativni stafilokoki (S.epidermidis, S.lugdunensis, S.capitis), inače slabo virulentni ubikvitarni komenzali kože, uzrokuju infekciju kolonizirajući različite implantirane strane materijale te se stoga izdvajaju kao najčešći uzročnik ranog endokarditisa protetskih zalistaka(7). Također, često uzrokuju bolnički stečeni endokarditis nativnih zalistaka. Streptokokni endokarditis, uzrokovan Viridans grupom, i dalje je najčešći u nerazvijenim zemljama(8). Ove bakterije nalazimo kao komenzale na oralnoj sluznici

te sluznicama gastrointestinalnog i urogenitalnog trakta. Kao izdvojenu skupinu možemo spomenuti skupinu D streptokoka koje nalazimo kao uzročnika endokarditisa kod bolesnika s podležećim tumorom kolona koji predstavlja ulazno mjesto takve infekcije. Enterokoki čine 10% slučajeva; najčešći izolati su E.faecalis i E.faecium koji zbog porasta rezistencije na vankomicin, aminoglikozide te ampicilin postaje sve veći zdravstveni problem(6). U preostale bakterijske uzročnike ubrajamo bakterije iz skupine HACEK koje zajedno uzrokuju 3% slučajeva, zatim zoonotske bakterije (C.burnetti, Brucella, B.henselae i C.psittaci), određene skupine gram-negativnih bakterija (Acinetobacter, Pseudomonas i sl.) te Legionellu, Mycoplasmu i Tropherymu whippelii(9). Gljivični endokarditis obično uzrokuju Candida ili Aspergillus. Pogođeni su uglavnom imunosuprimirani bolesnici i bolesnici s protetskim zaliscima. Iako iznimno rijedak, gljivični endokarditis u većini slučajeva završava smrtnim ishodom. Polimikrobne infekcije (2 ili više uzročnika) nalazimo u 1.8% slučajeva dok se u 5.2% slučajeva uzročnik ne uspije izolirati(10).

Klinička prezentacija infektivnog endokarditisa (IE) u većini je slučajeva nespecifična te ovisi o uzročniku, postojećem srčanom oštećenju i trajanju bolesti. U svakog bolesnika sa sepsom nepoznata uzroka,vrućicom uz prisutnost rizičnih faktora te perzistentnom bakterijemijom treba razmotriti dijagnozu endokarditisa. Prva manifestacija nerijetko je i neka od komplikacija bolesti, naročito cerebrovaskularni inzult ili sistemska embolija. Ključni kardijalni rizični faktori su prethodne epizode endokarditisa, protetski zalistak ili implantirani elektrostimulator te valvularna ili kongenitalna srčana bolest. U ostale rizične faktore ubrajamo intravensko korištenje droga, trajne venske katetere, imunosupresiju te nedavni stomatološki ili kirurški zahvat.

Kliničkim pregledom najčešće nalazimo vrućicu (prisutna u 90% slučajeva) i novonastali šum na srcu (u 85% slučajeva)(1). Splenomegalija i kožne manifestacije, primjerice petehije ili splinter krvarenja, također govore u prilog dijagnozi IE. Karakteristične kliničke manifestacije, u vidu Oslerovih čvorića, Janeway lezija ili Rothovih pjega, relativno se rijetko pojavljuju. Mnogo su češće prisutne komplikacije bolesti – zatajenje srca, CVI ili metastatska infekcija (vertebralni osteomijelitis, periferni apscesi i sl.). Osjetljivost i specifičnost bilo koje kliničke prezentacije bolesti su niske te dijagnozu ne bi smjeli odbaciti isključivo na osnovi kliničkog pregleda. Laboratorijski nalazi su također nespecifični - uglavnom nalazimo porast upalnih parametara te

normocitnu normokromnu anemiju. Reumatoidni faktor može biti pozitivan. Ekg pri prijemu (te kasnije uzastopno) može biti izrazito značajan s obzirom na to da bilo kakva novonastala smetnja provođenja ukazuje na paravalvularno ili miokardijalno širenje bolesti.

Dijagnoza infektivnog endokarditisa zahtijeva integraciju kliničkog nalaza, mikrobioloških pokazatelja te slikovnih pretraga. Modificirani Duke kriteriji (prikazani u tablici 1) objedinjuju ove 3 odrednice te svrstavaju nalaze u skupinu glavnih ili sporednih kriterija. Za definitivnu dijagnozu potrebna su 2 glavna kriterija, jedan glavni i 3 sporedna kriterija ili 5 sporednih kriterija. Ukoliko postoje uzorci za patohistološku analizu, dijagnoza se može postaviti dokazom mikroorganizama u kulturi ili histološkom preparatu vegetacije ili intrakardijalnog apscesa.

Tablica 1 – Modificirani Duke kriteriji

GLAVNI KRITERIJI	*SPOREDNI KRITERIJI*
2 pozitivne hemokulture s uzročnikom tipičnim za IE	Predisponirajuća bolest srca
3 pozitivne HK s uzročnikom koji može uzrokovati IE	Intravensko korištenje droga
Serološki dokazana Coxiella burnetii	Temperatura ≥38°C
Ehokardiografski dokaz zahvaćenosti endokarda	Vaskularna zbivanja (septične embolije, mikotična aneurizma, intrakranijska krvarenja, konjunktivalne petehije ili Janeway lezije)
Srčani apsces	Imunološka zbivanja (glomerulonefritis, Oslerovi čvorići, Rothove točke, pozitivan reumatoidni faktor)
Novodijagnosticirano popuštanje šavova oko protetskog zaliska	Mikrobiološki nalaz infekcije koji ne zadovoljava u potpunosti glavne kriterije
Novodijagnosticirana insuficijencija zaliska	Serološka potvrda infekcije organizmom koji može prouzročiti IE

Iako veoma korisni, modificirani Duke kriteriji imaju osjetljivost tek oko 80%, a ona je naročito smanjena u skupini bolesnika sa suspektnim PVE te onih s desnostranim endokarditisom, zbog čega takvi slučajevi zahtijevaju poseban oprez pri isključivanju dijagnoze(11). ESC je stoga 2015. godine predložilo nove, dodatne kriterije. Kao glavni

kriteriji uvedeni su prikaz paravalvularne lezije na CT-u srca te abnormalna aktivnost oko mjesta implantacije proteze prikazana PET ili SPECT-CT-om (ukoliko je implantirana prije više od 3 mjeseca). Dokaz asimptomatske embolije ili infektivne aneurizme nekom od slikovnih dijagnostičkih pretraga uvršten je u sporedne kriterije. Ovi kriteriji trebali bi služiti kao pomoć pri postavljanju dijagnoze ukoliko je nismo uspjeli potvrditi modificiranim Duke kriterijima, a i dalje postoji visoka razina sumnje na IE(12,13).

