

Utjecaj oralnih patogena na unutarbolnički mortalitet bolesnika operiranih zbog infektivnoga endokarditisa

Šribar, Andrej

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:116695>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Andrej Šribar

**Utjecaj oralnih patogena na unutarbolnički
mortalitet bolesnika operiranih zbog
infektivnoga endokarditisa**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2018.



Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Andrej Šribar

**Utjecaj oralnih patogena na unutarbolnički
mortalitet bolesnika operiranih zbog
infektivnoga endokarditisa**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Ino Husedžinović, dr. med.

Zagreb, 2018.



University of Zagreb
School of Dental Medicine

Andrej Šribar

**Effect of oral pathogens on intrahospital
mortality in patients surgically treated for
infective endocarditis**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: prof. Ino Husedžinović, M.D., Ph.D.

Zagreb, 2018.

Informacije o mentoru

Prof. dr. sc. Ino Husedžinović rođen je u Sarajevu 1951. godine. Diplomirao je 1974. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Godine 1990. obranio je temu magistarskog rada iz područja kliničke farmakologije *Utjecaj sastava otopine za kardioplegiju na pojavu postoperativne aritmije srca nakon primjene izvantjelesnog krvotoka*. Za znanstvenog asistenta na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu izabran je 1992. Doktorsku disertaciju *Postkardiotomijski sindrom niskog minutnog volumena srca – hemodinamska evaluacija optimalne inotropne potpore* obranio je 1995. i stekao akademski stupanj doktora znanosti iz područja medicine. Od 1990. voditelj je Odjela za intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika na Zavodu za anesteziologiju i intenzivno liječenje Kirurške klinike Medicinskog fakulteta KBC-a Rebro Zagreb. Godine 1995. prelazi u KB Dubrava gdje s kirurzima pokreće program kardijalne kirurgije i postaje voditelj Odjela za kardijalnu anesteziju i intenzivno liječenje KB-a Dubrava. Iduće godine, 1996., izabran je za višeg asistenta za kolegij “Anesteziologija s reanimatologijom” na Katedri za oralnu kirurgiju i anesteziologiju s reanimatologijom Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a 1997. izabran je u znanstveno-nastavno zvanje docenta za predmet “Anesteziologija s reanimatologijom” na istom fakultetu. Pročelnik Zavoda za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KB-a Dubrava postaje 2000., a iste godine izabran je za profesora na Katedri za oralnu kirurgiju i anesteziologiju s reanimatologijom Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te je voditelj kolegija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine na studiju Dentalne medicine. Uži specijalist iz intenzivne medicine postaje 2001.

Autor je višestruko citiranih radova iz područja intenzivne medicine i anesteziologije te je jedan od urednika sveučilišnih udžbenika *Intenzivna medicina* i *Klinička anesteziologija*. Predsjednik je Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu i predstavnik Republike Hrvatske u Europskom društvu za intenzivnu medicinu (European Society for Intensive Care Medicine).

Ako sam i vidio dalje od drugih, to je zato što sam stajao na ramenima divova.

Isaac Newton, 15. veljače 1676.

Zahvale

Želim zahvaliti svojem mentoru prof. dr. sc. Ini Husedžinoviću koji me svojim iskustvom anesteziologa i intenzivista naučio stvarima koje ne pišu nigdje u knjigama, svojim analitičkim razmišljanjem naučio razmišljati kao znanstvenik, a prije svega svojim povjerenjem naučio da vjerujem u sebe.

Aleksandri, mojoj najvećoj ljubavi koja mi je oslonac u životu i roditeljima koji su me podigli i omogućili školovanje.

Želim zahvaliti i svim svojim kolegama i sestrama Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KB Dubrava, kolegama sa Zavoda za kardijalnu kirurgiju KB Dubrava i kolegama sa Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti *dr. Fran Mihaljević* na nesebičnoj pomoći u izradi ove disertacije.

I za kraj... želim zahvaliti i gospođi Sandri Milanović koja je uvijek rješavala probleme koje sam si u svojoj brzopletosti sam navalio na vrat.

Istraživanje potrebno za pisanje ovog rada provedeno je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Kliničkoj bolnici Dubrava pod mentorstvom prof.dr.sc. Ine Husedžinovića

Lektorica za hrvatski jezik: Tatjana Vukadinović, prof. kroatistike i hungarologije

Lektorica za engleski jezik: Branka Rajković, prof. anglistike

Sažetak

Infektivni endokarditis (IE) upalna je bolest srčanih zalistaka ili septalnih defekata. Pojavnost IE-a je oko 5 slučajeva na 100 000 ljudi, a stopa smrtnosti iznosi oko 20%. Najčešće je uzrokovan bakterijama ili gljivama. Od bakterija najčešće su izolirani stafilocoki ili streptokoki. Liječi se konzervativno ili kirurški. Do IE-a koji je uzrokovan oralnim patogenima obično dolazi zbog translokacije bakterije iz usne šupljine u krvotok kao posljedice oštećenja parodontalne barijere u sklopu bolesti parodonta ili nakon provedenih dentalnih zahvata. Bolesti parodonta povezane su sa sustavnim upalnim odgovorom koji dovodi do povećanog afiniteta za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a dokazano je da kod kardijalnih bolesnika dentalni zahvati u prijeoperacijskom razdoblju dovode do povećanja morbiditeta i mortaliteta u perioperacijskom razdoblju. Svrha ovog istraživanja je dokazati postoji li povezanost između IE-a koji je uzrokovan oralnim patogenima s unutarbolničkim mortalitetom kod bolesnika operiranih zbog IE-a. U istraživanje je uvršteno 65 bolesnika operiranih zbog IE-a u kliničkoj ustanovi u razdoblju od 3 godine. Bolesnici su podijeljeni u skupinu bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima i u skupinu u kojoj je uzrokovan ostalim patogenima. Uspoređivani su stopa smrtnosti, trajanje mehaničke ventilacije, razlika u prijeoperacijskom SOFA zbroju, trajanje boravka u JIM-u, razlika u bilanci tekućine tijekom boravka u JIM-u te razlika u dinamici promjene Carricova indeksa tijekom prva 24 h boravka u JIM-u između skupina. 25 bolesnika (38%) imalo je IE uzrokovan oralnim patogenima. Nije dokazana statistički značajna razlika u stopi smrtnosti između skupina, ali je dokazana statistički značajno niža vrijednost SOFA zbroja (4 vs 7,5, $p < 0,001$), kraće trajanje mehaničke ventilacije (16 h vs 18,5 h, $p=0,028$), kraći boravak u JIM-u (44 h vs 67,5 h, $p=0,02$), prisutan anamnestički dodatak o provedenom dentalnom zahvatu unutar 60 dana prije operacije (32% vs 10%, $p=0,026$) te nalaz pozitivnog brisa zubnog plaka (64% vs 5%, $p < 0,001$) kod bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima. Nije dokazana statistički značajna razlika u stopi korištenja bubrežnog nadomjesnog liječenja, kao niti u dinamici promjena Carricova indeksa tijekom prva 24 h nakon operacije.

Ključne riječi: infektivni endokarditis, intenzivna medicina, oralni patogeni, kardijalna kirurgija, bolesti parodonta, antimikrobna profilaksa

Summary

Introduction:

Infective endocarditis (IE) is an inflammatory disease of cardiac valves or septal defects caused by bacteria or fungi. Incidence of IE is around 3 - 7 per 100 000 cases with in-hospital mortality ranging between 13% and 25%. Although transient bacteraemia is common, IE is not that common because intact endothelium is usually resistant to formation of microbial colonies. That is the reason why IE is mostly present on left-sided valves (mitral and aortic) which are exposed to increased stress caused by higher blood pressures in systemic circulation. Clinical features of IE are persistent fever, malaise, skin lesions, hemodynamic instability and dyspnea. Modified Duke criteria are the golden standard for diagnosis of IE. Two major (echocardiographic manifestation and positive blood cultures), 1 major and 3 minor or 5 minor (pre-existing cardiac conditions, fever, vascular phenomena, immunological phenomena and positive blood cultures) criteria need to be present to confirm the diagnosis of IE. IE can be caused by bacteria originating from oral cavity, mostly streptococci, but most often it is caused by staphylococci. Oral pathogens as causes of IE are usually present in the bloodstream after invasive dental procedures, but their release can also be triggered by routine dental activities such as using dental floss, especially in patients with poor levels of dental hygiene. Poor levels of dental hygiene have been linked with higher incidence of periodontal disease which can lead to higher affinity to development of atherosclerotic disease, as well as increased mortality and rate of complications after cardiac surgery.

Aims:

Aim of this prospective observational study is to assess whether oral pathogens as cause of IE in patients surgically treated for IE are linked to increase in in-hospital mortality rate compared to patients who had IE caused by pathogens which are not of oral origin. Length of stay in the intensive care unit (ICU), duration of mechanical ventilation, rate of ICU re-admissions and surgical revisions were assessed, as well as differences of cumulative fluid balance, need for renal replacement therapy and PaO₂/FiO₂ indices measured at ICU admission, 3, 6, 12 and 24 hours post admission were compared between groups. Quantitative values were also compared between survivors and non-survivors. Primary hypothesis of this research is that patients who were surgically treated for IE caused by oral pathogens will have higher in-hospital mortality rate compared to patients who had IE caused by other pathogens.

Patients and methods:

Following the approval of institutional ethics board, 65 patients surgically treated for native valve IE were included in this research. Patients who have had valvular surgery earlier in their lifetime, as well as patients with acute pneumonia or chronic lung disease were excluded. Demographical data, aerobic and anaerobic blood culture results, microbiology analysis of excised valve, laboratory data and clinical parameters needed to assess preoperative SOFA score and other measured variables were analysed from medical documentation. Dental plaque was sampled at ICU admission and microbiologically analysed where applicable. PaO₂/FiO₂ ratios at 0, 3, 6, 12 and 24h after ICU admission were calculated using blood gas analysis values sampled from radial or femoral artery. Dental procedure anamnestic data was collected from medical documentation and from patients or their families. All patient related data was coded to preserve patient anonymity. After data collection, statistical analysis using StatsDirect (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK) v3.0.187 and jamovi v0.8.1.11. (www.jamovi.org) software was performed to compare measured data between groups.

Results:

25 patients had IE caused by oral pathogens and 40 patients had IE caused by other pathogens. Primary hypothesis that in-hospital mortality will be higher in patients surgically treated for IE caused by oral pathogens was disproven. There was no statistically significant difference between groups. There was also no statistically significant difference between groups regarding valve involvement (aortic, mitral or tricuspid). However, patients who had IE caused by oral pathogens had significantly higher incidence of positive plaque swab cultures (64% vs 5%, p<0,001) and dental procedures 60 days preceding surgery (32% vs 10%, p=0,026). These patients also had lower SOFA scores (4 vs 7,5, p < 0,001) before surgery, as well as shorter length of ICU stay (44 h vs 67,5h, p=0,02) and shorter duration of mechanical ventilation(16h vs 18,5h, p=0,028). There was no statistically significant difference in rates of reintubation and ICU readmission between groups. There was also no difference in dynamics of changes in PaO₂/FiO₂ ratio at 0, 3, 6, 12 and 24 hours after ICU admission between groups.

Survivors had statistically significant lower SOFA scores preoperatively, shorter duration of ICU stay, as well as higher PaO₂/FiO₂ ratio at 24h post ICU admission. Lower SOFA scores had predictive values for length of ICU stay and duration of mechanical ventilation.

Conclusion:

Although the primary hypothesis of this research was disproved, results such as incidence of IE which occurred in patients who had dental procedures performed 60 days before surgery show that IE prophylaxis for dental procedures is still not adequately enforced. Due to the fact that patients who were included in this research had native valve IE, and as such were not the population which is routinely prophylactically treated with antimicrobial drugs, further prospective multicentre trials are needed to determine the optimal prophylactic treatment for this preventable disease. Also, these results show that the course of disease is not as severe in patients who had IE caused by oral pathogens, and that lower preoperative SOFA scores are a good prognostic factor for length of ICU stay and duration of mechanical ventilation.

Key words:

infective endocarditis, intensive care medicine, oral pathogens, cardiac surgery, periodontal disease, antimicrobial prophylaxis

Popis kratica

- AHA American Heart Association
- ARDS akutni respiratorni distress sindrom
- APACHE acute physiology and chronic health evaluation
- CASUS cardiac surgery score
- ESC European Society of Cardiologists
- EUROScore European system for cardiac operative risk evaluation
- EVLW ekstravaskularna plućna voda (engl. *extravascular lung water*)
- G- Gram negativni
- G+ Gram pozitivni
- IE infektivni endokarditis
- IL interleukin
- LTA lipoteikoična kiselina
- MHC kompleks tkivne kompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex*)
- MIK minimalna inhibitorna koncentracija
- MSCRAMM microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules
- NBTE nebakterijski trombotski endokarditis
- NICE National Institute for Health and Clinical Excellence
- PCR lančana reakcija polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*)
- PEEP pozitivan tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end expiratory pressure*)
- SIRS sindrom sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*)
- SOFA procjena organskog oštećenja povezanog sa sepsom (engl. *sepsis related organ failure assessment*)
- SVT središnji venski tlak
- TEE transezofagusna ehokardiografija
- TTE transtorakalna ehokardiografija
- TNF α faktor nekroze tumora alfa

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Infektivni endokarditis i povijest istraživanja infektivnog endokarditisa	2
1.2. Patogeneza, patologija i klinička slika infektivnog endokarditisa	3
1.3. Dijagnoza infektivnog endokarditisa	10
1.4. Liječenje infektivnog endokarditisa	12
1.4.1. Konzervativno liječenje.....	12
1.4.2. Kirurško liječenje	12
1.5. Sustavni upalni odgovor u bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa	13
1.5.1. Izvantjelesni krvotok i utjecaj na sustavni upalni odgovor	13
1.5.2. Bolesti parodonta, njihov učinak na sustavni upalni odgovor i kardiovaskularni sustav	16
1.5.3. Akutna ozljeda pluća izazvana sustavnim upalnim odgovorom	17
1.6. Infektivni endokarditis nakon dentalnih zahvata i uloga antibiotske profilakse	18
2. Cilj i hipoteze istraživanja	20
2.1. Primarni cilj istraživanja	21
2.2. Sekundarni ciljevi istraživanja	21
2.3. Hipoteza istraživanja	21
3. Ispitanici, materijali i metode istraživanja	22
3.1. Ispitanici i plan istraživanja.....	23
3.2. Materijali i metode istraživanja	23
3.3. Statističke metode	25
4. Rezultati	27
5. Rasprava	54
6. Zaključak.....	70
7. Popis literature.....	72
8. Popis slika i tablica.....	81
9. Životopis.....	87

1. Uvod

1.1. Infektivni endokarditis i povijest istraživanja infektivnog endokarditisa

Infektivni endokarditis (IE) definiran je kao upala endokardijalne površine srca. Najčešće zahvaća srčane zalistke ili septalne defekte. Relativno je rijetke pojavnosti, u rasponu 3-7 slučajeva u 100 000 ljudi. Karakterizira ga relativno visoka smrtnost te je od bolesti infektivne etiologije 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 od 9% do 20%³.

Prvi put je opisan još u 16. stoljeću, no tek se krajem 19. i početkom 20. stoljeća ova bolest sistematski istražuje. Jean Francois Fernel (1497.-1558.) prvi je sustavno opisao kliničke promjene koje se manifestiraju u bolesnika koji boluju od IE-a⁴. Tijekom 17. stoljeća francuski liječnik Lazare Riviere opisao je tvorbe veličine lješnjaka koje su zatvarale izlazni trakt lijeve klijetke u bolesnika s kliničkom slikom srčanih aritmija, dispneje i edema pluća. Početkom 19. stoljeća Jean Nicolas Corvisart počeo je koristiti pojam vegetacija za izrasline na srčanim zaliscima koje su izgledom podsjećale na cvjetaču, a nađene su na obdukciji bolesnika umrlih od sifilisa. U drugoj polovici 19. stoljeća liječnici Jean-Martin Charcot (1825.-1893.) i Alfred Vulpian (1826.-1887.) shvatili su da su vrućica i tresavica klinička značajka tifusnog endokarditisa, nastale kao posljedica otpuštanja otrova iz bolesnog endokarda⁵. Otprilike u isto vrijeme kad su Charcot i Vulpian došli do svojeg zaključka, Emmanuel Winge opisao je «parazitske mikroorganizme» na aortnom zalistku mjesec dana nakon pojave gnojnih tvorbi na površini kože. Ideju transporta uzročnika od žarišta upale krvotokom postulirao je Edwin Klebs (1834.-1913.) proučavanjem 27 zalistaka s vegetacijama tijekom obdukcija. Međutim, pitanje da li je prisustvo mikroorganizama uzrok ili posljedica vegetacija na zaliscima još uvijek je ostalo bez odgovora. Koncept oštećenja zalistka kao predisponirajućeg čimbenika za razvoj bolesti bio je karika koja je nedostajala u patogenezi infektivnog endokarditisa. Ottomar Rosenbach (1851.-1907.) i Karl Koester (1843.-1904.) prvi su postavili hipotezu o oštećenju zalistka kao faktoru nastanka IE-a, a njihovu hipotezu potvrdio je kasnije WK Wyssokowitsch (1854.-1912.) izazivajući IE aortnog zalistka zečevima, injicirajući mikroorganizme, a prethodno, ulaskom kroz karotidnu arteriju ledirao je listiće aortnog zalistka. Rezultati koje je dobio potvrdili su povećani afinitet oštećenog zalistka za razvoj infektivnog endokarditisa, kao i kolonizaciju zalistka cirkulirajućim bakterijama⁵.

Mnogi će se složiti da je William Bart Osler (1849.-1919.) najvažnija osoba u povijesti istraživanja IE-a⁴. Dokazao je da naslage trombocita i fibrina nataložene na oštećenom endokardu predstavljaju jezgru vegetacije, te da je praćen ekstrakardijalnim komplikacijama uzrokovanim migracijom elemenata prisutnih na endokardu, a koje se manifestiraju kao

petehije, retinalna krvarenja, hematurija, splenomegalija, udaljeni apscesi te embolije. Jedna od manifestacija bolesti, čvorići koji se pojavljuju dominantno na dlanovima i stopalima dobila je ime po Osleru⁶. Dugo vremena infektivni endokarditis zvali smo Oslerova bolest⁴.