S obzirom na visoki mortalitet koji varira od 15-30%, brza identifikacija visokorizičnih bolesnika ključna je za poboljšanje ishoda bolesti(14). Na prognozu najviše utječu sljedeća 4 faktora: karakteristike samog bolesnika, prisutnost srčanih i izvansrčanih komplikacija, svojstva uzročnog mikroorganizma te ehokardiografski nalazi. Bolesnici sa zatajenjem srca, perianularnim komplikacijama i/ili S.aureusom kao uzročnikom spadaju u kategoriju najvišeg rizika te zahtijevaju kardiokirurški zahvat u aktivnoj fazi bolesti. U slučaju kada su sva 3 faktora prisutna, mortalitetni rizik iznosi 79%(15). Veliki broj komorbiditeta, DM, septički šok, CVI, možđano krvarenje te potreba za hemodijalizom također spadaju u prediktore lošeg ishoda.

Terapija infektivnog endokarditisa zahtijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje kardiologe, kardiokirurge te infektologe. Randomizirani klinički pokusi koji bi olakšali terapijski pristup ovakvim bolesnicima gotovo i ne postoje te stoga ne čudi činjenica da niti jedna preporuka u internacionalnim smjernicama nema najvišu A razinu dokaza.

Antibiotsku terapiju trebalo bi započeti odmah po uzimanju 3 seta hemokultura (HK). Empirijski antibiotski režimi temelje se na smjernicama Europskog kardiološkog društva. Izbor antibiotika ovisit će o sljedećim čimbenicima: je li bolesnik prethodno primio antibiotik, je li infekcija zahvatila nativni zalistak ili protezu (i kada je implantirana) ,zatim o mjestu gdje je bolesnik akvirirao infekciju te o lokalnom epidemiološkom stanju i rezistenciji određenih patogena na tom području. Kao prvu liniju empirijske terapije smjernice predlažu kombinaciju ampicilina,flukloksacilina i gentamicina intravenski. Ukoliko se radi o ranom endokarditisu protetske valvule (<12 mjeseci postop.) ili bolnički stečenom endokarditisu, terapiju započinjemo kombinacijom vankomicina, gentamicina i rifampicina(12). U trenutku kada identificiramo uzročnika (obično unutar 48 sati) antibiotik se prilagođava nalazu antibiograma.

Kirurški zahvat indiciran je u otprilike 50% slučajeva, najčešće zbog teških komplikacija bolesti(16). Perioperativna smrtnost izrazito ovisi o indikaciji za operativni zahvat. Operacija u akutnoj fazi (za vrijeme trajanja antimikrobne terapije) može spriječiti razvoj progresivnog srčanog zatajenja i ireverzibilnog oštećenja nastalog teškom infekcijom. Također, sprječava pojavu sistemskih embolija. Međutim, operacija u ovoj fazi predstavlja i značajan rizik za bolesnika. On je opravdan u visokorizičnih bolesnika kod kojih je izlječenje antibiotskom terapijom malo vjerojatno. Visoka životna dob, sama za sebe, nije kontraindikacija za operaciju. Identifikacija bolesnika koji zahtijevaju ranu operaciju obično je teška i zahtijeva individualnu procjenu svakog slučaja. U nekim slučajevima operacija je hitna (unutar 24 sata) ,odnosno žurna (za vrijeme hospitalizacije), neovisno o trajanju primjene antibiotske terapije. Međutim, danas se još uvijek prednost daje elektivnom zahvatu nakon 1-2 tjedna antibiotske terapije pod pažljivim kliničkim i ehokardiografskim nadzorom.

Tri su glavne indikacije za operaciju: srčano zatajenje, nekontrolirana infekcija i prevencija sistemskih embolija.

Srčano zatajenje je najčešća komplikacija IE i predstavlja polovinu najčešćih indikacija za operaciju te glavnu indikaciju za rani operativni zahvat. Razvije se u 42-60% slučajeva IE nativnih zalistaka i češće se javlja u slučaju infekcije aortalnog zaliska(17). Uzrokuje ga pojava nove ili pogoršanje stare aortalne/mitralne regurgitacije iako u rijetkim slučajevima i intrakardijalne fistule i opstrukcije zaliska vegetacijom mogu dovesti do zatajenja. Regurgitacija u slučaju nativnog zaliska nastaje kao rezultat rupture mitralne korde, rupture ili perforacije listića te interferencijom vegetacije sa zatvaranjem listića zaliska. Klinička prezentacija uključuje dispneju, plućni edem i kardiogeni šok. Uz kliničku sliku, od ključne važnosti je i transtorakalna ehokardiografija (TTE). Operacija je indicirana u bolesnika kod kojih je srčano zatajenje uzrokovano teškom aortalnom ili mitralnom regurgitacijom, intrakardijalnom fistulom ili opstrukcijom zaliska uzrokovanom vegetacijom. Također, indicirana je i u bolesnika kod kojih još nije došlo do razvoja kliničke slike zatajenja srca, ali je ehokardiografski utvrđen povišen tlak na kraju dijastole u lijevom ventrikulu, povišen tlak u lijevom atriju ili srednje teška do teška plućna hipertenzija. Hitna operacija se izvodi u slučajevima kada su bolesnici u perzistentnom plućnom edemu ili kardiogenom šoku unatoč medikamentoznoj terapiji. Žurna operacija je indicirana kada je srčano zatajenje slabijeg intenziteta te u slučajevima teške aortalne i mitralne

insuficijencije s velikim vegetacijama, čak i bez srčanog zatajenja. Kod bolesnika NYHA razine I ili II koji dobro toleriraju valvularnu regurgitaciju i nemaju drugih indikacija za operaciju odluka se donosi na temelju individualnog rizika za operaciju. Elektivna operacija se razmatra u skladu s tolerancijom valvularne lezije i prema ESC smjernicama.

Nekontrolirana infekcija teška je komplikacija IE te druga najčešća indikacija za operaciju. Obično je uzrokuju rezistentni ili jako virulentni organizmi. Nekontroliranom infekcijom smatra se stanje kada postoji perzistentna infekcija te lokalni znakovi nekontrolirane infekcije. Perzistentna infekcija definira se kao postojanje vrućice i perzistentno pozitivne HK nakon 7-10 dana antibiotske terapije. Najčešći uzrok nekontrolirane infekcije je perivalvularno širenje infekcije koje uključuje formiranje apscesa, pseudoaneurizmi i fistula(18,19). Unatoč visokom postotku operiranih bolesnika u ovoj skupini (87%), bolnički mortalitet je i dalje je visok (41%)(20,21). Perivalvularno širenje bolesti trebalo bi razmotriti u slučajevima perzistentne neobjašnjive vrućice ili novonastalog AV bloka. Stope mortaliteta kod ove indikacije značajno su više nego kod ostalih. Najbolje vrijeme za operaciju još uvijek nije jasno definirano. Smatra se da bi se operacija trebala izvoditi tek nakon 3.dana pozitivnih HK i nakon što su isključeni ostali uzroci. Kirurški zahvat je indiciran i u slučajevima kada je IE uzrokovan mikroorganizmima kod kojih postoji mala šansa izlječenja antimikrobnom terapijom. U to ubrajamo gljivični endokarditis, IE uzrokovan multirezistentnim organizmima (MRSA ili VRE) te gram negativnim bakterijama. Također, indikacija postoji i u slučajevima stafilokoknog PVE.

Kao treća glavna indikacija navodi se prevencija sistemnih embolija. U ljevostranom IE najčešća mjesta embolije su mozak i slezena dok je plućna embolija komplikacija desnostranog IE i endokarditisa elektrode srčanog elektrostimulatora. Moždani udar izdvaja se kao teška komplikacija zbog svoje povezanosti s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Rizik embolije veoma je visok s incidencijom od 20-50%(22). Nakon početka antibiotske terapije taj rizik pada na 6-21%(22,23). Glavnu ulogu u predviđanju rizika ima ehokardiografija. Određeni faktori povezani su s povišenim rizikom među kojima su veličina (>10mm) i mobilnost vegetacije, lokalizacija na mitralnom zalisku, promjena veličine vegetacije nakon početka antibiotske terapije, određeni uzročnici (S.aureus, S.bovis, Candida spp.), prijašnje embolije, multivalvularni IE te povišeni biološki markeri. Vrlo je važno naglasiti da je rizik embolije najveći u prvim danima

primjene antibiotske terapije, a zatim rapidno pada nakon 2 tjedna iako kod iznimno velikih vegetacija ovo pravilo ne vrijedi. Iz tog razloga, benefiti operacije najveći su ako se ona izvodi upravo unutar prva 2 tjedna(22,24).

U preoperativnoj obradi potrebno je napraviti koronarnu angiografiju muškarcima starijim od 40 godina, ženama u postmenopauzi te bolesnicima s barem jednim kardiovaskularnim rizičnim faktorom. Iznimke postoje ukoliko su prisutne vegetacije na aortalnim zaliscima koje bi se mogle odvojiti tijekom kateterizacije te u takvim slučajevima koristimo MSCT koronarografiju. Primarni fokus infekcije (ukoliko je poznat) mora se eradicirati prije same kardiokirurške intervencije, osim u slučajevima kada je potrebna hitna operacija.

Primarni ciljevi operacije su uklanjanje inficiranih dijelova tkiva te rekonstrukcija srčane morfologije, uključujući i rekonstrukciju ili zamjenu zahvaćenog zaliska.
U slučajevima kada je infekcija ograničena samo na listić zaliska moguće je rekonstruirati zalistak. Ova metoda se preferira u većini slučajeva, osobito kod infekcije mitralnog ili trikuspidnog zaliska. Ukoliko postoji perforacija listića koristi se autologni ili goveđi perikardijalni 'patch' (zakrpa). Izolirane ili multiple rupturirane korde mogu se zamijeniti PTFE neo-kordama. Opsežnije destrukcije listića ili prisutnost apscesa nisu nužno kontraindikacija za rekonstrukciju zaliska, već se intraoperativno nakon debridmana napravi procjena i donese odluka o kirurškom pristupu. Kompleksni slučajevi u kombinaciji s lokalno nekontroliranom infekcijom zahtijevaju totalnu eksciziju inficiranog i devitaliziranog tkiva te zamjenu zaliska i rekonstrukciju nastalog defekta. Perioperativni mortalitet ne razlikuje se bitno kod ugradnje mehaničkog ili biološkog zaliska stoga se preporuča napraviti individualnu procjenu ovisno o karakteristikama samog bolesnika i kliničke situacije.

Kod infekcije mitralnog zaliska rekonstrukciju je moguće napraviti u gotovo 80% slučajeva (kada operaciju izvodi iskusan tim)(25). Štoviše, kirurški zahvat u ranoj fazi bolesti povezan je sa stopom uspješnih popravaka od 61-80% te boljim ranim i kasnim preživljenjem(26,27). Ukoliko infekcija zahvati anulus i perianularno tkivo defekt se rekonstruira autolognim ili goveđim perikardom, a zalistak se mora zamijeniti protezom. Izbor tehnike ovisi o vertikalnoj ekstenziji defekta tkiva. Korištenje homografta ili pulmonalnih autografta (Ross II operacija) je također opcija , međutim, zbog slabe dostupnosti i zahtjevnosti kirurške tehnike relativno se rijetko koristi(28). Kod infekcije aortalnog zaliska prednost se daje zamjeni mehaničkom ili biološkom

protezom. Najbolji izbor su krioprezervirani homografti zbog najmanje incidencije pojave perzistentnih ili rekurentnih infekcija, posebice u slučajevima s perianularnim apscesom(29).

U slučaju infekcije elektrode elektrostimulatora potrebno je napraviti transvensku ekstrakciju elektrode. Česta komplikacija ove metode je plućna embolija, posebice kod velikih vegetacija. Ukoliko je potrebna reimplantacija preporuča se na kontralateralnoj strani i to tek nakon što su HK negativne minimalno 72 sata.

Najčešće postoperativne komplikacije su teška koagulopatija, reoperacija zbog krvarenja ili tamponade, sindrom niskog minutnog volumena, akutno bubrežno zatajenje, CVI, pneumonija i AV blok. Ukoliko bolesnik ne preživi operaciju uzrok je u većini slučajeva multifaktorijalan. Kasne komplikacije uključuju rekurentne infekcije, zatajenje srca, potrebu za naknadnom operacijom zalistaka te smrt.