Ponukan Oslerovim otkrićima, Thomas Jeeves Horder (1871.-1955.) objavio je početkom 20. stoljeća seriju od 150 slučajeva infektivnog endokarditisa⁴, s prikazom patoloških lezija. Isto tako, analizirajući rezultate obdukcija, istaknuo je važnost postojećeg oštećenja zalistka, probavne cijevi (uključujući i usnu šupljinu) kao mjesta ulaska patogenih mikroorganizama, prisustvo mikotičnih aneurizmi i splenomegalije te streptokoke kao potvrđene uzročnike u 60% obdukcija. Prema svojim opažanjima, klasificirao je infektivni endokarditis u 5 kategorija: latentni, fulminatni, kronični, akutni i subakutni⁴.

1.2. Patogeneza, patologija i klinička slika infektivnog endokarditisa

Sterilne trombotske vegetacije smatramo ključnim oštećenjima u podlozi razvoja infektivnog endokarditisa, s obzirom na to da služe kao podloga za adheziju bakterija na endokardijalnu površinu. Ozljeda i erozija površine endotela najvjerojatniji je čimbenik koji dovodi do odlaganja trombocita.

Rijetkost endokarditisa, usprkos relativno čestoj tranzitornoj bakteriemiji, pokazatelj je da je neoštećen endotel otporan na kolonizaciju mikroorganizmima^{1,7}.

Hemodinamsko i mehaničko opterećenje koje dovode do ozljede endokardijalne površine igraju važnu ulogu u nastanku inicijalnih lezija i lokalizacije infekcije⁷. Predilekcijsko mjesto razvoja infektivnog endokarditisa na zalistcima je linija koaptacije listića zalistka, gdje su listići najviše izloženi mehaničkom pritisku. Upravo zbog povećanih tlakova kao uzroka takvog pritiska, pojavnost infektivnog endokarditisa veća je na zalistcima lijeve strane srca, kao i na promijenjenim zalistcima gdje turbulentan protok krvi preko zalistka može oštetiti površinu endokarda te omogućiti prijanjanje trombocita.

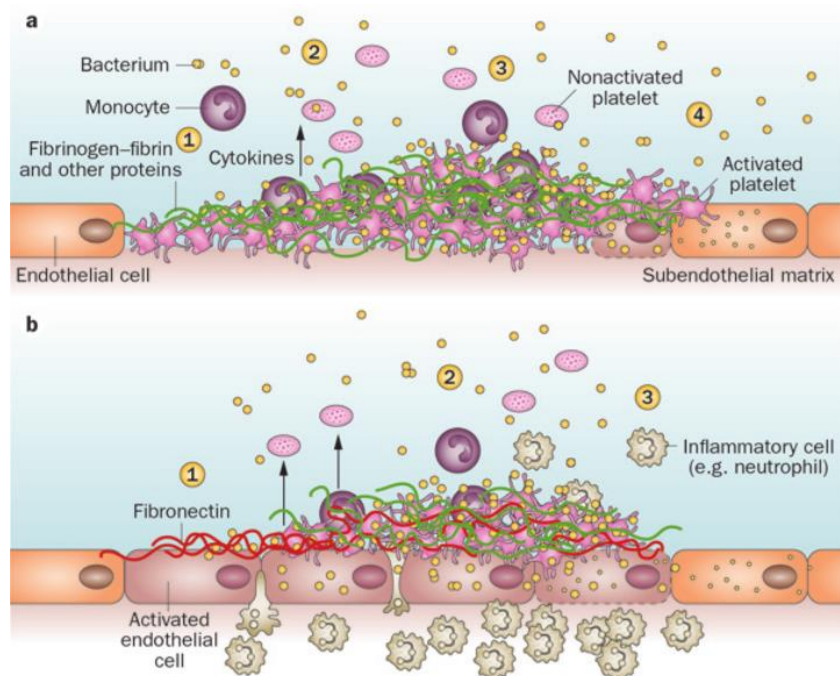
Ulazak mikroorganizama u krvotok, uzrokovan lokaliziranim infekcijama ili traumom, konačno dovodi do napredovanja od neinfektivnog (trombotskog) prema infektivnom endokarditisu. Oštećenje sluznice, pogotovo u probavnom (usna šupljina i sluznica crijeva) i mokraćnom sustavu (stijenka mokraćovoda i mokraćnog mjehura) povezani su s povećanim rizikom za nastanak bakteriemije⁷.

Sam kontakt bakterija s površinom zalistka ne znači nužno i razvoj IE-a. Tijekom razvoja endokarditisa dolazi do sazrijevanja bakterijskih naslaga na endotelnoj površini. Patogena poveznica je spontano odlaganje kompleksa trombocita i fibrina na oštećeni ili upaljeni zalistak na kojem se stvara nebakterijski trombotski endokarditis (NBTE), koji služi kao idealno

hranilište za cirkulirajuće mikroorganizme. Dob, hiperkoagulabilna stanja, maligne bolesti, uremija i prisustvo intravaskularnih katetera predisponirajući su čimbenik za nastanak NBTE-a⁸.

Prianjajuća sklonost određenih mikroorganizama neinfektivnim trombotskim naslagama ima važnu ulogu u patogenezi endokarditisa, a fibronektin (glikoprotein stanične membrane prisutan u sisavaca), lamin i von Willebrandov faktor identificirani su kao važni čimbenici u tom procesu^{7,9,10}. Među mikroorganizmima, Gram-pozitivni (G+) mikroorganizmi imaju zbog različitih molekularnih mehanizama značajno veći afinitet od Gram-negativnih (G-) za prianjanje na površinu zalistka. Npr. za dekstrane koje proizvode *Streptococcus viridans* koki dokazano je da promoviraju prianjanje bakterija za srčane zalistke¹¹, a fibronektin vezujući proteini A i B značajno promoviraju prianjanje stafilokoka na površinu endokarda¹². Od svih mikroorganizama, upravo je uloga *Staphylococcus aureus* u patogenezi endokarditisa najviše istraživana, te su najdetaljnije opisani molekularni mehanizmi u tranziciji od NBTE-a do IE-a. Uz prethodno navedene, dvije su vrlo važne skupine molekula koje sudjeluju u patogenezi IE-a. Jedna su molekule koje su kovalentno vezane za peptidoglikane bakterijskog staničnog zida (engl. *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* - MSCRAMM) a drugu predstavljaju molekule koje se po izlučivanju u vanstanični prostor ponovno vežu za bakterijski stanični zid (engl. *secretable expanded repertoire adhesive molecules* – SERAM). Obje vrste molekula sudjeluju u kolonizaciji i patogenezi IE-a, to čine različitim mehanizmima – MSCRAMM molekule važne su za brzu agregaciju trombocita, dok su SERAM molekule važne za aktivaciju endotela te aktivaciju trombocita i finalno formiranje ugruška^{8,13,14}.

Upravo zbog navedenih razloga G+ mikroorganizmi značajno su češći uzročnici infektivnog endokarditisa. Oni čine do 80% uzročnika, dok su G- uzročnici prisutni u oko 10% slučajeva, dominantno uzročnici HACEK grupe - bakterije iz rodova *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (prije vođeni pod imenom *Actinobacillus*), *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*)¹⁵. Od G+ bakterija najčešći uzročnici IE-a dolaze iz roda *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Enterococcus*¹⁶, ali moguće su i infekcije drugim, rjeđim uzročnicima.



Slika 1 - Patogeneza infektivnog endokarditisa. a) kolonizacija zalistka kao posljedica oštećenja površine. b) kolonizacija kao posljedica upalnog procesa endotela – preuzeto iz: 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.

Patologija IE-a može biti lokalna, kad zahvaća samo zalistak i priležeće strukture uz zalistak, ili udaljena, kao posljedica odvajanja septičnih vegetacija koje nakon diseminacije krvotokom uzrokuju embolizaciju, udaljene infekcije (kao npr. apscese u mozgu ili slezeni) te bakteremiju⁷.

Opći simptomi infektivnog endokarditisa su, neovisno o zahvaćenom zalistku, nespecifični infektivni simptomi: vrućica, gubitak teka, bolovi u mišićima, gubitak na tjelesnoj težini te mučnine.

Osim općih infektivnih simptoma, u kliničkoj slici pojavljuju se specifični simptomi ovisni o zahvaćenom zalistku. Razlika u kliničkoj slici prije svega je posljedica hemodinamskih poremećaja te abnormalnih tlakova u određenim dijelovima vaskularnog bazena.

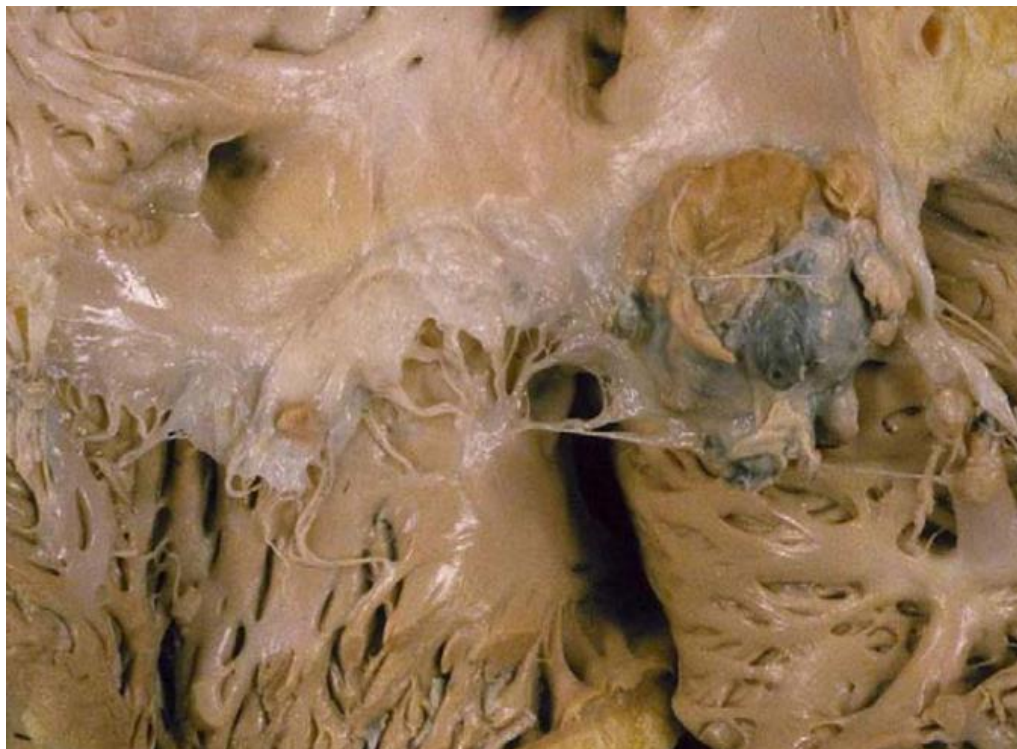
Lokalno se IE manifestira kao vegetacije na zalistku koje mogu zahvaćati i priležeće strukture, npr. u IE mitralnog zalistka mogu biti zahvaćeni vezivni tračci (lat. *chordae tendineae*) čija ruptura dovodi do klinički značajnog prolapsa mitralnog zalistka i time uzrokovane insuficijencije mitralnog zalistka. Insuficijencija mitralnog zalistka dovodi do retrogradnog povećanja tlaka u plućnim venama, te shodno tome povećanog tlaka u plućnim kapilarama što

dovodi do transudacije. Ona rezultira kliničkom slikom plućnog edema koja može varirati – od blage zaduhe do kardiogenog šoka¹⁷.



Slika 2 - Endokarditis mitralnog zalistka - preuzeto iz: Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 256–63.

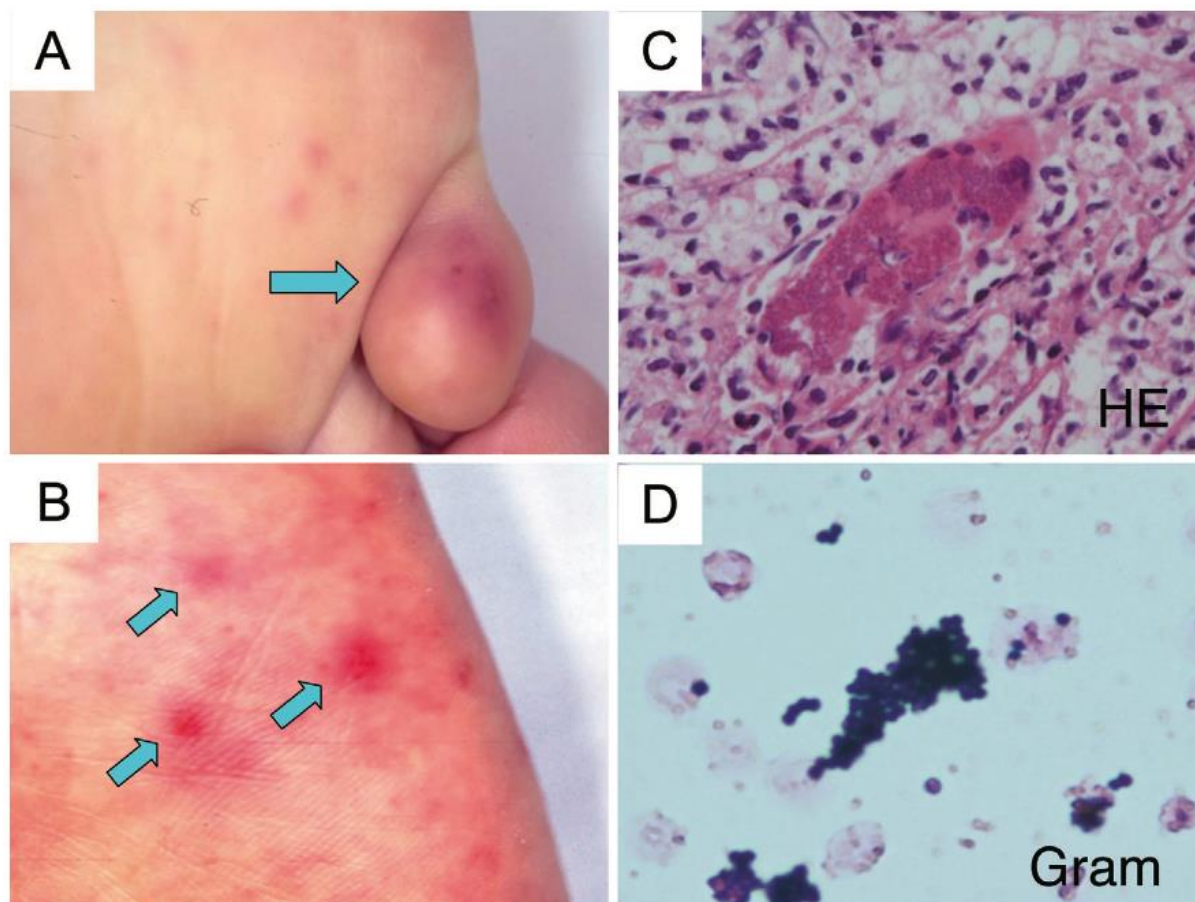
U endokarditisu trikuspidnog zalistka povećanje središnjeg venskog tlaka (SVT) dovodi do preneseno povećanog tlaka u jetrenim venama. To posljedično dovodi do jetrenog zastoja koji dovodi prvo do hepato- i splenomegalije, a kasnije i do smanjenog metaboličko-sintetskog kapaciteta jetre koji se može manifestirati kao klinički značajna hipoalbuminemija (s prisutnim perifernim edemima i ascitesom), hepatička encefalopatija i poremećaj zgrušavanja krvi¹⁸. Navedeno predstavlja krajnji klinički događaj koji se u bolesnika s IE-om najčešće ne manifestira jer će prije razvoja takve kliničke slike endokarditis već biti prepoznat i liječen.



Slika 3 - Endokarditis trikuspidnog zalistka u intravenskog ovisnika - preuzeto iz: Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 256–63.

Udaljene manifestacije IE-a prezentiraju se ovisno o zahvaćenosti zalistaka. Endokarditis zalistaka desne strane srca (trikuspidnog i plućnog) može se manifestirati i kao pneumonija, apscesi pluća ili plućna embolija. Endokarditis lijevostranih zalistaka (mitralnog i aortalnog) može se prezentirati na više različitih načina – mikotična aneurizma, embolijski infarkt, apsces (npr. apsces slezene ili mozga), pijelo- i glomerulonefritis a mogu dovesti i do multiorganskog zatajenja izazvanog embolijskim infarktima organa¹⁹.

Dvije karakteristične udaljene kožne manifestacije IE-a su Janeway lezije. Dobile su ime po američkom liječniku Edwardu Janewayu (1841.-1911.) te predstavljaju mikroapscese u dermisu koji su nastali kao posljedica hematogenog rasapa septičkih embolusa. Klinički se prezentiraju kao ravne, bezbolne ekhimotične promjene na dlanovima i stopalima^{20,21}. Druga karakteristična, prethodno spominjana lezija je Oslerov čvorić kod kojeg dolazi do odlaganja imunih kompleksa te je za razliku od Janeway lezija bolan i zadebljane kože^{20–22}.



Slika 4 - Prikaz Oslerovog čvorića (A) i Janeway lezije (B) uz prateće mikroskopske preparate. HE – hemalaun-eozin bojanje (C), bojanje po Gramu (D). Preuzeto iz: Matsui Y, Okada N, Nishizawa M i sur. An Osler's Node and a Janeway Lesion. Intern Med 2009; 48: 1487–8.

U značajnog broja bolesnika, perzistirajuća bakteriemija u IE-u dovodi do disreguliranog imunološkog odgovora koji se manifestira kliničkom slikom sepse. U patogenezi sepse nalazi se aktivacija neutrofila i makrofaga, odgađanje apoptoze neutrofila te sinteza raznih proupalnih i protuupalnih medijatora koji progresivno mogu dovesti do septičkog šoka i multiorganskog zatajenja. Od proupalnih citokina valja izdvojiti interleukine (IL) 1,6 i 18 te faktor nekroze tumora alfa ($\text{TNF}\alpha$), a od protuupalnih IL-10^{23,24}. S obzirom na to da je sepsa stanje koje zahvaća sve organske sustave, u procjeni težine organskog oštećenja u septičnih bolesnika koristi se, prema *Sepsis 3* konsenzusu, SOFA (sepsis-related organ failure assessment) zbroj²⁵. Iako postoje i drugi sustavi bodovanja kritično oboljelih bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivne medicine, kao npr APACHE (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* – procjena akutnog i kroničnog zdravstvenog stanja) i SAPS (engl. *Simplified Acute Physiology Score* – pojednostavljeni zbroj akutnog zdravstvenog statusa), prednost SOFA

zbroja je jednostavnija primjena, kao i procjena kardiovaskularnog sustava korištenjem varijabli vezanih za primijenjeno liječenje, umjesto apsolutnih varijabli (vrijednosti krvnog tlaka)²⁶.

Tablica 1 - Komponente za izračun SOFA zbroja

Organski sustav – parametar/mjerna jedinica	Broj bodova				
	0	1	2	3	4
Respiracijski - PaO ₂ / FiO ₂ / mmHg	≥400	<400	<300	<200	<100
Kardiovaskularni – MAP / mmHg ili doze vazoaktivnih lijekova potrebnih za održavanje MAP-a	≥70	<70	Dopamin <5 Dobutamin – bilo koja doza	Dopamin 5-15 Adrenalin ≤0.1 Noradrenalin ≤0.1	Dopamin >15 Adrenalin >0.1 Noradrenalin >0.1
Koagulacijski – broj trombocita / x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Neurološki - GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Jetra – bilirubin / μmol/L	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Bubrezi – kreatinin / μmol/L	<110	110-170	171-299	300-440	>440

Progresija sepse u septički šok dodatno je opterećenje za miokard zahvaćen endokarditisom. Za septički šok karakteristična je vazodilatacija i ekstravazacija tekućine uzrokovana povećanom kapilarnom propusnošću. Da bi u novonastalim uvjetima sa sniženim sistemskim vaskularnim otporom srednji arterijski tlak bio održan, srce mora ostvariti dvostruko do trostruko veći minutni volumen (10-12 L/min) u odnosu na normalno stanje. Međutim, u septičnih bolesnika prisutna je septička kardiomiopatija koja je posljedica sepsom izazvane depresije miokarda (u podlozi koje se nalazi izravan učinak TNF α i IL-1 β na kontraktilnu sposobnost miofibrila), kao i inkompetencija valvularnog aparata srca. To onemogućuje porast minutnog volumena srca dovoljan da kompenzira vazodilatacijom uzrokovan pad arterijskog tlaka. Stoga je u bolesnika s IE-om razvoj sepse i septičnog šoka povezan s četverostrukim povećanjem smrtnosti^{8,27,28}, koja se u bolesnika s lijevostranim endokarditisom može popesti čak do 72%⁸.

1.3. Dijagnoza infektivnog endokarditisa

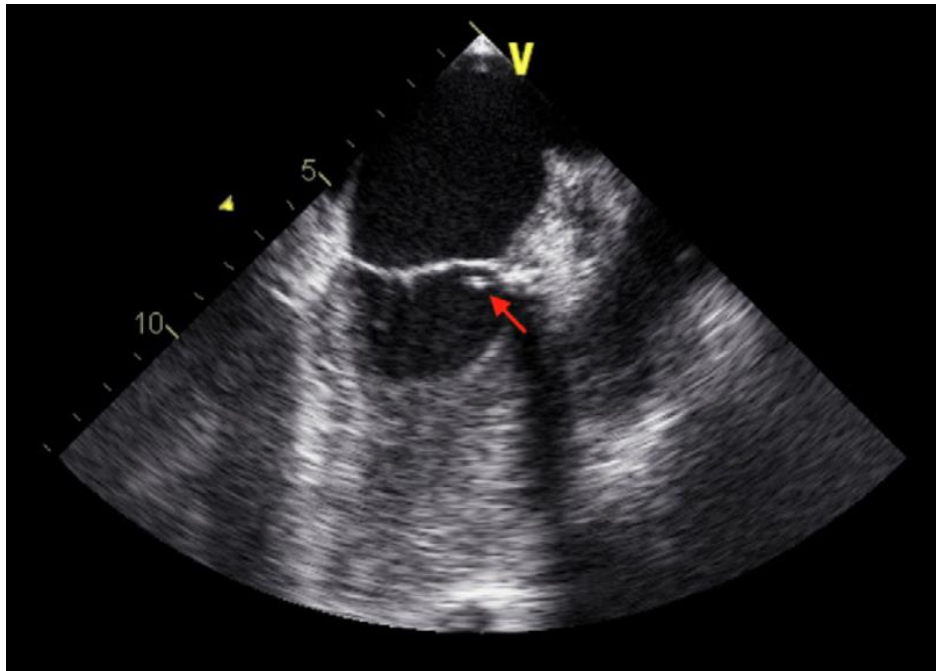
Iako u kliničkoj prezentaciji infektivnog endokarditisa postoje patognomonični simptomi, zbog značajne varijabilnosti pojavila se potreba za definiranjem strategije dijagnostike te kriterija koji će biti dovoljno osjetljivi i specifični. Godine 1994. skupina liječnika s medicinskog fakulteta sveučilišta Duke predložila je dijagnostičku shemu koja je dijelila bolesnike sa sumnjom na IE u 3 skupine prema vjerojatnosti IE-a – definitivni, vjerojatni i bolesnici kojima je IE odbačen kao dijagnoza^{1,29}.

U dijagnozi IE-a prema Duke kriterijima svoju ulogu imaju klinički status bolesnika, ehokardiografski nalaz te rezultati analize mikrobioloških i patohistoloških uzoraka. Navedene varijable dijele se u skupine: veliki i mali kriteriji.

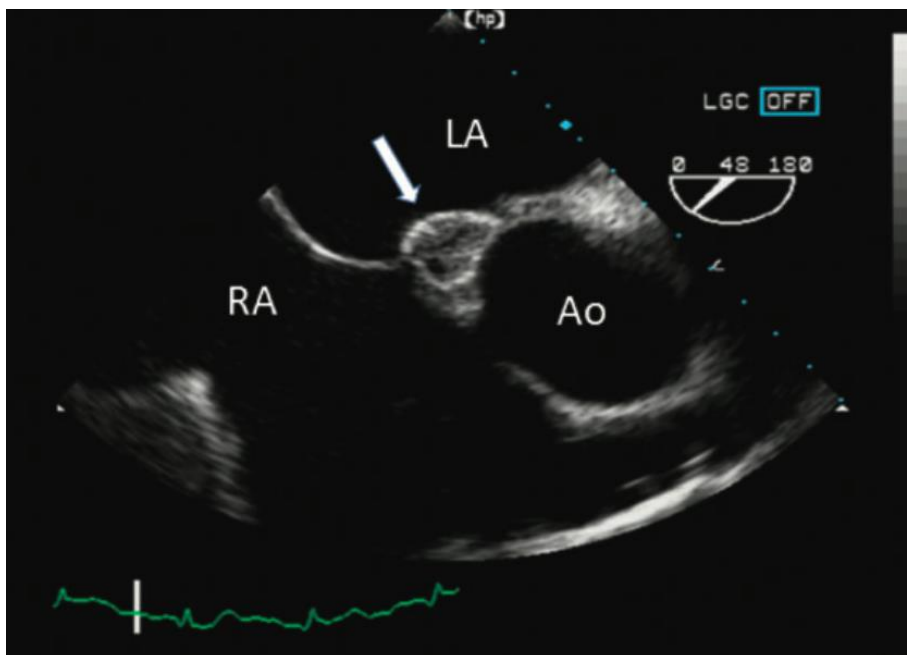
Tablica 2 - Veliki i mali Duke klinički dijagnostički kriteriji za IE

Veliki kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> • Prisustvo za IE tipičnih mikroorganizama u dvije odvojene hemokulture: <i>Streptococcus viridans</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK bakterije ili enterokoki – uz dokazan izostanak drugog infektivnog žarišta.
<ul style="list-style-type: none"> • Pozitivna hemokultura na <i>Coxiella burnetii</i> ili IgG titar > 1:800
<ul style="list-style-type: none"> • Dokaz zahvaćenosti endokarda
<ul style="list-style-type: none"> • Ehokardiografski dokazan IE - TEE za umjetne valvule i kod paravalvularnog apscesa, TTE u ostalim slučajevima – definira se kao vidljiva plutajuća tvorba na zalistku uz koju je regurgitacijski mlaz, apsces, parcijalna dehiscenca umjetnog zalistka ili novonastali regurgitacijski mlaz
Mali kriteriji
<ul style="list-style-type: none"> • Postojeća srčana bolest (valvularna ili septalni defekt), intravensko konzumiranje droga
<ul style="list-style-type: none"> • Vrućica iznad 38 °C
<ul style="list-style-type: none"> • Vaskularne manifestacije – arterijske embolije, Janeway lezije, mikotične aneurizme, intrakranijsko krvarenje, konjuktivalno krvarenje
<ul style="list-style-type: none"> • Imunološke manifestacije – glomerulonefritis, Oslerovi čvorići, Rothove točke i reuma faktor
<ul style="list-style-type: none"> • Mikrobiološki: pozitivne hemokulture, ali bez zadovoljenih uvjeta potrebnih da se radi o velikom kriteriju ili serološki dokaz aktivne infekcije organizmom koji izaziva IE

Bolesnici koji imaju zadovoljena 2 kriterija, 1 veliki i 3 mala ili 5 malih kriterija ubrajaju se u skupinu koja sigurno boluje od IE. Ukoliko su zadovoljeni 1 veliki i 1 mali ili 3 mala kriterija, ubrajaju se u skupinu koja vjerojatno boluje od IE-a (te je potrebna daljnja dijagnostika da bi se potvrdila bolest). Ukoliko je dokazana dijagnoza koja bi objasnila kliničke znakove (npr. pozitivne hemokulture s dokazanim drugim sjelom infekcije) ili razrješenje simptoma unutar 4 dana od početka antibiotske terapije, IE se odbacuje kao moguća dijagnoza^{19,29}.



Slika 5 - Ehokardiografski (transezofagealna ehokardiografija - TEE) prikaz vegetacije na prednjem listiću mitralnog zalistka - preuzeto iz: Carvalho MS, Trabulo M, Ribeiros R i sur. A case of native valve infective endocarditis in an immunocompromised patient. Rev Port Cardiol. 2012 Jan; 31(1): 35



Slika 6 - TEE prikaz paravalvularnog apscesa - preuzeto iz Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. J Intensive Care Med. 2016; 31(3): 151-63.

1.4. Liječenje infektivnog endokarditisa

1.4.1. Konzervativno liječenje

Primarna metoda liječenja IE-a je ciljana intravenska antimikrobna terapija primjenjivana do potpunog izlječenja potvrđenog mikrobiološki i biokemijski, s potpunom eradikacijom uzročnika s vegetacija.

Jedinstvene karakteristike različitih uzročnika i drugih karakteristika vegetacije kao što su gustoća uzročnika na vegetaciji, spor metabolizam mikroorganizama i spor rast mikroorganizama u biofilmu predstavljaju dodatan problem u liječenju IE-a^{1,30}. Trajanje i doza antibiotske terapije trebaju biti prilagođeni vrsti uzročnika, kliničkoj slici bolesnika, mjestu infekcije, a u obzir je potrebno uzeti i inokulacijski efekt koji se odnosi na smanjenu aktivnost određenih skupina antibiotika (kao što su betalaktamski antibiotici i glikopeptidi) u kolonijama sa značajno većim koncentracijama bakterija u odnosu na standardne kolonije na kojima se testiraju antibiotici. Zbog toga je doza antibiotika potrebna da se ostvari minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) značajno veća u odnosu na standardno izmjeren MIK koji bi bio adekvatan za liječenje neke druge infekcije izazvane istom bakterijom^{1,31}.

1.4.2. Kirurško liječenje

Trenutno prevladavajući stav u novijoj literaturi je da je kirurški zahvat na zahvaćenom zalistku preduvjet za optimalno liječenje u bolesnika s kompliciranim oblicima IE-a. Prema provedenim međunarodnim multicentričnim istraživanjima, oko 50% bolesnika s IE-om bude kirurški liječeno tijekom aktivne faze bolesti^{1,19,32}.

Rano kirurško liječenje preporuča se u bolesnika s vegetacijama većim od 1 cm, ponavljanim udaljenim manifestacijama, perzistirajućom bakteriemijom, simptomima srčanog zatajenja, paravalvularnim apscesom ili penetrirajućim lezijama¹.

Najčešći kirurški postupak u liječenju IE-a je zamjena zalistka zahvaćenog endokarditisom, uz anuloplastiku susjednih zalistaka, plastike apscesne šupljine perikardijalnom zakrpom ili zatvaranja septalnih defekata. Sam operacijski zahvat odvija se u općoj endotrahealnoj anesteziji uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Bolesnici nakon operacije budu primljeni u jedinicu intenzivne medicine gdje se nastavlja njihovo liječenje.

1.5. Sustavni upalni odgovor u bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa

U bolesnika operiranih zbog IE-a postoje dva neovisna mehanizma nastanka sindroma sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome* – SIRS). SIRS kao posljedica reakcije imunološkog sustava na bakteriemiju (koja je obavezno prisutna da bi se potvrdila dijagnoza IE-a) prisutan je već prijeoperacijski. Izvantjelesni krvotok koji se primjenjuje tijekom operacije dovodi do izlaganja krvi sintetskom materijalu što posljedično dovodi do SIRS-a čiji je sustavni učinak vidljiv tijekom i nakon primijenjenog izvantjelesnog krvotoka.

1.5.1. Izvantjelesni krvotok i utjecaj na sustavni upalni odgovor

S obzirom na činjenicu da je kod operacija na otvorenom srcu nužno zaustaviti srce da bi se zahvat mogao izvršiti, potrebno je osigurati alternativan način da se ostvari adekvatna perfuzija ostalih organa.

Sredinom 20. stoljeća razvoj kardijalne kirurgije uvjetovao je razvoj aparata za izvantjelesni krvotok koji bi omogućio izvođenje operacijskih zahvata na zaustavljenom srcu. Dotada su se mogle izvršavati samo operacije koje su izvođene bez izvantjelesnog krvotoka: zatvaranje otvorenog arterijskog voda (Botalli), popravak koarktacije aorte, premoštenje po Blalock Taussigu, mitralna komisurotomija te zatvaranje atrijskih septalnih defekata korištenjem tzv. Gross lijevka. John Gibbon je 6. svibnja 1953. prvi put uspješno izveo operaciju na otvorenom srcu (zatvaranje atrijskog septalnog defekta) korištenjem izvantjelesnog krvotoka čime je otvoren put za izvođenje zahtjevnijih operacija u dječjoj i odrasloj kardijalnoj kirurgiji³³.

Aparat za izvantjelesni krvotok (ponekad nazvan i *aparat srce-pluća*) ima dvostruku funkciju – generiranje adekvatnog minutnog volumena u arterijskoj cirkulaciji čime oponaša funkciju srca te oksigenaciju venske krvi čime oponaša funkciju pluća.

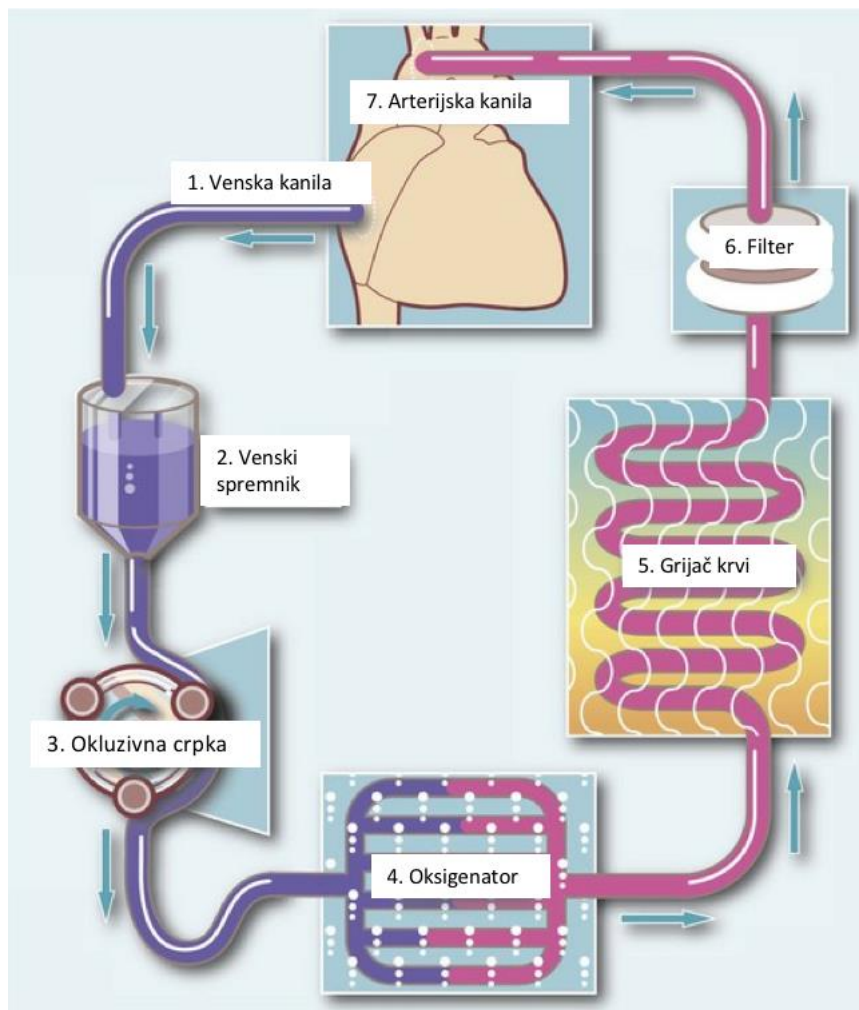
Prije samog korištenja sustava za izvantjelesni krvotok potrebna je (kirurška) kanilacija bolesnika i prethodna priprema sustava (engl. *priming*), tj. ispunjenje sustava hepariniziranom kristaloidnom ili koloidnom otopinom (češće) ili ponekad krvlju (rjeđe korišteno u odraslih bolesnika) s ciljem sprečavanja nastanka zračne embolije nakon započinjanja izvantjelesnog krvotoka.

Venska krv drenira se iz bolesnika putem kanile (1) postavljene u desnu pretklijetku (ili dvije kanile postavljene u gornju i donju šuplju venu) prema venskom spremniku (2) aparata. Krv iz venskog spremnika prolazi prvo kroz okluzivnu crpku (s rotirajućim valjcima, engl. *roller pump*, 3) koja generira protok od minimalno 2,4 L/min/m² tjelesne površine), a nakon nje kroz membranski oksigenator (4, nekad su se koristili i oksigenatori gdje se krv oksigenirala putem

mjhurića ispunjenih kisikom, no ta metoda napuštena je zbog povećane incidencije embolije i poslijeoperacijskih krvarenja), grijač (5) i arterijski filter (6). Oksigenirana krv vraća se putem arterijske kanile (7) u aortu (ili ponekad drugu magistralnu arteriju – npr. femoralnu ili aksilarnu) te se na taj način osigurava adekvatna perfuzija organa. U venski spremnik dolazi još i krv koja se drenira posebnom, tanjom kanilom iz lijeve klijetke (tzv. *vent*) čime se želi izbjeći pretjerana distenzija klijetke (koja se usprkos drenaži venske krvi puni krvlju koja se vraća u lijevo srce zbog nutritivne plućne cirkulacije putem bronhalnih arterija), te krv koja je aspirirana iz operacijskog polja.