Broj bolesnika operiranih u aktivnoj fazi sve više raste te trenutno varira između 30 i 60%(16,23). Ovaj porast može se pripisati promjeni epidemiološkog profila bolesti sa sve češćom pojavom virulentnijih uzročnika, infekcijama implantiranih stranih materijala u srcu te napretku u kirurškim tehnikama. Također, objave rezultata velikih studija provedenih u zadnjem desetljeću pokazuju značajan utjecaj kirurgije na smanjenje perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod infektivnog endokarditisa(23,26). Iako su indikacije jasno definirane smjernicama, konsenzus oko idealnog vremena za izvođenje operacije još uvijek nije postignut, ponajviše zbog manjka prospektivnih opservacijskih ili randomiziranih kliničkih studija.

2. HIPOTEZA

Bolesnici podvrgnuti operaciji unutar perioda od 14 dana nakon početka simptoma bolesti imaju značajno manju stopu perioperativnog mortaliteta od bolesnika operiranih nakon tog perioda.

3. CILJEVI RADA

Cilj ovog rada je usporediti perioperativni mortalitet između skupine bolesnika operiranih u ranoj fazi bolesti, odnosno unutar perioda od 14 dana , i skupine operirane nakon tog perioda te ukazati na značajno manji perioperativni mortalitet u prvoj skupini.

4. ISPITANICI I METODE

Provedeno je opservacijsko kohortno retrospektivno istraživanje. Proučavana je populacija bolesnika oboljelih od infektivnog endokarditisa koji su podvrgnuti operativnom zahvatu za vrijeme trajanja bolesti u razdoblju od 28.listopada 1997. do 15.veljače 2018. godine, ukupno 199 bolesnika. Svi bolesnici dijagnosticirani su prema modificiranim Duke kriterijima. U slučaju bolesnika koji su imali više epizoda bolesti, samo je prva epizoda uključena u istraživanje. Podaci bolesnika operiranih prije 14.travnja 2005. godine bili su nepotpuni te je stoga 44 bolesnika isključeno iz studije. Promatrane su dvije skupine bolesnika.

U prvu skupinu svrstani su bolesnici operirani u ranoj fazi bolesti, unutar perioda od 14 dana od postavljene dijagnoze, ukupno njih 75. Druga skupina obuhvaćala je bolesnike operirane nakon perioda od 14 dana, ukupno 80 bolesnika.

Kriteriji za uključivanje bolesnika u istraživanje bili su dijagnoza akutnog infektivnog endokarditisa postavljena prema modificiranim Duke kriterijima te napravljena procjena operacijskog rizika pomoću EuroSCORE II bodovnog sustava (za bolesnike operirane prije veljače 2012. godine ES II izračunat retrogradno). Isključni kriterij bio je subakutan tijek bolesti.

Anamnestički, laboratorijski te ostali dijagnostički podaci dobiveni su uvidom u BIS i otpusna pisma Zavoda za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju KB Dubrava.

Ejekcijska frakcija i tlak pulmonalne arterije u sistoli utvrđeni su temeljem zadnjeg predoperativnog ehokardiografskog nalaza. Također, na isti način dobivena je i veličina vegetacije, za koju je uzet najveći izmjereni promjer. Ehokardiografski suspektni zahvaćeni zalistak i prisutnost apscesa potvrđeni su intraoperativno.

Operacijski rizik izračunat je pomoć ES i ES II bodovnog sustava. Oba sustava koriste tri skupine varijabli: varijable vezane uz opće stanje bolesnika, faktore srčane funkcije te faktore vezane uz operaciju. Od njegovog uvođenja 2012. godine, preporuča se korištenje ES II alata s djelomično promijenjenim varijablama zbog dokazane značajne redukcije perioperacijskog rizika u pojedinim skupinama bolesnika(30). Ukoliko je bolesnik podvrgnut reoperaciji , ES II je posebno izračunat prije svakog od tih zahvata.

U skupinu bolesnika s neurološkim deficitom svrstani su oni bolesnici kod kojih je deficit utvrđen pregledom neurologa ili CT nalazom.

Kriteriji za uvrštavanje bolesnika u grupu kritičnog predoperacijskog stanja bili su u skladu s ES II: ventrikularna tahikardija ili fibrilacija, masaža srca, inotropna potpora ili IABP, umjetna ventilacija ili akutno zatajenje bubrega u periodu prije operativnog zahvata.

Bubrežna funkcija procijenjena je na osnovi vrijednosti klirensa kreatinina, koristeći Cockcroft-Gault formulu, te su ,sukladno rezultatu, bolesnici svrstani u 3 skupine – normalna bubrežna funkcija, oslabljena bubrežna funkcija i bolesnici na hemodijalizi.

U skupinu bolesnika s ekstrakardijalnom arteriopatijom uvršteni su bolesnici s klaudikacijama, okluzijom ili >50% stenozom karotidnih arterija, amputacijom uzrokovanom arterijskom bolesti te prethodnom ili planiranom operacijom na abdominalnoj aorti, arterijama udova ili karotidnim arterijama.

Hitnost izvođenja operativnog zahvata definirali smo prema ES II modelu. Hitan operativni zahvat podrazumijeva operaciju izvedenu unutar istog radnog dana po donošenju odluke o potrebi izvođenja zahvata. Ukoliko je bolesnik operiran nakon prvog dana u periodu hospitalizacije provedene zbog endokarditisa zahvat se smatra žurnim, dok su u kategoriji elektivnih zahvata rutinski zakazane operacije.

Intraoperativno vrijeme srčane ishemije te vrijeme korištenja stroja za izvantjelesnu cirkulaciju utvrđeno je temeljem operacijske liste.

4.1. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za usporedbu kategorijskih i ordinalnih varijabli primijenjeni su $\chi 2$ test te Fisher-ov egzaktni test, a za kontinuirane varijable upotrijebljen je T-test. Kategorijske i ordinalne varijable prikazane su kao opažene frekvencije (N) i postotak od ukupnog broja opaženih događaja (%). Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina (AS) ± (SD). Statistička obrada podataka napravljena je uz pomoć računalnog programa *Statistica 13.3*.