Nakon uspješno iniciranog izvantjelesnog krvotoka, srce se zaustavlja pomoću fibrilatora i kardioplegijskih otopina bogatih kalijem, a mogu biti kristaloidne ili krvne. Kardioplegijske otopine mogu se davati antegradno (miokard se perfundira putem koronarnih arterija) ili retrogradno (miokard se perfundira putem koronarnog sinusa).

Da se izbjegne stvaranje ugrušaka unutar kanila ili samog aparata za izvantjelesni krvotok i posljedična embolizacija koja može nositi po život ugrožavajuće posljedice, prije započinjanja izvantjelesnog krvotoka provodi se sustavna heparinizacija. Koristi se heparin, dan intravenski u dozi 300 i.j. po kilogramu tjelesne težine, s ciljem ostvarivanja aktiviranog vremena zgrušavanja > 450 s. Po završetku izvantjelesnog krvotoka i uspješnoj ponovnoj uspostavi vlastitog krvotoka, vrši se reverzija heparina protaminom intravenski, u dozi 1mg / 100 i.j. ukupno administriranog heparina (heparina koji je dan bolesniku te heparina iz pripreme aparata za izvantjelesni krvotok), s ciljem ostvarivanja aktiviranog vremena zgrušavanja < 150 s.



Slika 7 - Schematski prikaz aparata za izvantjelesni krvotok. Preuzeto i prilagođeno s internet lokacije: <http://clinicalgate.com/cardiac-surgery-2/>

Upalni odgovor kao reakcija organizma na izvantjelesni krvotok i ishemiju srca tijekom razdoblja kardioplegije uvjetovan je s više različitih mehanizama. U literaturi su opisani trauma tkiva, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, kontaktna reakcija i aktivacija komplementa. Kontaktna reakcija specifična je za izvantjelesni krvotok (u odnosu na ostale mehanizme koji su u određenoj mjeri prisutni kao posljedica svih kirurških postupaka). Glavni uzrok kontaktne reakcije je izlaganje sintetskom materijalu od kojeg se sastoje komponente uređaja za vantjelesni krvotok, kao i samim kanilama i cijevima. Nakon početne faze taloženja bjelancevina na površini, aktivira se faktor XII (Hagemanov faktor). Posljedica aktivacije faktora XII su zgrušavanje, fibrinoliza i aktivacija kalikreina i komplementa. Svi navedeni procesi dovode do aktivacije trombocita i leukocita (prije svega neutrofila i monocita) što dovodi do daljnje sinteze proupalnih citokina i SIRS-a^{34,35}.

Interakcija aktiviranih neutrofila i endotelne površine, nakon početne adhezije (u kojoj sudjeluju integrini s površine neutrofila), dovodi do prodora neutrofila u tkiva tijekom čega je narušen integritet endotelne stijenke. Posljedično tomu povećana je kapilarna propusnost koja dovodi do gubitka intravaskularnog volumena, edema i smanjene perfuzije tkiva, te daljnja sinteza i lučenje proupalnih citokina što rezultira oštećenjem organa u sklopu SIRS-a³⁵.

1.5.2. Bolesti parodonta, njihov učinak na sustavni upalni odgovor i kardiovaskularni sustav

Bolesti parodonta primarno uzrokovane bakterijama, karakterizirane su upalom, oštećenjem parodontalnih ligamenata i povećanom sklonosti gubitka zubiju, a zahvaćaju velik broj odraslih osoba. Nekoliko opsežnih opservacijskih epidemioloških studija došlo je do zaključka da je u bolesnika s parodontitisom povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Koristeći podatke skupljene tijekom 15 godina, na uzorku od 9760 ispitanika, DeStefano i suradnici došli su do zaključka da je u bolesnika s manifestnim parodontitisom kao i sa znakovima slabe dentalne higijene (mjereno količinom kamenca, mrlja i ostataka hrane na zubima) rizik za razvoj koronarne bolesti značajno veći (do 25%) u odnosu na bolesnike bez parodontitisa. Slične rezultate dobili su uspoređujući ukupnu stopu smrtnosti između te dvije skupine bolesnika³⁶. Navedeno istraživanje našlo je povezanost između slabe dentalne higijene, koronarne bolesti i smrtnosti, međutim razlog toj povezanosti tada nije pronađen. Prema istraživanju Vračić i sur. recesija gingive i dubina sondiranja prilikom dentalnih zahvata povezani su s angiografski i klinički verificiranim razvojem koronarne bolesti³⁷. Wu i suradnici su na uzorku od 10146 bolesnika³⁸ našli statistički značajnu poveznicu između parodontitisa i povišenih serumskih razina C reaktivnog proteina i fibrinogena u odnosu na bolesnike bez parodontitisa. U podlozi se nalazi izlaganje bakterijama iz usne šupljine i njihovim toksinima (endotoksinu kod G- bakterija, te egzotoksinu koji može potjecati i od G+ i od G- bakterija) kao posljedica gubitka integriteta epitela u parodontalnom džepu. Povišene razine serumskog fibrinogena ubrzavaju formiranje aterosklerotskih plakova, stimuliraju proliferaciju mišićne stijenke žila te aktiviraju leukocite. Isto tako kao dio koagulacijske kaskade (faktor I) pospješuje prijanjanje i agregaciju trombocita^{38,39}.

U bolesnika oboljelih od IE-a koji je uzrokovan patogenima oralnog podrijetla, najčešći uzrok bakteriemije koja je dovela do razvoja IE-a upravo je translokacija bakterija iz parodonta u sistemsku cirkulaciju te su upalne promjene uzrokovane time moguć neovisan faktor smrtnosti u bolesnika operiranih zbog IE-a.

1.5.3. Akutna ozljeda pluća izazvana sustavnim upalnim odgovorom

Respiratorna disfunkcija u kardiokirurških bolesnika učestao je klinički problem te se susreće u 25% operiranih bolesnika⁴⁰. Manifestira se različitom težinom kliničke slike, od blage dispneje do sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) kod kojega smrtnost doseže do 50%⁴¹. Patogeneza ozljede pluća multifaktorijelna je. Dominantan faktor u nastanku ozljede pluća je sustavni upalni odgovor, posredovan djelovanjem proupalnih citokina: TNF α , IL-1, IL-2, IL-6 i komponentama sustava komplementa. Povećava se ekspresija površinskih adhezivnih molekula CD18 i CD11b prisutnih na stijenci neutrofila te se na taj način promovira njihova adhezija na specifična vezna mjesta (npr. ICAM-1) na površini plućnog endotela. Aktivirani neutrofilni otpuštaju enzime elastaze i kolagenaze te slobodne radikale koji dovode do oštećenja plućnog parenhima i povećane plućne kapilarne permeabilnosti što dovodi do alveolarnog kolapsa i intersticijskog edema.

Osim upalnog odgovora, akutnoj ozljedi pluća doprinosi i kompromitiran plućni protok krvi, koji je tijekom vantjelesnog krvotoka prisutan samo kroz bronhalne arterije te je smanjen u odnosu na fiziološko stanje i dovodi do ishemije pluća⁴².

Izvantjelesni krvotok uzrokuje i smanjenje statičke i dinamičke plućne popustljivosti (engl. *compliance*) i porast plućnog vaskularnog otpora te unutarplućnog udjela mimotoka (engl. *shunt*, u svakodnevnom kliničkom govoru koristi se izraz *frakcija shunta*), a patohistološki vidljiv je nalaz alveolarnog edema s ekstravazacijom neutrofila.

Ukoliko izvantjelesni krvotok nije korišten, upalni odgovor je ublažen te bi se mogla očekivati bolja plućna funkcija u tih bolesnika, pogotovo s obzirom na niže razine neutrofilnih elastaza i lipidnih hipoperoksida kao markera oksidativnog stresa te sniženih razlika proupalnih citokina⁴³. Usprkos navedenom, prilikom usporedbe bolesnika kojima je operirano aortokoronarno premoštenje uz korištenje izvantjelesnog krvotoka s onima kojima je operirano na kucajućem srcu, nije dokazana razlika u razinama alveolo-arterijske razlike parcijalnog tlaka kisika i udjelu plućnog mimotoka⁴⁴.

Sam utjecaj nepulzatilnog protoka krvi kakav se manifestira tijekom izvantjelesnog krvotoka, a dokazan je nepovoljan učinak na funkciju drugih organa (npr. bubrega), nije se pokazao kao čimbenik koji utječe na plućnu funkciju (mjerenu plinskim analizama krvi, alveolo-arterijskom razlikom i vremenom do ekstubacije) bolesnika operiranih uz korištenje izvantjelesnog krvotoka⁴⁵.

S obzirom na sve navedeno, u bolesnika s infektivnim endokarditisom, a pogotovo kod bolesnika kojima je endokarditis uzrokovan patogenima podrijetlom iz usne šupljine, očekuje se da će poslijeoperacijska plućna funkcija (primarno alveolarni kapacitet za transport kisika)

biti oslabljena u odnosu na druge bolesnike, prije svega kao posljedica dvojnog upalnog mehanizma koji doprinosi oštećenju plućne funkcije.

1.6. Infektivni endokarditis nakon dentalnih zahvata i uloga antibiotske profilakse

Narušeni kontinuitet sluzničke barijere nakon kojeg dolazi do bakteriemije učestao je prilikom invazivnijih dentalnih zahvata, te je s obzirom na prethodno navedene patogenetske mehanizme nastanka infektivnog endokarditisa logičan klinički potez uvođenje profilaktičke primjene antimikrobnih lijekova u bolesnika s predisponirajućim faktorima rizika.

Prve smjernice Američkog udruženja za bolesti srca (American heart association – AHA) namijenjene prevenciji IE-a objavljene su 1955., te su nakon toga 9 puta revidirane, a najnovija verzija izdana je 2007. Tijekom tog razdoblja mijenjali su se dentalni zahvati ili srčane bolesti kod kojih je potrebna antibiotska profilaksa te antibiotik, doza i trajanje primjene. Usporedbe radi, u počecima se antibiotska terapija provodila 5 dana, davala parenteralno i započinjala 2 dana prije samog zahvata, dok je danas prihvaćen standard jednokratne doze prije zahvata⁴⁶. Zanimljivo je da je režim parenteralnog davanja antibiotika prije dentalnih zahvata potrajao sve do druge polovice 80-ih godina 20. stoljeća, što je imalo značajan utjecaj na provođenje dentalnih zahvata u ustanovama polikliničkog tipa.

Krajem 20. stoljeća, suočeni sa sve većom pojavnosti mikroorganizama otpornih na više različitih antibiotika, te nekontroliranom primjenom antibiotika kao jednim od čimbenika nastanka takvih sojeva, stručna društva u Europi i Sjedinjenim Državama značajno su ograničila uporabu antibiotika u profilaksi IE-a. Razlog tomu je upitna učinkovitost profilakse, pogotovo u svjetlu novijih istraživanja prema kojima je bakteriemija relativno učestala i prilikom uobičajenih dentalnih aktivnosti kao što su četkanje zuba i korištenje zubnog konca (do 68%) ili tuševa za zube (do 50%), što je manje, ali ne značajno, u odnosu na parodontalne zahvate (do 90%) ili ekstrakciju zuba (do 85%)^{46,47}.

U ovom trenutku postoji značajna divergencija između smjernica za profilaksu IE-a koje su objavili AHA⁴⁸, Europsko udruženje kardiologa (European society of cardiologists – ESC)⁴⁹, francuska društva za kardiologiju i infektivne bolesti⁵⁰ te NICE (National institute for health and clinical excellence) u Ujedinjenom Kraljevstvu⁵¹.

Tablica 3 - prikaz smjernica za profilaksu infektivnog endokarditisa različitih društava

Organizacija/društvo	Preporučena profilaksa	Srčane bolesti/stanja
Američko udruženje za bolesti srca	Amoksicilin 2 g per os 30-60 minuta prije zahvata	<ul style="list-style-type: none"> • Umjetni srčani zalistak ili sintetski materijal korišten za zatvaranje septalnih defekata • Prethodni IE • Kongenitalne srčane greške <ul style="list-style-type: none"> ○ Nepopravljene cijanotične srčane greške, uključujući palijacijski mimotok (<i>shunt</i>) ○ Popravljene srčane greške unutar 6 mjeseci nakon zahvata ○ Djelomično popravljene srčane greške ukoliko postoji rezidualni sintetski materijal • Bolesnici s transplantiranim srcem
Europsko društvo kardiologa	Amoksicilin ili ampicilin 2 g per os ili intravenski 30-60 minuta prije zahvata	<ul style="list-style-type: none"> • Umjetni zalistak ili sintetski materijal korišten za popravak zalistka • Prethodni IE • Kongenitalne srčane greške i stanja nakon popravka cijanotičkih srčanih grešaka, ukoliko je napravljen potpun popravak, profilaksa je potrebna unutar prvih 6 mjeseci
Francuska društva	Amoksicilin 3 g per os unutar 60 minuta prije zahvata	<ul style="list-style-type: none"> • Umjetni zalistak • Neoperirane cijanotične srčane greške • Kongenitalne srčane greške s napravljenim plućno sistemskim mimotokom (<i>shuntom</i>) • Prethodni IE
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ništa	Ništa

2. Cilj i hipoteze istraživanja

2.1. Primarni cilj istraživanja

Primarni cilj istraživanja je ustvrditi postoji li povezanost između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima i stope unutarbolničke smrtnosti u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine.

2.2. Sekundarni ciljevi istraživanja

Sekundarni ciljevi su usporedba trajanja boravka u kirurškom JIM-u navedenih skupina bolesnika, vremena od prijema u JIM do ekstubacije te usporedba poslijeoperacijskih parametara respiratorne funkcije.

2.3. Hipoteza istraživanja

Hipoteza istraživanja je da će bolesnici koji su operirani zbog endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima imati povećanu stopu unutarbolničke smrtnosti u odnosu na skupinu bolesnika kojima endokarditis nije uzrokovan oralnim patogenima.

3. Ispitanici, materijali i metode istraživanja

3.1. Ispitanici i plan istraživanja

Istraživanje je provedeno kao prospektivna opservacijska studija.

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

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine – bolesnici kojima je endokarditis uzrokovan mikroorganizmima podrijetlom iz usne šupljine (*Streptococcus spp*, *Fusobacter spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Bacteroides spp*, bakterije grupe HACEK - *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella spp*, te *Candida albicans* s prethodnom oralnom kandidijazom), te u drugu skupinu bolesnika kod kojih je endokarditis uzrokovan ostalim bakterijama.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s prijašnjim zamjenama ili plastikama zalistaka, 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.

3.2. Materijali i metode istraživanja

Anestezija je vođena kombinacijom intravenskih i inhalacijskih anestetika. Indukcija u anesteziju vršena je midazolamom (Dormicum, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Njemačka) 0.1-0.15 mg/kg intravenski, fentanylom (Fentanyl, GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., San Polo di Torrile, Parma, Italija) 3-5 µg/kg intravenski i rokuronijem (Esmeron, N.V. Organon, AB Oss, Nizozemska) 0.1 mg/kg intravenski. Održavana je sevofluranom (Sevorane, AbbVie S.r.L., Campoverde di Aprilia, Italija) s prilagodbom ekspiratorne koncentracije ovisno o vrijednostima MAC (engl. *minimal alveolar concentration* – minimalna alveolarna koncentracija) s ciljem ostvarivanja MAC-a 1-1.2 te fentanylom intravenski 1-2 µg/kg/h. Prije izvantjelesnog krvotoka provedena je heparinizacija sa 300 i.j. heparina (Heparin Belupo, Belupo, Koprivnica, Hrvatska), a nakon izvantjelesnog krvotoka reverzija protamin hidrokloridom (Protamin Ipex, MEDA Pharmaceuticals, Wangen Brüttiselen, Švicarska) u odnosu 1,5 mg protamina na 100 i.j. heparina.

Mikrobiološka identifikacija uzročnika vršena je u dvije faze. Prva faza bila je prijeoperacijska, kada je venepunkcijom na četiri različita mjesta, u razmaku od sat vremena uzorkovana krv za hemokulture. Uzorci krvi pohranjeni su u BD BACTEC (Beckton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey, SAD) bočicama za aerobne i anaerobne uzročnike te su inkubirani 5 dana na 37 °C.

Druga faza mikrobiološke identifikacije vršena je analizom izrezanog tkiva zahvaćenog endokarditisom. Tkivo je intraoperacijski neposredno nakon ekscizije pohranjeno u sterilni spremnik te upućeno u mikrobiološki laboratorij gdje je usitnjeno i nasađeno na hranjivu podlogu.

Sami uzročnici identificirani su nakon porasta na podlozi metodom lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction* - PCR) koristeći MicroSEQ sustav (ThermoFisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA).

Po prijemu iz operacijske sale u jedinicu intenzivne medicine bolesnicima je uzet bris zubnog plaka korištenjem sterilnog štapića za uzorkovanje kojime je uzet bris s vrata dostupnih zuba. Ukoliko je bolesnik bez zuba, uziman je bris gingive. Nakon uzorkovanja bris je upućen na mikrobiološku obradu.

Iz medicinske dokumentacije zabilježeni su demografski podatci o ispitaniku (dob i spol), anamnestički podatci o dentalnom zahvatu unutar 60 dana prije pojave IE-a, vrsta operacije, stopa unutarbolničke smrtnosti, vrijeme do ekstubacije, postavke respiratora tijekom trajanja mehaničke ventilacije, vrijeme boravka u jedinici intenzivne medicine, bilanca unosa i gubitaka tekućine i podatci o provedenom bubrežnom nadomjesnom liječenju.

Bubrežno nadomjesno liječenje provedeno je kada je zadovoljen F (engl. *failure* – zatajenje) kriterij prema RIFLE klasifikaciji akutne bubrežne ozljede u trajanju od 24 h.

Za usporedbu respiratorne funkcije u poslijeoperacijskom razdoblju korištene su vrijednosti Carricova indeksa (u literaturi se koristi i izraz Horovitz koeficijent, a radi se o PaO₂/FiO₂ omjeru) neposredno po prijemu bolesnika iz operacijske sale u jedinicu intenzivne medicine, te 3, 6, 12 i 24 h nakon prijema. Vrijednosti PaO₂ dobivene su plinskom analizom arterijske krvi. SOFA zbroj izračunat je prema laboratorijskim i kliničkim parametrima izmjerenim u trenutku prijema bolesnika u operacijsku dvoranu.

Arterijska krv uzorkovana je iz arterijske kanile (Arrow Teleflex, Wayne, Pennsylvania SAD), postavljene u radijalnu ili femoralnu arteriju.

Vrijednosti parcijalnog tlaka kisika korištene za izračun Carricova indeksa izražene su u imperijalnim jedinicama (mmHg) umjesto SI jedinica (kPa) jer se radi o trenutno prihvaćenom standardu u znanstvenoj literaturi.

S obzirom na pojavnost endokarditisa te ukupan broj bolesnika operiranih zbog IE-a, u istraživanje su uključeni i prethodno operirani bolesnici kojima su dostupni svi potrebni podatci nužni za provođenje istraživanja.

3.3. Statističke metode

Podatci su prikazani tablično i grafički.

Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i interkvartilne raspone u slučajevima neparametrijske raspodjele. Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su χ^2 testom, osim u slučajevima kada je bilo manje od 7 ispitanika po ćeliji i gdje se koristio Fisherov egzaktni test.

Analizom varijance za ponavljana mjerenja, s *between-within* interakcijama između pojedinih mjerenja i ispitivanih skupina analizirale su se predviđene vrijednosti poslijeoperacijskih parametara respiratorne funkcije, odnosno Carricova indeksa (*LS estimated means*) za sva vremena mjerenja s obzirom na razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine. Dodatna post-hoc analiza provedena je s Bonferronijevom korekcijom. Analizom varijance za ponavljana mjerenja analizirane su i promjene Carricova indeksa obzirom na razlike između preživjelih i umrlih bolesnika, te razlike između bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila viša ili niža od medijana.

Povezanost kumulativne bilance tekućine s poslijeoperacijskim parametrima respiratorne funkcije testirana je Spearmanovim ρ testom. Vrijednost SOFA zbroja neposredno prije operacije i Carricova indeksa pri prijemu u JIM kao prediktivnih čimbenika za trajanje mehaničke ventilacije procijenjena je metodom linearne regresije.

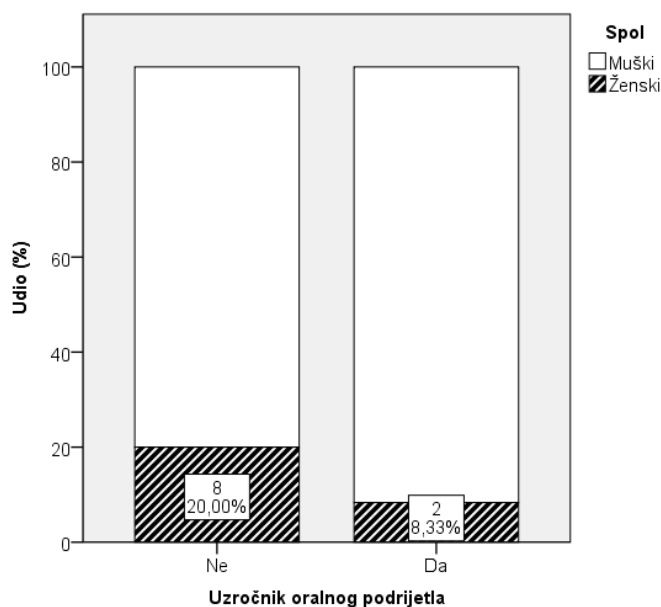
Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška StatsDirect (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK) verzija 3.0.187 i jamovi (dostupno na web mjestu www.jamovi.org) verzija 0.8.1.14.

4. Rezultati

Tablica 4 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na spol bolesnika

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Spol	Muški	N	32	22	54
		%	80,0%	91,7%	84,4%
	Ženski	N	8	2	10
		%	20,0%	8,3%	15,6%
Ukupno		N	40	24	64
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	1,54	1	0,213	0,297
Ukupno ispitanika	64			



Slika 8 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na spol bolesnika

Tablica 4 i Slika 8 prikazuju razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne

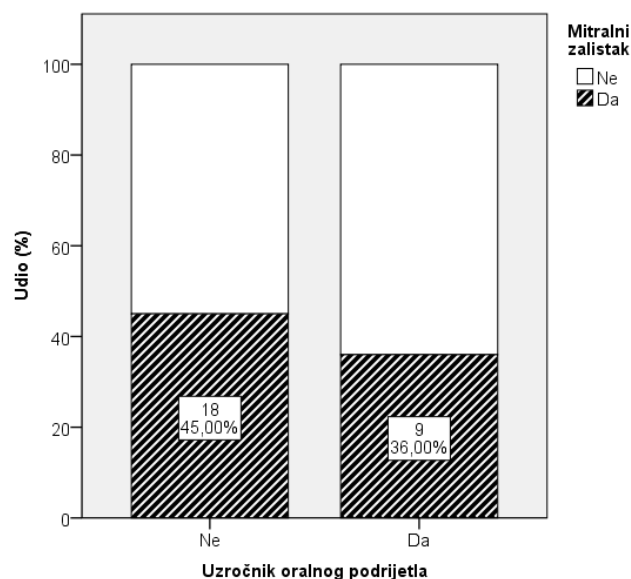
potječu iz usne šupljine s obzirom na spol bolesnika. Nije bilo statistički značajnih razlika ($P=0,297$).

Značajne razlike nisu zabilježene ni u zahvaćenosti mitralnog zalistka ($P=0,474$), aortalnog zalistka ($P=0,106$) te trikuspidalnog zalistka ($P=0,074$)

Tablica 5 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost mitralnog zalistka

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Mitralni zalistak	Ne	N	22	16	38
		%	55,0%	64,0%	58,5%
	Da	N	18	9	27
		%	45,0%	36,0%	41,5%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	0,51	1	0,474	0,606
Ukupno ispitanika	65			

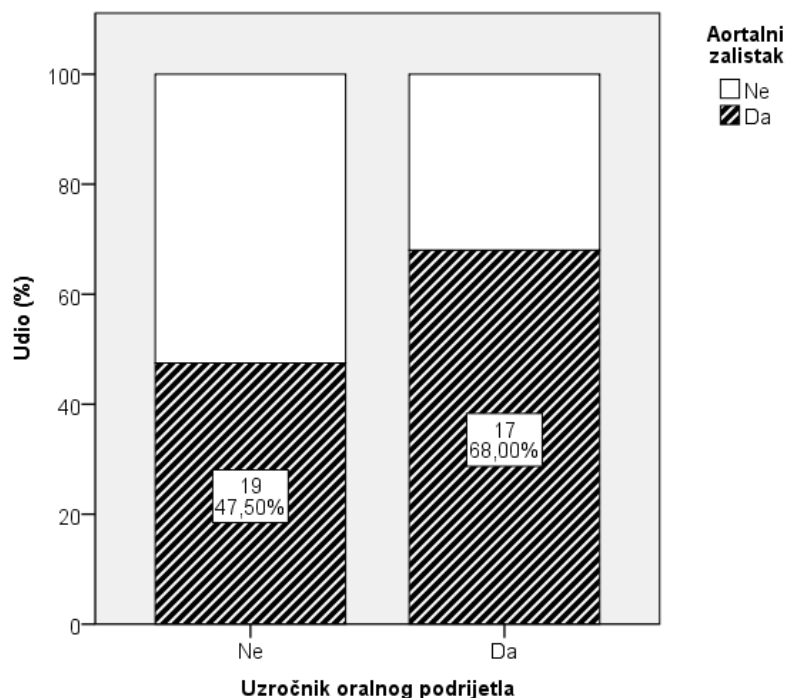


Slika 9 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost mitralnog zalistka

Tablica 6 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost aortalnog zalistka

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Aortalni zalistak	Ne	N	21	8	29
		%	52,5%	32,0%	44,6%
	Da	N	19	17	36
		%	47,5%	68,0%	55,4%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	2,61	1	0,106	0,129
Ukupno ispitanika	65			

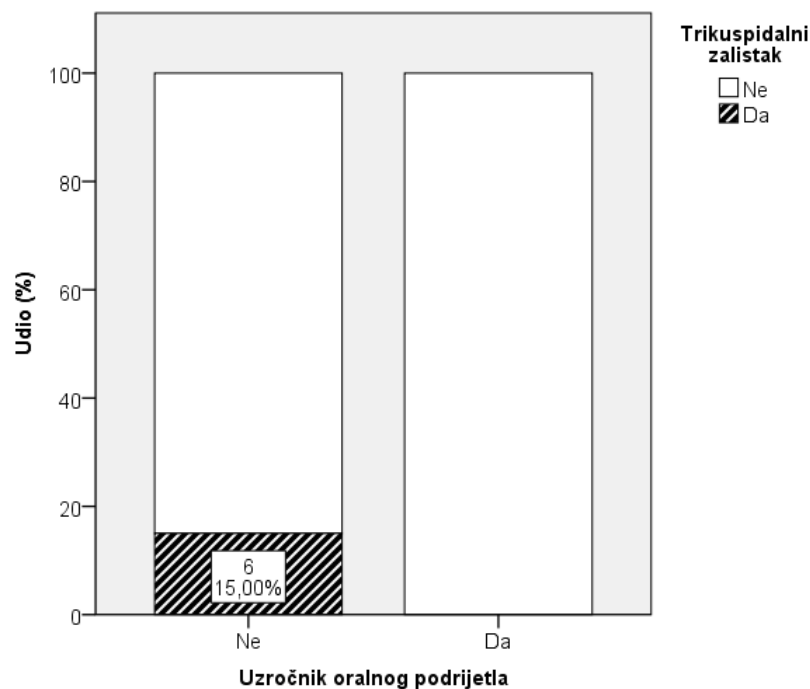


Slika 10 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost aortalnog zalistka

Tablica 7 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost trikuspidalnog zalistka

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Trikuspidalni zalistak	Ne	N	34	25	59
		%	85,0%	100,0%	90,8%
	Da	N	6	0	6
		%	15,0%	0,0%	9,2%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzakti test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	4,13	1	0,042	0,074
Ukupno ispitanika	65			

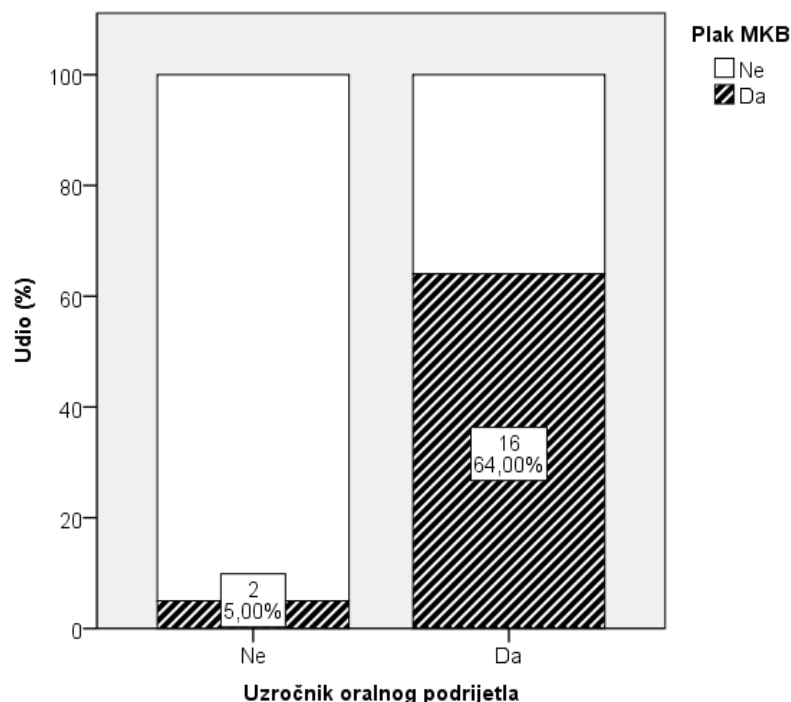


Slika 11 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost trikuspidalnog zalistka

Tablica 8 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na plak

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Plak MKB	Ne	N	38	9	47
		%	95,0%	36,0%	72,3%
	Da	N	2	16	18
		%	5,0%	64,0%	27,7%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	26,74	1	<0,001	<0,001
Ukupno ispitanika	65			

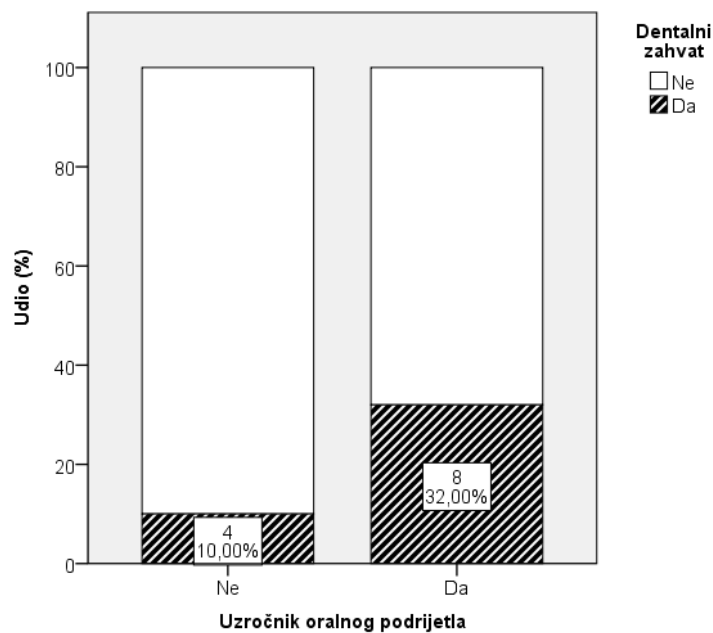


Slika 12 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na plak

Tablica 9 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na dentalni zahvat

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Dentalni zahvat	Ne	N	36	17	53
		%	90,0%	68,0%	81,5%
	Da	N	4	8	12
		%	10,0%	32,0%	18,5%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	4,94	1	0,026	0,046
Ukupno ispitanika	65			



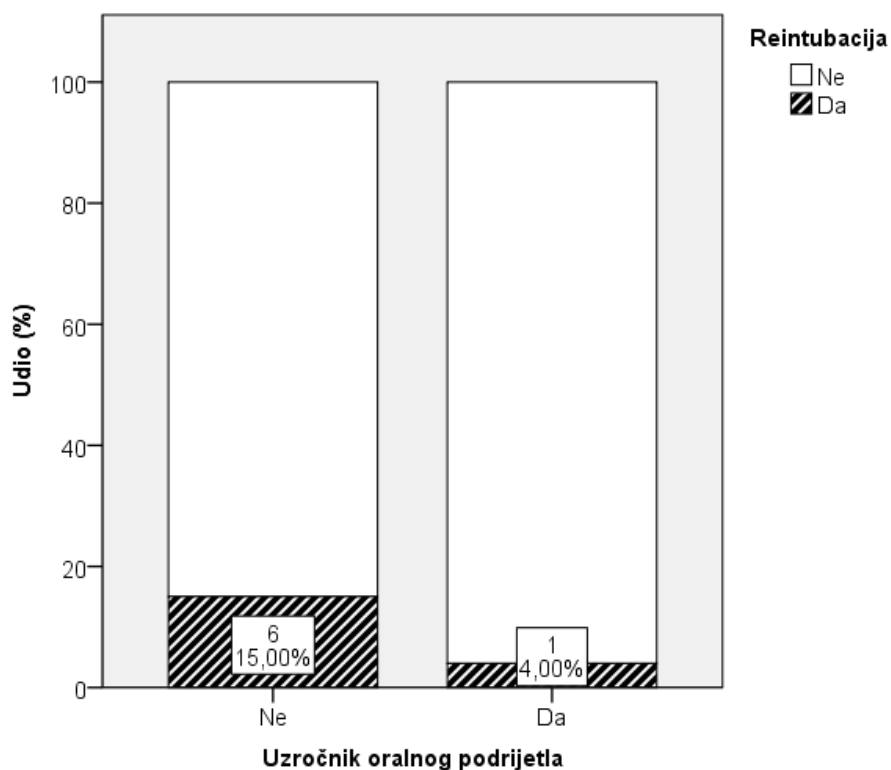
Slika 13 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na dentalni zahvat

Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na plak bile su statistički značajne: $P < 0,001$. Plak je značajno češće bio prisutan kod uzročnika oralnog podrijetla: 16 (64,0%) naprema 2 (5,0%) (Tablica 8 i Slika 12). Također, dentalni je zahvat bio skoro tri puta češći u bolesnika koji su imali uzročnike endokarditisa oralnog podrijetla: 8 (32,0%) naprema 4 (10,0%); $P=0,046$ (Tablica 9 i Slika 13).

Tablica 10 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na reintubaciju

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Reintubacija	Ne	N	34	24	58
		%	85,0%	96,0%	89,2%
	Da	N	6	1	7
		%	15,0%	4,0%	10,8%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	1,93	1	0,164	0,235
Ukupno ispitanika	65			



Slika 14 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na reintubaciju

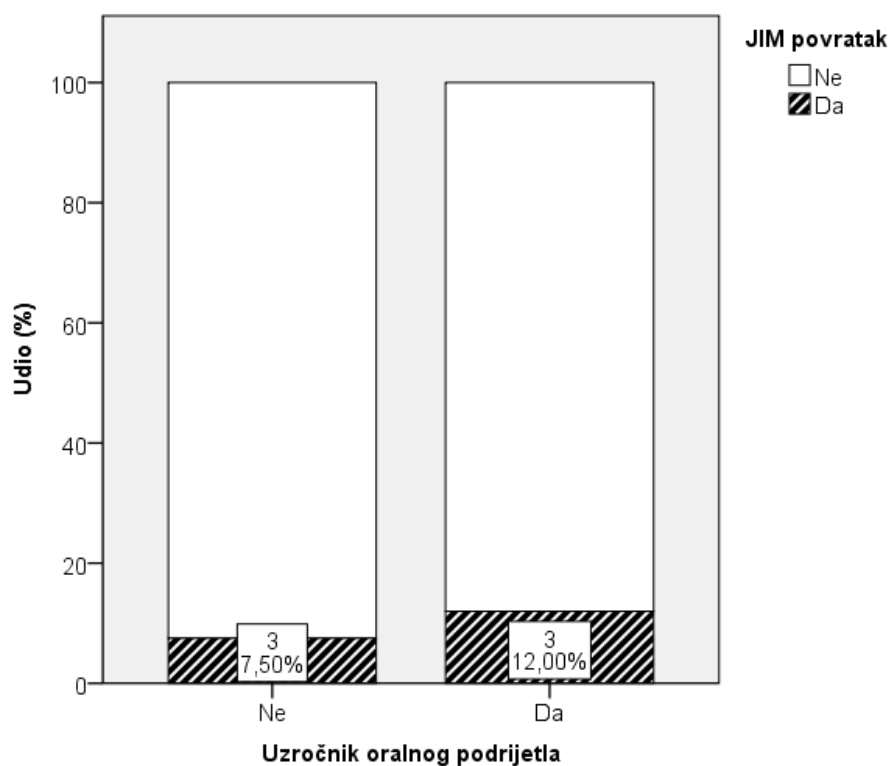
Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na reintubaciju, JIM povratak, RRT, JIM bilancu, kiruršku reviziju i bolnički mortalitet nisu bile statistički značajne ($P > 0,05$).