5. REZULTATI

Od ukupno 199 promatranih bolesnika uključne kriterije zadovoljilo je njih 155.
U skupinu operiranu unutar 14 dana od pojave simptoma bolesti svrstano je 75 bolesnika (48.4%), dok je ostatak, njih 80 (51.2%), uvršteno u skupinu kasno operiranih bolesnika (nakon 14 dana). Srednja životna dob bolesnika prve skupine iznosila je 47.8±15.9 godina dok je druga skupina bila statistički značajno starija, srednje životne dobi 53.4±15.9 godina (p-vrijednost=0.029). U obje praćene skupine većinu bolesnika činili su muškarci (81.3 i 80.0%). Statistički značajnu razliku vidimo i u preoperativnoj bubrežnoj funkciji (p-vrijednost=0.028). Bolesnici kasno operirane skupine imali su značajno lošiju bubrežnu funkciju od rano operirane skupine. Prema NYHA klasifikaciji srčanog zatajenja većina bolesnika prve skupine svrstana je u stupanj III dok su u drugoj skupini najzastupljeniji bolesnici NYHA stupnja II. Ostale varijable prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2 – Demografski podaci ispitivanih skupina

	Rana operacija	*Kasna operacija*	*p-vrijednost*
Broj bolesnika	75 (48.4)	80 (51.6)	
Dob (godine), AR±SD	47.8 ± 15.9	53.4 ± 15.9	**0.029**
Spol, N (%)			0.834
M	61 (81.3)	64 (80.0)	
Ž	14 (18.7)	16 (20.0)	
IDDM, N (%)	2 (2.6)	5 (10.0)	0.283
Tjelesna masa (kg), AR±SD	81.1 ± 17.5	77.0 ± 17.7	0.109
Teško pokretni, N (%)	5 (6.7)	12 (15.0)	0.097
NYHA, N (%):			0.636
I	9 (12.0)	9 (11.3)	
II	21 (28.0)	30 (37.5)	
III	26 (34.7)	25 (31.2)	
IV	19 (25.3)	16 (20.0)	
Arteriopatija, N (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0.963
EF, AR±SD	61.7 ± 8.2	61.3 ± 9.3	0.840
Kreatinin, AR±SD	118.1 ± 84.7	121.0 ± 69.0	0.827
GFR, AR±SD	89.6 ± 31.9	79.4 ± 4.6	0.099
Bubrežna f., N (%):			**0.028**
Normalna	45 (60.0)	35 (43.8)	
Oslabljena	25 (33.3)	29 (36.2)	
Hemodijaliza	5 (6.7)	16 (20.0)	
ES, AR±SD	8.1 ± 2.8	7.9 ± 2.6	0.473
ES II, AR±SD	7.0 ± 9.6	8.1 ± 9.9	0.484

PVE, N (%)	7 (9.3)	9 (11.3)	0.695
Neurološki deficit, N (%)	6 (8.0)	12 (15.0)	0.184
KOPB, N (%)	1 (1.3)	1 (1.3)	0.963
Kritičnost, N (%)	2 (2.6)	3 (3.8)	0.703
Vel.vegetacije (mm), AR±SD	14.8 ± 5.6	15.1 ± 6.4	0.798
sPAP, AR±SD	42.6 ± 13.8	48.0 ± 12.8	0.255

U skupini rano operiranih bolesnika zahvat je proširen na korijen i ascendentnu aortu u 9.3% slučajeva naspram 3.8% u skupini kasne operacije. 33.3% bolesnika imalo je intrakardijalni apsces. Srednje vrijeme upotrebe stroja za izvantjelesnu cirkulaciju iznosilo je 124.2±85.0 minuta s intraoperativnim vremenom srčane ishemije od 77.4±49.4 minute. U skupini kasno operiranih bolesnika srednje vrijeme korištenja stroja za izvantjelesnu cirkulaciju iznosilo je 111.8±70.2 minute. Srednje intraoperativno vrijeme srčane ishemije trajalo je 68.10±40.3 minute. Statistički značajnu razliku ($p<0.001$) nalazimo u kategoriji hitnosti izvođenja operativnog zahvata. Skupina rano operiranih bolesnika najčešće je podvrgnuta hitnom operativnom zahvatu (u 49.3% slučajeva), a nešto manji broj bolesnika (46.7%) operiran je žurno. U skupini kasno operiranih bolesnika najveći je postotak žurno operiranih (78.7%), a 17.5% bolesnika operirano je hitno. Vrijednosti su prikazane u tablici 3.

Tablica 3 – Intraoperacijski podaci

	Rana operacija	*Kasna operacija*	*p-vrijednost*
Torakalna aorta, N (%)	7 (9.3)	3 (3.8)	0.153
Vrijeme ishemije (min), AS ± SD	77.4 ± 49.4	68.10 ± 40.3	0.267
Vrijeme EKC (min), AS ± SD	124.2 ± 85.0	111.8 ± 70.2	0.386
Hitnost, N (%):			**<0.001**
Hitna	37 (49.3)	14 (17.5)	
Žurna	35 (46.7)	63 (78.7)	
Elektivna	3 (4.0)	3 (3.8)	
Apsces, N (%)	25 (33.3)	20 (25.0)	0.231
Reoperacija, N (%)	9 (12.0)	10 (12.5)	0.924

U skupini rano operiranih bolesnika najčešće je bio zahvaćen aortalni zalistak (62.7%), a nešto rjeđe mitralni (41.3%) i trikuspidalni (28.0%). Niti jedan bolesnik iz ove skupine nije imao zahvaćen pulmonalni zalistak. Kod zahvaćanja aortalnog zaliska najčešće je napravljena zamjena (93.6%) s jednakim omjerom bioloških i mehaničkih proteza (50%:50%). Mitralni zalistak također je najčešće zamijenjen protezom (87.0%) s 51.6% ugrađenih mehaničkih zalistaka i 32.3% bioloških. U slučaju rekonstrukcija ugrađen je prsten. Kod zahvaćanja trikuspidalnog zaliska rekonstrukcija je napravljena u 76.2% slučajeva, a u 23.8% slučajeva zalistak je zamijenjen. Od ugrađenih proteza u 71.4% slučajeva ugrađen je prsten, 14.3% mehaničkih zalistaka i 4.8% bioloških.

U skupini kasno operiranih bolesnika također je najčešće bio zahvaćen aortalni zalistak (53.8%), mitralni u 42.5% slučajeva, a 40.0% bolesnika imalo je zahvaćen trikuspidalni zalistak. U ovoj skupini pulmonalni zalistak bio je zahvaćen u 3.8% bolesnika. Aortalni zalistak zamijenjen je u 97.7% slučajeva i to najčešće biološkom protezom (62.8%). Mitralni zalistak također je u većini slučajeva zamijenjen protezom (61.8%), međutim, najčešće je korištena mehanička proteza (41.2%). Trikuspidalni zalistak uglavnom je rekonstruiran (78.1%), a prsten je ugrađen u 71.9% bolesnika.
Kod zahvaćenog pulmonalnog zaliska 2 bolesnika su podvrgnuta zamjeni biološkom protezom, a kod jednog bolesnika napravljena je rekonstrukcija zaliska.
Vrijednosti vezane uz zahvaćene zaliske, učinjene zahvate i ugrađene proteze prikazane su u tablici 4 za aortalni zalistak, tablici 5 za mitralni zalistak i tablici 6 za trikuspidalni zalistak.