Ovim analizama rezultata nije se potvrdila primarna hipoteza istraživanja da postoji značajna povezanost između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima i stope unutarbolničke smrtnosti u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine.

Tablica 11 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na povratak u JIM.

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
JIM povratak	Ne	N	37	22	59
		%	92,5%	88,0%	90,8%
	Da	N	3	3	6
		%	7,5%	12,0%	9,2%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	0,37	1	0,542	0,668
Ukupno ispitanika	65			

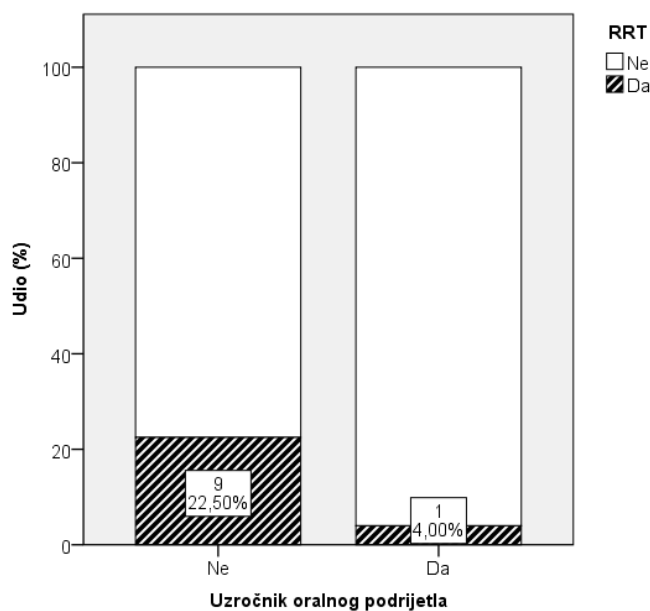


Slika 15 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na JIM povratak

Tablica 12 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na provođenje bubrežnog nadomjesnog liječenja

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
RRT	Ne	N	31	24	55
		%	77,5%	96,0%	84,6%
	Da	N	9	1	10
		%	22,5%	4,0%	15,4%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	4,04	1	0,044	0,075
Ukupno ispitanika	65			

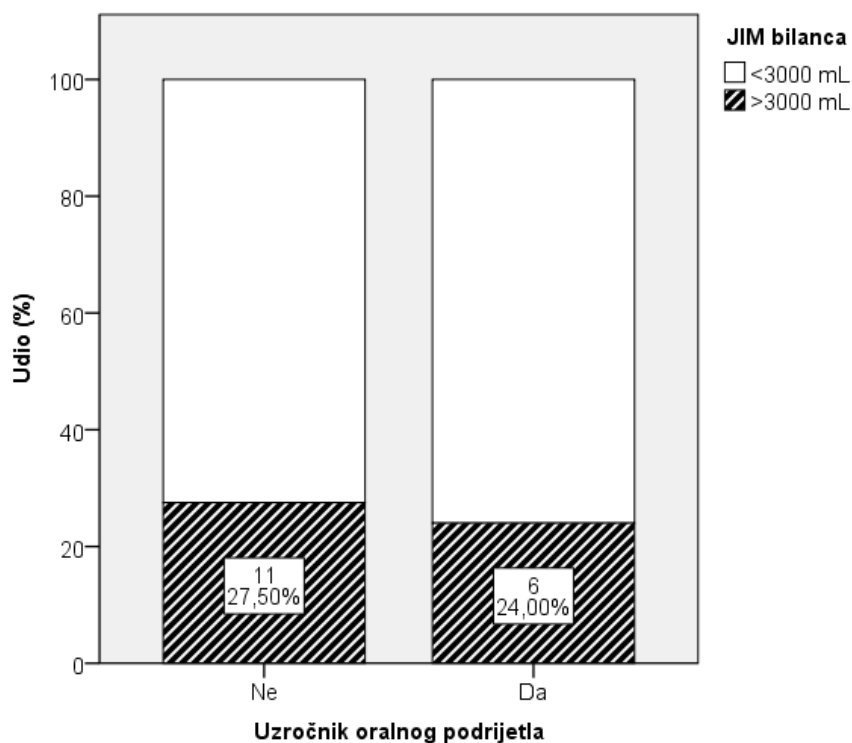


Slika 16 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na provođenje bubrežnog nadomjesnog liječenja.

Tablica 13 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bilancu unosa i gubitaka tekućine u JIM-u

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
JIM bilanca	<3000 mL	N	29	19	48
		%	72,5%	76,0%	73,8%
	>3000 mL	N	11	6	17
		%	27,5%	24,0%	26,2%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	0,098	1	0,755	0,782
Ukupno ispitanika	65			

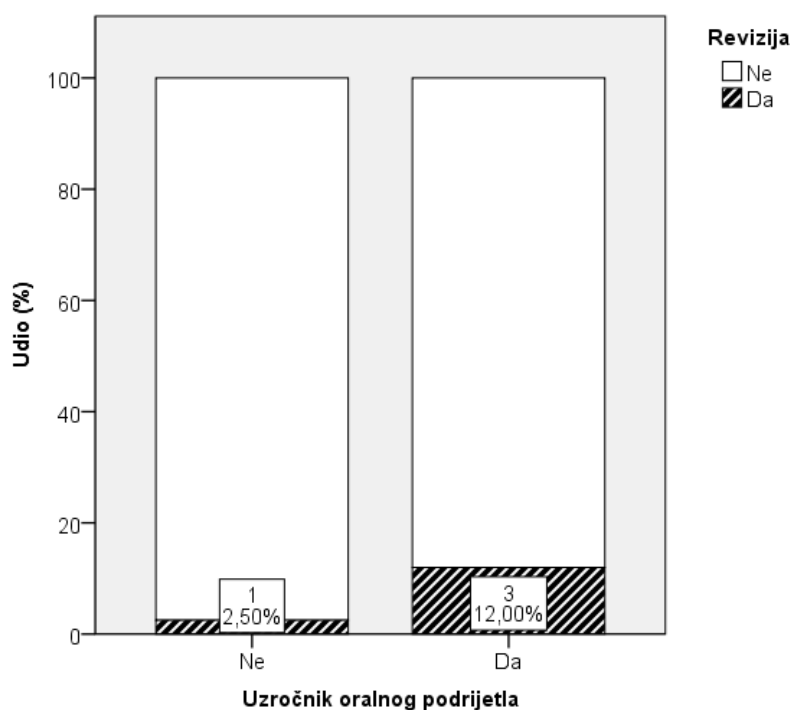


Slika 17 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bilancu unosa i iznosa tekućine u jedinici intenzivne medicine (JIM)

Tablica 14 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na potrebu za kirurškom revizijom

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Revizija	Ne	N %	39 97,5%	22 88,0%	61 93,8%
	Da	N %	1 2,5%	3 12,0%	4 6,2%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	2,4	1	0,121	0,290
Ukupno ispitanika	65			

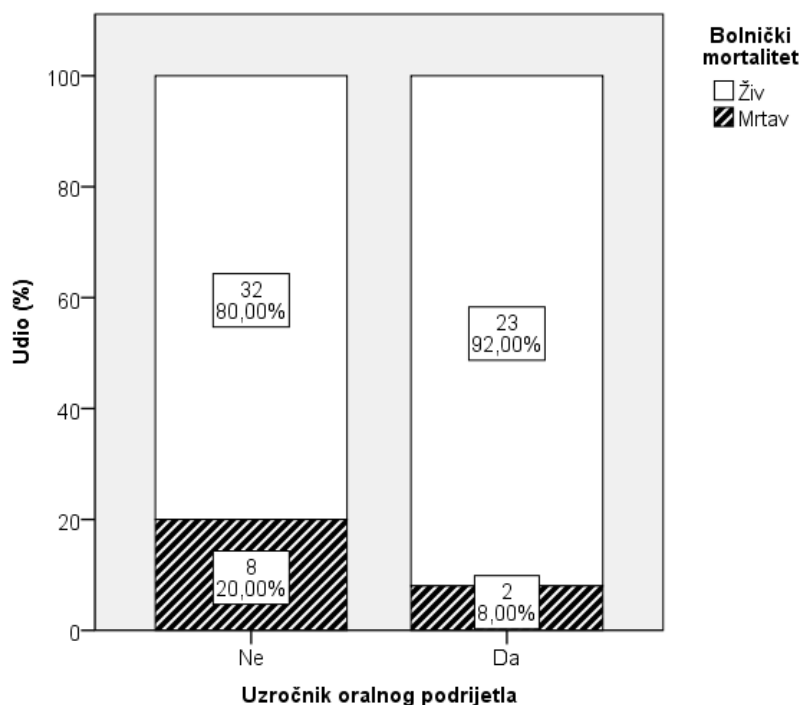


Slika 18 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na potrebu za kirurškom revizijom

Tablica 15 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bolnički mortalitet

			Uzročnik oralnog podrijetla		Ukupno
			Ne	Da	
Bolnički mortalitet	Živ	N	32	23	55
		%	80,0%	92,0%	84,6%
	Mrtav	N	8	2	10
		%	20,0%	8,0%	15,4%
Ukupno		N	40	25	65
		%	100,0%	100,0%	100,0%

	Vrijednost	df	P vrijednost	Fisherov egzaktni test - P vrijednost
Hi-kvadrat test	1,70	1	0,192	0,294
Ukupno ispitanika	65			

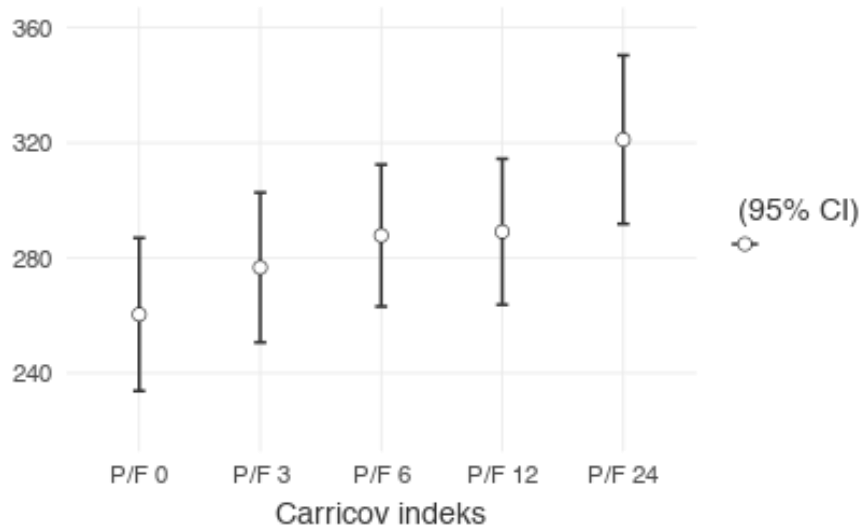


Slika 19 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bolnički mortalitet

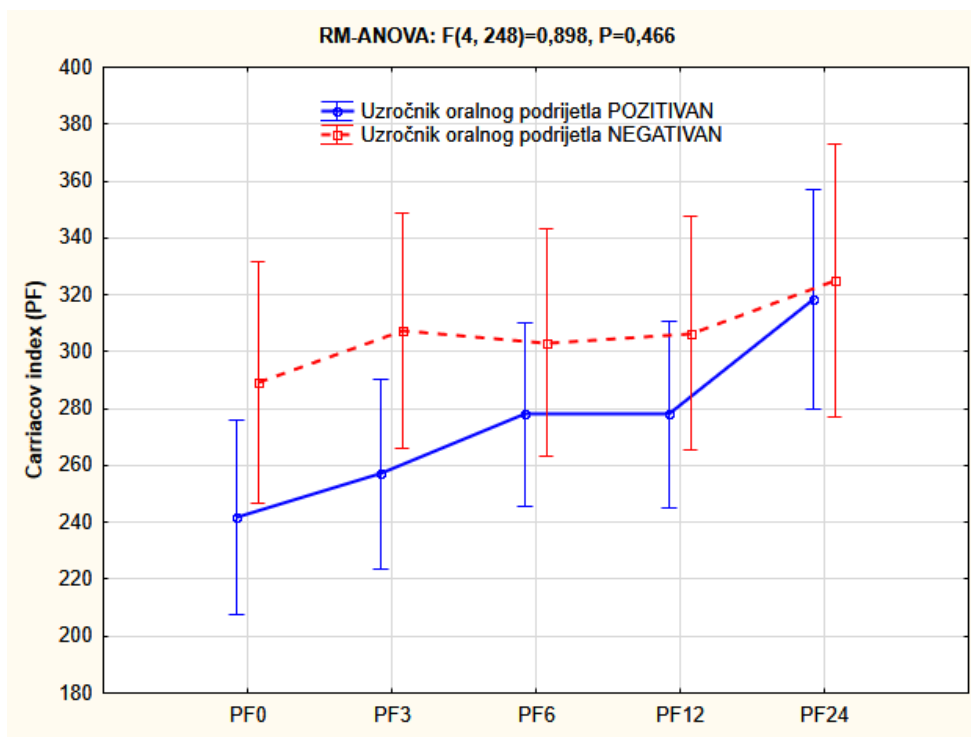
Tablica 16 - Razlike u kvantitativnim kliničkim vrijednostima između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima: Mann-Whitney U test

Uzročnik podrijetla	oralnog	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile			P
							25.	Medijan	75.	
Dob	Ne	40	56,2	14,1	24,0	78,0	45,3	58,5	66,8	0,182
	Da	25	51,0	16,2	20,0	76,0	37,0	50,0	63,0	
SOFA score	Ne	40	7,7	2,9	1,0	14,0	6,0	7,5	9,0	<0,001
	Da	25	4,7	3,2	1,0	13,0	2,0	4,0	6,5	
Ekstubacija/h	Ne	38	32,9	50,1	1,0	288,0	16,0	18,5	24,8	0,028
	Da	25	16,7	9,4	4,0	45,0	10,0	16,0	18,0	
JIM bilanca	Ne	40	848,7	3328,6	-9547,0	8050,0	-750,0	1220,0	3222,5	0,590
	Da	25	1366,0	1859,9	-2710,0	4160,0	545,0	1190,0	2970,0	
Sati u JIM-u	Ne	40	80,1	53,2	36,0	310,0	44,0	67,5	91,5	0,020
	Da	25	55,2	25,6	22,0	132,0	40,0	44,0	67,0	
P/F 0	Ne	40	240,7	102,7	91,0	426,0	146,0	211,5	320,3	0,104
	Da	25	289,2	110,6	75,0	468,0	188,0	309,0	376,0	
P/F 3	Ne	40	253,9	95,3	93,0	414,0	164,0	260,5	320,5	0,093
	Da	25	307,4	116,7	109,0	541,0	224,0	310,0	394,0	
P/F 6	Ne	40	275,6	96,7	129,0	592,0	203,5	272,5	326,5	0,260
	Da	25	303,2	105,5	130,0	466,0	212,5	292,0	409,5	
P/F 12	Ne	40	275,4	89,6	141,0	543,0	207,3	259,5	335,5	0,567
	Da	25	306,4	121,6	174,0	591,0	214,0	265,0	395,5	
P/F 24	Ne	39	318,5	123,4	149,0	709,0	231,0	285,0	403,0	0,591
	Da	25	325,2	114,4	159,0	612,0	241,5	331,0	370,0	

Razlike u kvantitativnim kliničkim vrijednostima između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima prikazane su u Tablici 16. SOFA zbroj bio je značajno niži u bolesnika koji su imali pozitivne uzročnike oralnog podrijetla ($P < 0,001$), kao i sati do ekstubacije ($P=0,028$) te vrijeme provedeno u JIM-u ($P=0,020$). Razlike u ostalim promatranim vrijednostima nisu bile statistički značajne.



Slika 20 - Odnos promjene Carricova indeksa s obzirom na vrijeme kod svih bolesnika: generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)



Slika 21 - Odnos promjene Carricova indeksa s obzirom na vrijeme između bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima te bolesnika kojima je uzrokovan ostalim uzročnicima: generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)

Tablica 17 - Prikaz podataka statističke obrade analize varijance za ponavljana mjerenja.

Izvor	Tip III zbroja kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	P
Vrijeme	102286,27	4	25571,57	4,755	0,001
Vrijeme * Oralna flora	19315,72	4	4828,93	0,898	0,466
Greška	1333777,265	248	5378,134		

Analizom varijance za ponavljana mjerenja ustanovljena je značajna razlika u ukupnoj dinamici promjene PF indeksa ($P=0,001$). Međutim, ta dinamika nije bila značajna s obzirom na ispitivane skupine ($P=0,466$). Može se reći da su i skupina koja je imala pozitivnu oralnu floru, kao i skupina koja je imala negativnu oralnu floru imale istu dinamiku promjene PF indeksa unutar 24 sata što je dodatno potkrijepljeno rezultatima iz Tablice 18.

Tablica 18 - Usporedba ukupnih predviđenih vrijednosti Carricova indeksa (*LS estimated means*) za sva vremena mjerenja s obzirom na razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s ostalim bolesnicima. Post-hoc Bonferroni korekcija

Uzročnik oralnog podrijetla	Aritmetička sredina	SEM	95% CI	
			Donji	Gornji
Ne	274,65	13,52	247,63	301,67
Da	306,30	16,88	272,56	340,05

Prosječna razlika	Standardna greška	P	95% CI	
			Donji	Gornji
-31,653	21,627	0,148	-74,884	11,579

Nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina bolesnika.

Tablica 19 - Razlike u kvantitativnim kliničkim vrijednostima između preživjelih i umrlih bolesnika. Mann Whitney U test.