Tablica 4 – Aortalni zalistak

	Rana operacija	*Kasna operacija*	*p-vrijednost*
Broj bolesnika	47 (62.7)	43 (53.8)	0.261
Učinjeni zahvat, N (%):			0.475
Rekonstrukcija	3 (6.4)	1 (2.3)	
Zamjena	44 (93.6)	42 (97.7)	
Vrsta proteze, N (%):			0.252
Biološki zalistak	22 (50.0)	27 (62.8)	
Mehanički zalistak	22 (50.0)	15 (34.9)	

Tablica 5 – Mitralni zalistak

	Rana operacija	*Kasna operacija*	*p-vrijednost*
Broj bolesnika	31 (41.3)	34 (42.5)	0.883
Učinjeni zahvat, N (%):			0.076
Rekonstrukcija	5 (13.0)	13 (38.2)	
Zamjena	26 (87.0)	21 (61.8)	
Vrsta proteze, N (%):			0.227
Biološki zalistak	10 (32.3)	7 (20.6)	
Mehanički zalistak	16 (51.6)	14 (41.2)	
Prsten	5 (16.1)	13 (38.2)	

Tablica 6 – Trikuspidalni zalistak

	Rana operacija	*Kasna operacija*	*p-vrijednost*
Broj bolesnika	21 (28.0)	32 (40.0)	0.116
Učinjeni zahvat, N (%):			0.360
Rekonstrukcija	17 (76.2)	29 (90.6)	
Zamjena	4 (23.8)	3 (9.4)	
Vrsta proteze, N (%):			0.408
Biološki zalistak	1 (4.8)	2 (6.3)	
Mehanički zaslitak	3 (14.3)	1 (3.1)	
Prsten	15 (71.4)	23 (71.9)	

U skupini bolesnika operiranih unutar perioda od 14 dana nakon postavljanja dijagnoze (rana operacija) u perioperativnom razdoblju umrlo je 4 bolesnika (5.3%). U skupini bolesnika operiranih nakon tog perioda (kasna operacija) perioperativno je umrlo 8 bolesnika (10.0%).

Prilikom usporedbe perioperativnog mortaliteta između navedene dvije skupine nije utvrđena statistički značajna razlika (p=0.277).

Tablica 7 – Mortalitet

	Rana operacija	*Kasna operacija*	*p-vrijednost*
Broj bolesnika, (N)	75	80	
Broj umrlih bolesnika, (N)	4	8	
Perioperativni mortalitet, (%)	5.3	10.0	0.277

6. RASPRAVA

U današnje vrijeme terapija akutnog IE temelji se na agresivnoj antibiotskoj terapiji te, uz prisutne indikacije, na kardiokirurškoj operaciji. Broj operacija u aktivnoj fazi bolesti (za vrijeme trajanja antibiotske terapije) u konstantnom je porastu u većini razvijenih zemalja, pod pretpostavkom da rani operativni zahvat utječe na smanjenje mortaliteta kod takvih bolesnika(31). Unatoč tome, do danas je provedena samo jedna randomizirana kontrolirana studija na tom području(32) te se smjernice za terapiju IE i dalje temelje na rezultatima velikih opservacijskih studija. Zanimljiva je i činjenica da se, usprkos konstantnom porastu broja ranih operacija, cjelokupni mortalitet od IE nije značajno promijenio unatrag 15-20 godina(33).

Postoji mnogo razloga koji zahtijevaju pažljivo postavljanje indikacije za ranu operaciju u aktivnoj fazi.

Za početak, većina bolesnika koji zahtijevaju rani operativni zahvat uglavnom ima neku od komplikacija povezanih s IE, a koje mogu utjecati na prognozu. U prethodnim studijama pokazalo se da su zatajenje srca, sistemske embolije, velike vegetacije te intrakardijalni apscesi glavni prediktori smrtnog ishoda kod bolesnika s IE(24,34,35). U našem istraživanju bolesnici rano operirane skupine češće su imali intrakardijalni apsces (33.3% naspram 25.0% u kasno operiranoj skupini), te NYHA status III i IV, međutim, neurološki deficit kao posljedica sistemske embolije češće je primijećen kod kasno operirane skupine (15.0% naspram 8.0%). Veličine vegetacija kod obje skupine su približno su jednake veličine.

Nadalje, jedan od nedostataka rane operacije je i činjenica da antibiotska terapija može značajno popraviti sveukupno stanje septičnih bolesnika te time smanjiti rizik za operaciju. Također, može smanjiti veličinu vegetacije te posljedično smanjiti rizik za sistemske embolije, uključujući CVI(36).

Unatoč tome, operacija u aktivnoj fazi bolesti ima određene prednosti. Progresija regurgitacije uzrokovane endokarditisom zaliska može dovesti do srčanog zatajenja. Ranim kirurškim zahvatom ta se mogućnost značajno smanjuje. Uklanjanje vegetacije i inficiranih područja srca također umanjuje i rizik za sistemske embolije i širenje infekcije(37).

U našoj studiji nije opažena statistički značajna razlika u perioperativnom mortalitetu između dvije uspoređene skupine. Bolesnike smo podijelili u 2 skupine. Prva skupina operirana je unutar 14 dana od postavljene dijagnoze, dok je druga skupina operirana nakon tog perioda. U prvoj skupini perioperativni mortalitet iznosio je 5.3% dok je druga skupina imala perioperativni mortalitet od 10.0% (p=0.277). Funakoshi i sur.(36) u svojoj studiji podijelili su bolesnike na jednak način te su rezultati približno jednaki rezultatima naše studije. U perioperativnom periodu mortalitet skupine operirane unutar 14 dana bio je 5% naspram 13% u drugoj skupini, međutim, ni ovdje nije opažena statistički značajna razlika (p=0.08). Unatoč tome, pronađena je statistički značajna razlika prilikom usporedbe 7-godišnjeg preživljenja koje je bilo značajno više u rano operiranoj skupini. Također, reoperacije i relapsi bolesti bili su značajno manje zastupljeni u skupini operiranoj unutar 14 dana.