	IHM	DOB	SOFA	Ekstubacija	PF0	PF3	PF6	PF12	PF24	Bilanca	Sati
N	0	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
	1	10	10	8	10	10	10	10	9	10	10
Srednja vrijednost	0	54.5	6.05	25.3	259	278	292	295	332	798	64.9
	1	52.6	9.30	34.4	259	256	253	248	253	2419	101
SD	0	15.0	3.18	41.7	110	110	103	107	123	2679	44.8
	1	15.6	2.71	25.0	99.8	89.3	76.4	69.3	59.7	3487	42.8
Min	0	20.0	1.00	1.00	75.0	93.0	130	141	149	-9547	22.0
	1	24.0	5.00	16.0	126	134	129	159	160	-5063	36.0
Max	0	78.0	14.0	288	468	541	592	591	709	6083	310
	1	68.0	14.0	91.0	407	411	369	348	339	8050	187
25. centila	0	43.0	3.50	11.5	168	179	210	218	238	-290	42.0
	1	41.3	7.50	19.5	180	195	202	206	223	1108	73.5
Medijan	0	56.0	6.00	17.0	257	275	276	275	319	1120	45.0
	1	57.5	9.00	23.5	259	236	239	222	250	2905	111
75. centila	0	65.5	9.00	21.5	351	362	364	359	398	2485	69.0
	1	64.5	10.0	39.8	307	319	319	315	308	4248	115

	statistic	p
DOB	Mann-Whitney U	293 0.757
SOFA	Mann-Whitney U	120 0.005
Ekstubacija	Mann-Whitney U	104 0.016
PF0	Mann-Whitney U	273 0.971
PF3	Mann-Whitney U	304 0.611
PF6	Mann-Whitney U	334 0.287
PF12	Mann-Whitney U	347 0.197
PF24	Mann-Whitney U	345 0.061
Bilanca	Mann-Whitney U	178 0.079
Sati	Mann-Whitney U	121 0.005

RM-ANOVA: $F(4, 248)=1,542, P=0,190$



Slika 22 - Usporedba dinamike promjene Carricova indeksa kroz vrijeme između preživjelih i umrlih bolesnika (IHM – *in-hospital mortality* – unutarbolnička smrtnost): generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)

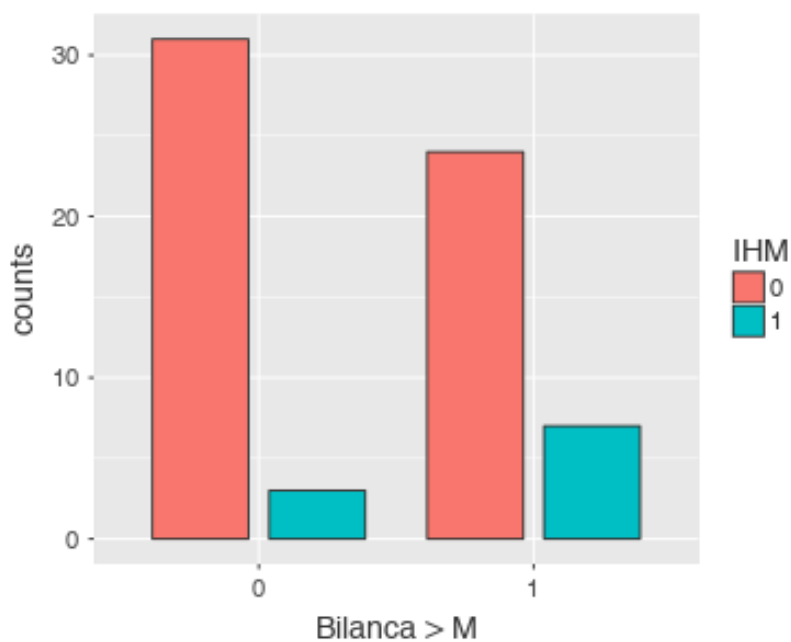
Tablica 20 - Statistička obrada razlike u dinamici promjene Carricova indeksa između preživjelih i umrlih bolesnika – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)

Izvor	Tip III zbroja kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	p
Carricov indeks	14389	4	3597	0.676	0.609
Carricov indeks * IHM	32844	4	8211	1.542	0.190
Greška	1.32e+6	248	5324		

Analizom varijance za ponavljana mjerenja nije dokazana statistički značajna razlika u dinamici promjena Carricova indeksa između skupina umrlih i preživjelih bolesnika ($P=0,190$)

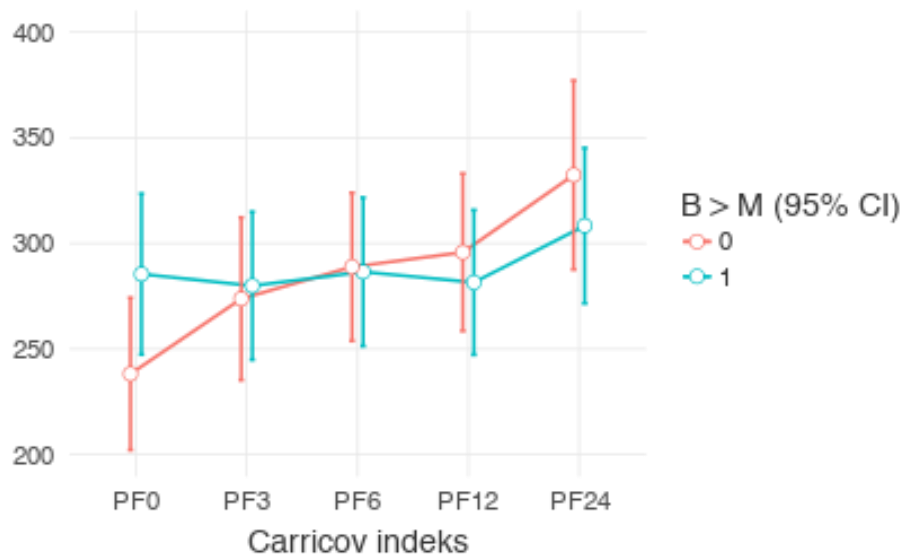
Tablica 21 - Usporedba razlike u unutarbolničkoj smrtnosti između skupina bolesnika kojima je kumulativna bilanca tijekom boravka u JIM-u bila veća od medijana (1190 ml). χ^2 test i Fisherov egzaktni test. Nije dokazana statistički značajna razlika između skupina.

Smrtnost		Bilanca > M			Ukupno		Vrijednost	df	p
		0	1						
0	Broj	31	24		55	χ^2	2.36	1	0.125
	%	47.7%	36.9%						
1	Broj	3	7		10	Fisherov egzaktni test	2.96		0.174
	%	4.6%	10.8%						
Ukupno	Broj	34	31		65	N	65		
	%	52.3%	47.7%						



Slika 23 - Grafički prikaz podataka iz Tablice 21. IHM – unutarbolnička smrtnost (*in hospital mortality*)

RM-ANOVA: F (4, 248)=2,29, P=0,060



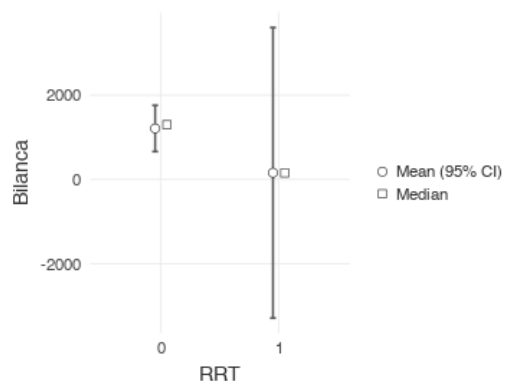
Slika 24 - Usporedba dinamike promjene Carricova indeksa između bolesnika kojima je kumulativna bilanca veća ili manja od medijana (1190 ml): generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)

Tablica 22 - Usporedba dinamike promjene Carricova indeksa između bolesnika kojima je kumulativna bilanca veća ili manja od medijana (1190 ml): generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)

	Tip III zbroja kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	p
Carricov indeks	118085	4	29521	5.61	<.001
Carricov indeks * B > M	48162	4	12041	2.29	0.060
Greška	1.30e+6	248	5262		

Tablica 23 - Povezanost između kumulativne bilance tekućine i provođenog bubrežnog nadomjesnog liječenja. RRT – bubrežno nadomjesno liječenje. Mann Whitney U test

		statistika	p	95% CI	
Bilanca	Mann-Whitney U			Donja granica	Gornja granica
		306	0.579	-2653	4230



Slika 25 - Povezanost između kumulativne bilance tekućine i provođenog bubrežnog nadomjesnog liječenja. Prikaz srednje vrijednosti, medijana i interkvartilnog raspona.

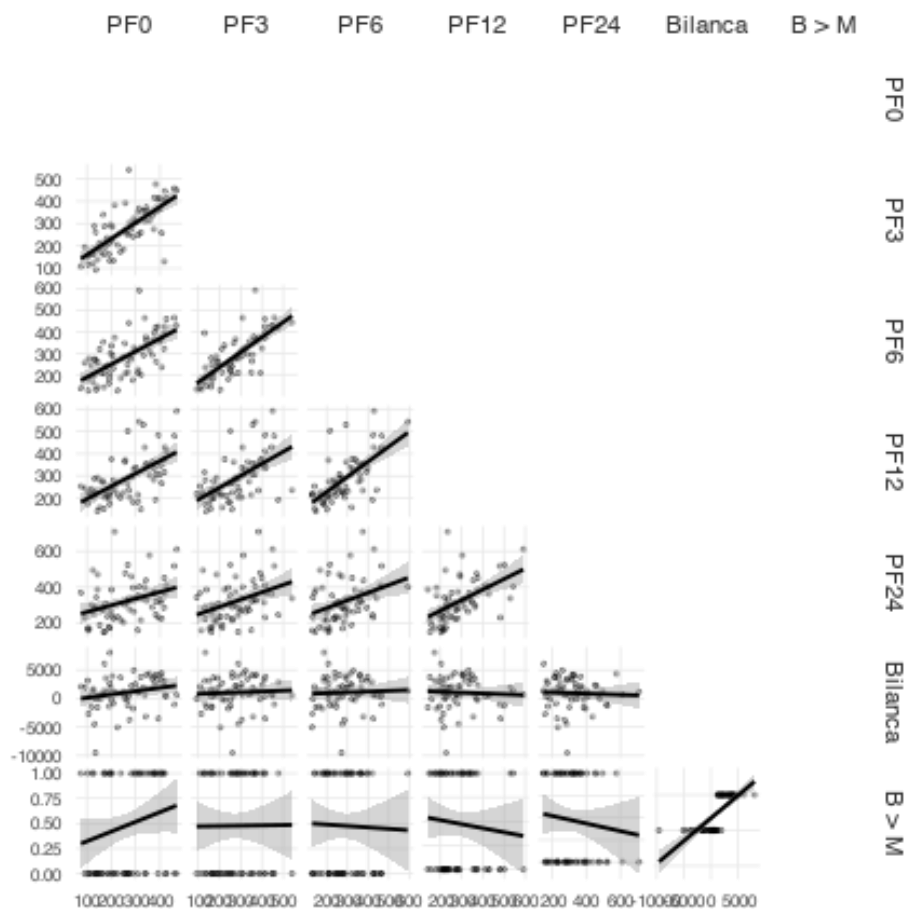
Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima kumulativne bilance tekućine između skupina. Postoji značajan raspon bilance tekućina unutar skupine bolesnika kojima je provedeno bubrežno nadomjesno liječenje.

Tablica 24 - Povezanost između kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM-u s Carricovim indeksima nakon 0, 3, 6, 12 i 24 h u bolesnika operiranih zbog IE-a. Spearman ρ korelacijska matrica.

	PF0	PF3	PF6	PF12	PF24	Bilanca	B > M
PF0	—	0.729 ***	0.645 ***	0.567 ***	0.359 **	0.258 *	0.215
PF3		—	0.761 ***	0.581 ***	0.379 **	0.115	0.027
PF6			—	0.669 ***	0.384 **	0.069	-0.035
PF12				—	0.575 ***	-0.020	-0.067
PF24					—	-0.107	-0.064
Bilanca						—	0.855 ***
B > M							—

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

Nije dokazana statistički značajna povezanost između kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM-u s vrijednostima Carricova indeksa, osim prilikom prijema u JIM kada je prisutna pozitivna korelacija. Vrijednosti Carricova indeksa pokazuju međusobnu korelaciju kroz vrijeme.



Slika 26 - Grafički prikaz korelacije vrijednosti Carricovih indeksa kroz vrijeme s vrijednostima kumulativne bilance tekućine te odstupanja od medijana (manja odnosno veća od medijana)

Tablica 25 - Prikaz prediktivne vrijednosti SOFA zbroja prilikom prijema u operacijsku salu za trajanje mehaničke ventilacije. Linearna regresija.

Model	R	R ²	Model	Prediktor	Procjena	SE	t	p
1	0.287	0.0821	1	Intercept	3.57	10.94	0.326	0.745
				SOFA	3.59	1.54	2.336	0.023

	N	Srednja vrijednost	Medijan	SD	SG
Ekstubacija	63	26.48	17.00	39.96	5.034
SOFA	63	6.38	6.00	3.19	0.402

Metodom linearne regresije dokazana je statistički značajna prediktivna vrijednost visine SOFA zbroja za trajanje mehaničke ventilacije u bolesnika operiranih zbog IE-a (P=0,023).

Tablica 26 - Prikaz prediktivne vrijednosti Carricova indeksa prilikom prijema u JIM za trajanje mehaničke ventilacije. Linearna regresija.

Model	R	R ²	Model	Prediktor	Procjena	SE	t	p
1	0.120	0.0144	1	Intercept	38.1126	13.3037	2.865	0.006
				PF0	-0.0444	0.0470	-0.945	0.348

	N	Srednja vrijednost	Medijan	SD	SE
Ekstubacija	63	26.5	17.0	40.0	5.03
PF0	63	262.1	266.0	108.1	13.62

Metodom linearne regresije nije dokazana statistički značajna prediktivna vrijednost Carricova indeksa za trajanje mehaničke ventilacije u bolesnika operiranih zbog IE-a (P=0,348)

Tablica 27 - Prikaz prediktivne vrijednosti SOFA zbroja prilikom prijema u operacijsku salu za trajanje boravka u JIM-u. Linearna regresija.

Model	R	R ²	Model	Prediktor	Procjena	SE	t	p
1	0.291	0.0848	1	Intercept	43.93	12.30	3.57	< .001
				SOFA	4.05	1.68	2.42	0.019

	N	Srednja vrijednost	Medijan	SD	SE
Sati	65	70.51	60.00	46.05	5.712
SOFA	65	6.55	6.00	3.31	0.410

Metodom linearne regresije dokazana je statistički značajna prediktivna vrijednost visine SOFA zbroja za trajanje boravka u JIM-u bolesnika operiranih zbog IE-a (p=0.019).

Tablica 28 - Prikaz prediktivne vrijednosti Carricova indeksa prilikom prijema u JIM za trajanje boravka u JIM-u. Linearna regresija.

Model	R	R ²	Model	Prediktor	Procjena	SE	t	p
1	0.173	0.0300	1	Intercept	89.7359	14.8935	6.03	< .001
				PF0	-0.0741	0.0531	-1.40	0.168

	N	Srednja vrijednost	Medijan	SD	SE
Sati	65	70.5	60.0	46.1	5.71
PF0	65	259.3	257.0	107.6	13.35

Tablica 29 - Usporedba Carricovih indeksa u individualnim mjerenjima između preživjelih i umrlih bolesnika. Mann Whitney U test.

statistic p			Smrtnost N Srednja vr. Medijan SD SE						
PF0	273	0.522	PF0	0	55	259	257	110	14.8
PF3	304	0.305		1	10	259	259	99.8	31.6
PF6	334	0.144	PF3	0	55	278	275	110	14.8
PF12	347	0.098		1	10	256	236	89.3	28.2
PF24	345	0.031	PF6	0	55	292	276	103	14.0
				1	10	253	239	76.4	24.2
			PF12	0	55	295	275	107	14.5
				1	10	248	222	69.3	21.9
			PF24	0	55	332	319	123	16.6
				1	9	253	250	59.7	19.9

Dokazana je statistički značajna razlika ($P=0,031$) u vrijednostima Carricova indeksa mjerenima 24 h nakon prijema u JIM kod preživjelih i umrlih bolesnika. Umrli bolesnici imali su niže vrijednosti Carricova indeksa.

Tablica 30 - Distribucija uzročnika po bolesnicima

Uzročnik	Broj bolesnika	Uzročnik	Broj bolesnika
Enterococcus faecalis	4	Meticilin osjetljiv Staph. epidermidis	8
Haemophilus aphrophilus	1	Meticilin osjetljiv Staph. aureus	22
Morganella morgagni	1	Pseudomonas aeruginosa	1
Haemophilus influenzae	1	Streptococcus viridans	6
β hemolitički streptokok B	1	Streptococcus mutans	2
Aerococcus viridans	1	Streptococcus oralis	1
Streptococcus gordonii	1	Streptococcus sanguis	2
Citrobacter freundii	1	Staphylococcus lugduensis	1
β hemolitički streptokok A	1	Streptococcus salivarius	1
Gemella morbillorum	1	Streptococcus sinensis	1
Meticilin rezistentan Staph. aureus	2	Escherichia coli	1
Streptococcus mitis	3	Kingella kingae	1

5. Rasprava

Istraživanje koje je provedeno na ovoj skupini bolesnika prvo je istraživanje prema dostupnoj literaturi koje je proučavalo razlike između bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima i bolesnika kojima je uzrokovan ostalim uzročnicima.

S obzirom da pretraživanjem dostupne literature nije pronađeno niti jedno istraživanje koje bi izravno uspoređivalo unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog IE-a uzrokovanog oralnim patogenima s bolesnicima kojima je IE uzrokovan ostalim patogenima, ovo istraživanje trebalo bi poslužiti kao polazišna točka za provođenje daljnjih, multicentričnih ispitivanja ovoga tipa koja bi uključivala velik broj bolesnika.

Iako nije dokazana primarna hipoteza prema kojoj će unutarbolnički mortalitet bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa biti viši u skupini kojoj je IE uzrokovan oralnim patogenima, rezultati ovog istraživanja pokazali su nekoliko značajnih rezultata.