Prethodno provedene studije različito definiraju vrijeme rane operacije. Thuny i sur.(23) ranu operaciju definiraju kao operativni zahvat unutar 7 dana od postavljene dijagnoze. Rezultati njihove studije pokazali su, sukladno našima, da su bolesnici svrstani u skupinu rane operacije statistički značajno mlađi. Ova studija istraživala je utjecaj rane operacije na 6-mjesečni mortalitet te se pokazalo da nema značajne razlike između skupine operirane unutar 7 dana i skupine operirane nakon tog perioda. Međutim, nakon stratifikacije bolesnika u skupine, značajno smanjenje 6-mjesečnog mortaliteta (p=0.03) vidljivo je u skupini mlađih bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem i velikim vegetacijama. Osim navedenog, rano operirana skupina češće je imala relapse bolesti ili PVE (p=0.05).

Prilikom usporedbe rano operiranih bolesnika (unutar 20 dana od postavljene dijagnoze) s isključivo konzervativno liječenim bolesnicima Bannay i sur.(38) u svojoj studiji opisali su značajno viši perioperativni mortalitet u rano operiranoj skupini (p=0.0001), međutim, ista skupina je imala značajno niži mortalitet nakon perioda od 6 mjeseci (p=0.0003). Rezultati velike meta-analitičke studije provedene od Liang i sur.(39) znatno se razlikuju od navedenih po pitanju perioperativnog mortaliteta. Bolesnici su u ovoj studiji podijeljeni u rano operiranu skupinu (rana operacija ovdje je definirana kao operativni zahvat tijekom aktivne faze bolesti, odnosno za vrijeme trajanja antibiotske terapije) te u skupinu u koju su svrstani bolesnici operirani po završetku antibiotske terapije i bolesnici liječeni isključivo konzervativno. Pokazalo se da rano operirana skupina ima značajno manji perioperativni mortalitet (p<0.001).

Također, i oni su dokazali značajno manji 6-mjesečni mortalitet u rano operiranoj skupini (p=0.001).

Kang i sur.(32) jedini su do sada proveli randomiziranu kontroliranu studiju u kojoj su istraživali utjecaj rane kirurgije na smanjenje perioperativnog mortaliteta kod infektivnog endokarditisa. Bolesnici su nasumično podijeljeni u skupinu rane operacije (unutar 48 sati) i kasne operacije (svi operirani nakon tog perioda). U svojim rezultatima dobili su značajno smanjenje perioperativnog mortaliteta u rano operiranoj skupini (p=0.03). Osim navedenog, dokazali su i značajno manju učestalost sistemskih embolija u navedenoj skupini, ne samo u perioperativnom razdoblju, već i nakon perioda praćenja od 6 mjeseci.

Posebno je zahtjevno pitanje idealnog vremena za operativni zahvat kod bolesnika s neurološkim deficitom uzrokovanim sistemskim embolijama kod IE. Neke od studija pokazale su da zbog supresije koagulacijskog sustava i hipotenzije tijekom korištenja stroja za izvantjelesni krvotok može doći do egzacerbacije simptoma neurološkog deficita. U slučaju ishemičnog moždanog udara rizik od pogoršanja simptoma u prva 3 dana iznosi 20%, od 4.-14.dana rizik je između 20-50% da bi nakon 14 dana pao ispod 10%, a nakon 4 tjedna <1%(40). Iz tog razloga Angstwurm i sur. preporučuju da se operativni zahvat u prva 72 sata napravi isključivo u skupini bolesnika s teškim zatajenjem srca. U protivnom, zahvat bi trebalo napraviti nakon 4 tjedna. Funakoshi i sur.(36) u rezultatima svoje studije navode značajno manji perioperativni mortalitet u skupini bolesnika s neurološkim deficitom koji su operirani unutar 14 dana od postavljene dijagnoze. Pogoršanje simptoma bilo je približno jednako u obje uspoređivane skupine. U našoj studiji postotak bolesnika s neurološkim deficitom operiran prije 14. dana i nakon toga bio je približno jednak.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prvo, radi se o retrospektivnom opservacijskom istraživanju te bolesnici nisu randomizirano podijeljeni u skupine što uzrokuje odstupanje zbog neodgovarajućeg odabira ispitanika. Međutim, ovo odstupanje je zbog same subjektivnosti odluke operatera gotovo nemoguće izbjeći. Nadalje, veliki broj bolesnika morali smo isključiti iz istraživanja zbog nepotpunih podataka. Većina tih bolesnika premještena je u KB Dubrava nakon inicijalnog antibiotskog liječenja u drugim ustanovama te su određene informacije bile nedostupne. Jedno od ograničenja je i činjenica da, iako smo pokušali obuhvatiti što više prediktornih varijabli, neki od pokazatelja lošeg ishoda izostavljeni su u ovoj studiji

(intravensko korištenje droga, S.aureus kao uzročnik bolesti i sl.). Također, potencijalno ograničenje predstavlja i već navedeni podatak da je veliki broj bolesnika početno liječen u drugim ustanovama i tek naknadno premješten u KB Dubrava te je moguće da je i to dovelo do odstupanja rezultata.

7. **ZAKLJUČAK**

Iako još uvijek nije utvrđeno idealno vrijeme za operativni zahvat kod infektivnog endokarditisa, sve je više istraživanja koja pokazuju povoljni utjecaj rane operacije kod ovakvih bolesnika. U našoj studiji pronašli smo određene razlike između skupina podvrgnutih ranoj i kasnoj operaciji u kategorijama dobi, bubrežne funkcije i hitnosti. Rano operirani bolesnici bili su značajno mlađi, imali su bolju bubrežnu funkciju i češće su bili operirani hitnim postupkom. Perioperativni mortalitet u rano operiranoj skupini iznosio je 5.3% naspram 10.0% kod kasno operiranih bolesnika. Iako nismo utvrdili statistički značajnu razliku, imajući na umu brojna ograničenja ovog istraživanja smatramo da je razlika klinički bitna te dobar poticaj za daljnje istraživanje u ovom smjeru. Međutim, da bi se postigao konsenzus oko optimalnog vremena za operativni zahvat kod bolesnika oboljelih od infektivnog endokarditisa potrebno je provesti velike opservacijske prospektivne studije s ciljem bolje procjene utjecaja rane operacije na ishod bolesti te definirati skupine bolesnika koje bi od takvog zahvata imale najviše koristi.

Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Igoru Rudežu, na kvalitetnim savjetima, pomoći i strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem se i prim.dr.sc. Davoru Bariću na velikoj pomoći pri prikupljanju i statističkoj obradi podataka.

Hvala mojoj obitelji na neizmjernoj podršci i vjeri u mene tijekom studija. Hvala mom dečku, Filipu, za ljubav i razumijevanje u teškim trenutcima. I na posljetku, hvala svim mojim prijateljima i kolegama na bezrezervnoj pomoći, savjetima i potpori.

Hvala vam svima.

Literatura

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. Lancet. 2016;387(10021):882–93.

2. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. Circulation. 1993 Feb;87(2 Suppl):I121-6.

3. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. N Engl J Med. 2007 Aug 2;357(5):470–6.

4. de Sa DDC, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, et al. Epidemiological Trends of Infective Endocarditis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc. 2010 May;85(5):422–6.

5. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, Newburger JW. Characteristics of Children Hospitalized With Infective Endocarditis. Circulation. 2009 Feb 17;119(6):865-70.

6. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. Arch Intern Med. 2009 Mar 9;169(5):463.

7. Alonso-Valle H, Fariñas-Álvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Martín-Durán R, Gutiérrez Díez JF, et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Apr 1;139(4):887–93.

8. Yew H Sen, Murdoch DR. Global Trends in Infective Endocarditis Epidemiology. Curr Infect Dis Rep. 2012 Aug 17;14(4):367–72.

9. Das, MD M, Badley, MD AD, Cockerill, MD FR, Steckelberg, MD JM, Wilson, MD WR. INFECTIVE ENDOCARDITIS CAUSED BY HACEK MICROORGANISMS. Annu Rev Med. 1997 Feb;48(1):25–33.

10. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, lung B, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. Clin Infect Dis . 2012 May 1;54(9):1230–9.

11. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. Heart. 2004 Jun;90(6):611–3.

12. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J . 2009 Oct 1;30(19):2369–413.

13. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. Eur Heart J. 1995 Dec;16(12):1968–74.

14. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. Infection. 2012 Oct 19;40(5):527–35.

15. San Román JA, López J, Vilacosta I, Luaces M, Sarriá C, Revilla A, et al. Prognostic Stratification of Patients with Left-Sided Endocarditis Determined at Admission. Am J Med. 2007 Apr;120(4):369.e1-369.e7.

16. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. Heart. 2005 May 1;91(5):571–5.

17. Nadji G, Rusinaru D, Rémadi J-P, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. Eur J Heart Fail. 2009 Jul;11(7):668–75.

18. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, et al. Periannular Complications in Infective Endocarditis Involving Prosthetic Aortic Valves. Am J Cardiol. 2006 Nov 1;98(9):1261–8.

19. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, et al. Periannular Complications in Infective Endocarditis Involving Native Aortic Valves. Am J Cardiol. 2006 Nov 1;98(9):1254–60.

20. Bashore TM, Cabell C, Fowler, Jr V. Update on Infective Endocarditis. Curr Probl Cardiol. 2006 Apr;31(4):274–352.

21. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. Eur Heart J. 2005 Feb 1;26(3):288–97.

22. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2002 May 1;39(9):1489–95.

23. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: A propensity analysis. Eur Heart J. 2011;32(16):2027–33.

24. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, et al. Risk of Embolism and Death in Infective Endocarditis: Prognostic Value of Echocardiography: A Prospective Multicenter Study. Circulation. 2005 Jun 27;112(1):69–75.

25. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, et al. Valve repair in acute endocarditis. Ann Thorac Surg. 1990 May;49(5):706-11-3.

26. Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of Valve Surgery on 6-Month Mortality in Adults With Complicated ,. 2011;290(24):3207–14.

27. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early Surgery in Patients with Infective Endocarditis: A Propensity Score Analysis. Clin Infect Dis. 2007;44(3):364–72.

28. Ali M, Iung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: Eight-year results. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 Oct;128(4):529-34.

29. Musci M, Weng Y, Hübler M, Amiri A, Pasic M, Kosky S, et al. Homograft aortic root replacement in native or prosthetic active infective endocarditis: Twenty-year single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Mar;139(3):665–73.

30. Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer M-J. Cardiac operative risk

evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? Neth Heart J. 2012 Dec;20(12):494–8

31. Slater MS, Komanapalli CB, Tripathy U, Ravichandran PS, Ungerleider RM. Treatment of Endocarditis: A Decade of Experience. Ann Thorac Surg. 2007 Jun;83(6):2074–80.

32. Yun S, Song J. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. 2012;

33. Cabell CH, Abrutyn E. Progress toward a global understanding of infective endocarditis. Early lessons from the International Collaboration on Endocarditis investigation. Infect Dis Clin North Am. 2002 Jun;16(2):255–72, vii.

34. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, Kuniholm EF, Fowler VG, Engemann J, et al. Early Predictors of In-Hospital Death in Infective Endocarditis. Circulation. 2004 Mar 22;109(14):1745–9.

35. Schulz R, Werner GS, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewskif W, et al. Clinical outcome and echocardiographic findings of native and prosthetic valve endocarditis in the 1990s. Eur Heart J. 1996;17:281–8.

36. Funakoshi S, Kaji S, Yamamuro A, Tani T, Kinoshita M, Okada Y, et al. Impact of early surgery in the active phase on long-term outcomes in left-sided native valve infective endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142(4):836–842.e1.

37. Kim D-H, Kang D-H, Lee M-Z, Yun S-C, Kim Y-J, Song J-M, et al. Impact of Early Surgery on Embolic Events in Patients With Infective Endocarditis. Circulation. 2010 Sep 14;122 (11 Suppl):S17-22.

38. Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia JF, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short-and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: Do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? Eur Heart J. 2011;32(16):2003–15.

39. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: A meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;22(3):336–45.

40. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. J Neurol. 2004 Oct;251(10):1220–6.

Životopis

OSOBNE INFORMACIJE

Šestan Gloria

Obala kralja Petra Krešimira IV 17, 53291 Novalja (Hrvatska)

gloria.sestan@gmail.com

RADNO ISKUSTVO

01/09/2017–01/10/2017

Klinička praksa

Baylor St. Luke's Medical Center/Texas Heart Institute
1101 Bates Street, TX 77030 Houston (Sjedinjene Američke Države)

Cardiovascular Surgery

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

07/2012–danas

Doktor medicine

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb (Hrvatska)

2008–2012

Maturantica gimnazije

Prva sušačka hrvatska gimnazija, Rijeka (Hrvatska)

2007–2011

Glazbenik instrumentalist (glasovir)

Srednja glazbena škola Ivana Matetića Ronjgova, Rijeka (Hrvatska)

OSOBNE VJEŠTINE

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C1	C1	C1	C1	C1
talijanski	B1	B1	B1	B1	B1
španjolski	A2	A2	A2	A2	A2

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik
Zajednički europski referentni okvir za jezike

DODATNE INFORMACIJE

Priznanja i nagrade: Dobitnica Dekanove nagrade za postignut uspjeh u ak.godini 2016./17.