Statistički je značajno češća zahvaćenost trikuspidnog zalistka u bolesnika kojima IE nije uzrokovan oralnim patogenima. Među ispitanicima u ovom istraživanju niti jedan bolesnik kojemu je IE uzrokovan oralnim patogenima nije imao zahvaćen trikuspidni zalistak, u usporedbi s 15% bolesnika kojima je IE uzrokovan uzročnicima koji nisu oralnog podrijetla, a ukupna zahvaćenost trikuspidnog zalistka bila je unutar svjetskog prosjeka (5-10%)⁵². Razlog toliko nižoj zahvaćenosti zalistaka desne strane srca (trikuspidnog i plućnog) endokarditisom već je dobro poznat. Radi se o značajno nižoj incidenciji degenerativnih promjena nastalih uslijed mehaničkih oštećenja kao posljedice turbulentnog protoka tijekom krvi pod tlakom, kao i o nižoj incidenciji reumatskih promjena zalistaka desne strane srca. Međutim, pitanje zbog čega je toliko niža incidencija IE-a, u ovom istraživanju nepostojeća, uzrokovanog oralnim patogenima ostaje bez odgovora. Prvi kontakt patogena s površinom endokarda jest tijekom protoka venske krvi kroz desno srce, neovisno o tome da li je mjesto ulaska patogena površina kože, crijevna sluznica, sluznica urogenitalnog trakta ili parodont. S obzirom na značajnu razliku u incidenciji IE-a trikuspidnog zalistka između ove dvije skupine, sa sigurnošću se može isključiti prvi kontakt endokarda s patogenom kao uzrok navedene razlike. Razlog toliko nižoj incidenciji IE-a desne strane srca potrebno je stoga potražiti na stanično-molekularnoj razini. Unutar ispitivane populacije u svih 6 bolesnika s IE-om trikuspidnog zalistka izolirani su stafilocoki kao uzročnici (1x *Staphylococcus epidermidis* i 5x *Staphylococcus aureus*). Sami stafilocoki, neovisno o tome radi li se o epidermidis ili aureus soju, najčešći su uzrok IE-a. Njihova adhezija na endotelnu površinu posredovana je bakterijskom lipoteikoičnom kiselinom (lipoteichoic acid – LTA) koju luče i streptokoki⁵³. Međutim, male razlike u strukturi same molekule mogu činiti velike razlike u afinitetu za stvaranje vegetacija na endotelnoj površini. Tako je u stafilokoka dominantno prisutan tip I LTA, a u streptokoka, najčešćih uzročnika IE-

a oralnog podrijetla, dominantno je prisutna LTA tipa IV i V⁵⁴. Eksperimentalno istraživanje od Chugh i sur. pokazalo je da LTA tipa I koju luče stafilokoki ima veći afinitet za prijanjanje na stanice ljudskog endotela u odnosu na svinjski i goveđi. Stafilokokni inokulum vezao se na 2.3-3.7% uzgojenih stanica podrijetla ljudskog endotela, u odnosu na 0.2% stanica goveđeg endotela. Sama adhezija na stanice tzv. Girardi kulture (ljudski endokard) bila je blokirana kada je u bakterije bilo injicirano protutijelo koje veže lipoteihoičnu kiselinu⁵³.

Isto tako za razliku od drugih tipova LTA kod kojih do prijanjanja dolazi isključivo na mjestima gdje je endotel oštećen, kod LTA tipa I stvaranje vegetacija može započeti i na intaktnom endotelu⁵³. S obzirom na ranije navedene razloge mehaničke prirode zbog kojih je površina endotela zalistaka desne strane srca manje sklona oštećenjima, navedeni mehanizmi mogli bi ponuditi objašnjenje zbog čega su samo stafilokoki potvrđeni kao uzročnici bolesti u bolesnika s IE-om trikuspidalnog zalistka.

Pozitivan bris zubnog plaka na najčešće uzročnike IE-a oralnog podrijetla bio je prisutan u 64% bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima, te u svega 5% bolesnika kojima je IE uzrokovan ostalim patogenima. Navedeni rezultati su očekivani. Međutim, iako postoji statistički značajna razlika ($p < 0,001$), iz dostupnih podataka ne vidim način kako bih objasnio nalaz u 36% bolesnika kojima je potvrđen IE oralnog podrijetla uz negativan mikrobiološki nalaz plaka. S obzirom na to da je sam postupak uzorkovanja plaka standardiziran, moguć razlog navedenim razlikama može biti u vremenu primjene antibiotika. Primjena je započeta prijeoperacijski, a u većine bolesnika je intravenski primjenjivan svaka 4 sata. Postoje razlike u izlučivanju antibiotika slinom te stupnju salivacije u različitim bolesnika, ovisne i o volumnom statusu bolesnika i bilanci tekućine. U većine bolesnika kojima je IE uzrokovan patogenima koji nisu oralnog podrijetla dokazani su stafilokoki, *Staphylococcus aureus* ili *Staphylococcus epidermidis*. Flukloksacilin je antibiotik izbora u liječenju IE-a uzrokovanog meticilin osjetljivim sojevima stafilokoka. Iako se kloksacilin slabo izlučuje slinom⁵⁵, koncentracije flukloksacilina značajno su više, i do tri puta, u alveolarnoj tekućini⁵⁶. Stoga je moguće da je u bolesnika kojima je IE uzrokovan dominantno stafilokokima, visoka koncentracija flukloksacilina izlučena slinom u kombinaciji s režimom davanja svaka 4 h intravenski, uzrok manjeg postotka izostanka oralne flore u brisu plaka.

Drugi razlog zbog čega dobiveni rezultati u određenoj mjeri odstupaju od očekivanih je priroda samog zubnog plaka. Mikroorganizmi su u zubnom plaku organizirani u biofilmu, isprepletenoj mreži polimera prvenstveno mikrobiološkog, ali i domadarskog, dakle bolesnikovog podrijetla⁵⁷. Funkcija biofilma prvenstveno je zaštita uzročnika od imunološkog sustava bolesnika te otežavanje penetracije antimikrobnih lijekova unutar biofilma i potpunu

eradikaciju uzročnika. Zbog navedenog je minimalna inhibitorna koncentracija antimikrobnog lijeka značajno viša nego što je navedeno u mikrobiološkom nalazu koji se odnosi na planktonske, slobodno plutajuće, mikroorganizme⁵⁸. Biofilm se formira u više razdoblja. Nakon inicijalnog prijanjanja mikroorganizama formiraju se kolonije te sintezom i izlučivanjem polimernih niti, većinom egzopolisaharida, započinje formiranje nezrelog biofilma. Nakon postupne organizacije i sazrijevanja biofilma dolazi do inkapsulacije mikroorganizama duboko u biofilmu gdje su zaštićeni od imunološkog sustava i antimikrobnih lijekova. Osim zubnog plaka, biofilm se može stvarati i na drugim tkivima u organizmu, prvenstveno srčanim zalisticima, sluznici bronha i bronhiola te kroničnim ranama kod dijabetičara^{58,59}. Posebno velik afinitet za razvoj biofilma imaju sintetski materijali, kao što su intravenski i urinarni kateteri, umjetni zalistci, vaskularne, ali i zubne proteze. Za pouzdanu identifikaciju uzročnika iz biofilma, pogotovo određivanje minimalne inhibitorne koncentracije antimikrobnih lijekova, potreban je postupak sonikacije. Sonikacija je metoda korištenja ultrazvučnih valova za razbijanje biofilma kojom se oslobađaju bakterije iz polimerske mreže i nasaduju na hranjivu podlogu u planktonskom obliku⁶⁰. Korištenje sonikacije za izolaciju uzročnika u bolesnika kojima se formirao biofilm na endoprotezi kuka ili koljena 18% je osjetljivije od konvencionalnih kultura, a čak 30% osjetljivije u bolesnika koji su primali antibiotike u trajanju od 14 dana⁶¹. U istraživanju Trampuz i sur. pokazala se dobra korelacija između korištenja konvencionalnih kultura i lančane reakcije polimeraze (PCR). Ono što je konkretna prednost konvencionalnih kultura bakterija u odnosu na PCR je činjenica da PCR ne razlikuje žive i mrtve bakterije, nego samo analizira fragmente deoksiribonukleinske kiseline, stoga je u malom broju slučajeva moguć i lažno pozitivan nalaz⁶². Međutim, to u ispitivanoj populaciji ne predstavlja poteškoću jer za dijagnozu IE-a prema Duke kriterijima nije dovoljan samo mikrobiološki supstrat nego je nužno zadovoljiti i ostale kriterije²⁹.

U bolesnika kojima je IE bio uzrokovan oralnim patogenima, tri puta je češći anamnestički podatak o provedenom dentalnom zahvatu. U svjetlu tog rezultata potrebno se osvrnuti na smjernice za profilaksu IE-a nakon dentalnih zahvata. Nažalost, u ovom trenutku niti u Hrvatskoj niti u svijetu još uvijek ne postoji zajednički stav o provođenju antibiotske profilakse tijekom dentalnih zahvata. Iako su AHA⁴⁸ i ESC⁴⁹ smjernice nedvosmislene u potrebi za provođenjem antibiotske profilakse u bolesnika s prisutnim faktorima rizika, kao što su prisustvo umjetnih srčanih zalistaka ili sintetskog materijala nakon kirurškog popravka cijanotičnih kongenitalnih srčanih grešaka. Suprotno tome NICE⁵¹ smjernice u potpunosti su odbacile potrebu za provođenjem antibiotske profilakse. Iako je takav stav donekle razumljiv,

pogotovo u svjetlu bakteriemije koja je značajna i kod provođenja svakodnevnih dentalnih aktivnosti kao što su četkanje ili čišćenje koncem, zabrinjavajući je trend porasta pojavnosti IE-a upravo u Ujedinjenom Kraljevstvu unazad nekoliko godina, otkad su na snazi smjernice koje ne preporučaju provođenje antibiotske profilakse⁴⁶. Na potrebu antibiotske profilakse potrebno je gledati i sa stajališta pojave mikroorganizama višestruko otpornih na antibiotike. Sa svih strana, zbog smanjenja troškova i zbog povećanja pojavnosti višestruko otpornih sojeva bakterija uzrokovanih nekritičkim ordiniranjem antibiotika povećan je pritisak na zdravstvene djelatnike da se primjena antibiotika svede na minimum. Čak i kod septičnih bolesnika koji imaju pozitivne hemokulture. U toj populaciji bolesnika se prema trenutačnim stavovima ne čeka negativan nalaz hemokultura nego se antibiotsko liječenje prekida kada vrijednosti prokalcitonina padnu ispod unaprijed zadanih vrijednosti. Prema istraživanju Carr i sur. te vrijednosti iznose 0.5 ng/ml⁶³.

Obzirom na povećan udio osoba starije životne dobi, uz to vezane socio-ekonomske faktore, kao i slab stupanj dentalne higijene u Republici Hrvatskoj, smjernice poput NICE smjernica iz Ujedinjenog Kraljevstva ipak ne bi trebalo nekritično pratiti, nego bi konačna procjena o potrebi provođenja antibiotske profilakse prilagođena svakom bolesniku posebno trebala biti ostavljena kliničaru koji provodi dentalni zahvat. Rizik od alergijskih reakcija na antibiotike (koje su relativno česte kod beta laktamskih antibiotika koji se najčešće primjenjuju za kemoprofilaksu IE) još je jedna varijabla koju je potrebno uzeti u obzir prilikom donošenja konačne odluke o profilaksi IE⁶⁴.

Slab stupanj oralne higijene neovisan je čimbenik rizika koji osim što utječe na povećanje pojavnosti kardiovaskularnih bolesti³⁶, povećava i rizik za nastanak bakteriemije nakon svakodnevnih dentalnih aktivnosti. Prema istraživanju Lockhart i sur.⁴⁷ klinički znaci gingivitisa značajno su povisili stupanj bakteriemije nakon četkanja zuba uz značajno veću pojavnost krvarenja nakon četkanja, no nije dokazan utjecaj slabog stupnja na pojavnost bakteriemije nakon vađenja zuba. Uzrok tome je činjenica da je ekstrakcija zuba puno invazivniji zahvat te je bakteriemija očekivana neovisno o stupnju gingivalne zahvaćenosti⁶⁵. Bolesnici kojima su implantirani protetički zalistci praćeni su u više istraživanja zbog sklonosti za nastanak IE-a. Najnovije, veliko epidemiološko istraživanje Tubiana i sur.⁶⁶, u koje je uključeno 138 tisuća odraslih osoba kojima je implantiran zalistak na srcu tijekom razdoblja od 6 godina, pratilo je povezanost između dentalnih zahvata koji mogu izazvati bakteriemiju, provedene antibiotske profilakse te pojavnosti IE-a uzrokovanog streptokokima. U ukupnoj populaciji koja je oboljela od IE-a, svega 5.1% bolesnika imalo je podatak o provedenom

invazivnom dentalnom zahvatu, ali zabilježeno je da postoji veća pojavnost IE-a u razdobljima nakon zahvata u odnosu na razdoblja kada nije bilo dentalnih zahvata. Provođenje antibiotske profilakse nije imalo statistički značajan učinak na pojavnost IE-a u ispitivanih bolesnika. Potrebno je napomenuti da je navedeno istraživanje bilježilo samo pojavnost streptokoknog IE-a, a nisu uključeni bolesnici kojima je IE bio uzrokovan ostalim patogenima oralnog podrijetla, npr. bakterije HACEK grupe, kao i da nije zabilježeno da li je bolesnicima ugrađen mehanički ili biološki zalistak. Izostanak razlučivanja skupina bolesnika prema materijalu ugrađenog zaliska potrebno je uzeti u obzir prilikom analiziranja rezultata navedenog članka, jer je upravo vrsta materijala značajan čimbenik koji utječe na sposobnost stvaranja biofilma. U usporedbi sa sintetskima, zalisci od biološkog materijala, primarno goveđeg ili svinjskog perikarda, manje su pogodna površina za odlaganje fibrina te stvaranje bakterijskih kolonija. Upravo zbog navedenog manjeg bioadherentnog afiniteta bioloških površina, u bolesnika sa biološkim valvulama tromboprofilaksa varfarinom (antagonistom vitamina K koji je potreban za sintezu faktora koagulacije u jetri) nije nužna⁶⁷.

Prema istraživanju Macan i sur. koje je provedeno među kardiolozima u hrvatskim bolnicama, još uvijek ne postoji jasan stav u kojim slučajevima je potrebna antibiotska profilaksa IE-a, kada i koliko dugo se primjenjuju antibiotici te koji je antibiotik izbora za profilaksu IE-a⁶⁸.

Sam utjecaj dentalnih zahvata na pojavnost IE-a kao i na potrebu za bakterijskom profilaksom trebalo bi istražiti velikim longitudinalnim studijama koje bi dugoročno pratile sve bolesnike, a ne samo bolesnike s implantiranim zaliscima kojima su rađeni dentalni zahvati koji mogu potencirati nastanak bakteriemije (kao npr. ekstrakcija zuba, čišćenje korijenskog kanala i sl.) i eventualni nastanak IE-a. Zbog činjenice da je značajan broj dentalnih zahvata rađen u privatnoj praksi, praćenje takvih bolesnika otežano je te teško izvedivo.

Sa javnozdravstvenog stajališta, najsigurnija i najsigurnija profilaksa infektivnog endokarditisa je poboljšanje stupnja dentalne higijene na državnoj razini, uz redovite kontrole i sanacije karioznih zubi čime bi se spriječili svi procesi koji bi mogli dovesti do bakteriemije, kao i smanjila incidencija bakteriemije nakon svakodnevnih dentalnih aktivnosti⁶⁹.

U ovom istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika u potrebi za provođenjem bubrežnog nadomjesnog liječenja uzrokovanog akutnim bubrežnim zatajenjem prema RIFLE klasifikaciji, bilanci unosa i gubitaka tekućine u jedinici intenzivne medicine te potrebi za kirurškom revizijom između dvije ispitivane skupine bolesnika. Trebalo bi napomenuti da je kod statističkog testiranja razlike u provedenom bubrežnom nadomjesnom liječenju između skupina p vrijednost prije provedenog Fisherovog egzaktnog testa iznosila 0,04, a tek nakon

provedenog testa bila je 0,07, tako da je vrlo vjerojatno da bi se na značajno većem uzorku ispitanika ipak uočila statistički značajno veća pojavnost akutnog bubrežnog zatajenja koje zahtijeva provođenje bubrežnog nadomjesnog liječenja u bolesnika kojima IE nije uzrokovan patogenima oralnog podrijetla. Uzrok u češćem razvoju bubrežnog zatajenja u tih bolesnika najvjerojatnije bi bila činjenica da je najčešći uzročnik u tih bolesnika *Staphylococcus aureus*. Prema istraživanju koje su proveli Satoskar i sur. tijekom infekcija stafilokokima, kako *S. aureus* tako i *S. epidermidis*, nevezano o tome radi li se o meticilin osjetljivim ili rezistentnim sojevima, moguć je razvoj glomerulonefritisa čiji patohistološki nalaz imitira IgA nefropatiju⁷⁰. U patogenezi opisanog stafilokoknog glomerulonefritisa opisana je uloga stafilokoknih toksina koji se direktno vežu na komplekse tkivne kompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex* – MHC) klase II. Kompleks toksin/MHC tada se veže na T limfocite te dolazi do masivne T limfocitne aktivacije, sinteze poliklonalnih imunoglobulina A i G i posljedičnog odlaganja kompleksa na glomerularnoj membrani što dovodi do razvoja kliničke slike glomerulonefritisa⁷¹ koja može varirati od proteinurije, preko hematurije pa sve do bubrežnog zatajenja što zahtijeva bubrežno nadomjesno liječenje⁷⁰.

Bubrežno nadomjesno liječenje bilo je potrebno u 10 od 65 bolesnika (15,3%). Prema istraživanju Grubitzch i sur., incidencija akutnog bubrežnog zatajenja koje zahtijeva bubrežno nadomjesno liječenje u bolesnika kirurški liječenih zbog IE-a bila je 11.4%. U tom istraživanju zabilježeno je prijeoperacijsko bubrežno zatajenje, ali nije u poslijeoperacijskom razdoblju⁷². Tijekom poslijeoperacijskog razdoblja bubrežna je funkcija posebno ugrožena u ovih bolesnika, između ostalog i zbog izvantjelesnog krvotoka kojem je bolesnik bio izložen tijekom operacije zamjene zalistka. Izvantjelesni krvotok sa hemodinamskog gledišta predstavlja nefiziološko zbivanje za bubrežnu cirkulaciju zato jer ne postoji pulzatan protok krvi kroz eferentnu i aferentnu arteriolu, te je posljedično tome i snižen protok kroz kortikalne dijelove bubrega, kao i glomerulna filtracija⁷³. Osim navedenih hemodinamskih promjena, sustavni upalni odgovor nastao kao posljedica izlaganja sintetskim površinama cijevi i oksigenatora aparata za izvantjelesni krvotok dovodi do akutne bubrežne ozljede uvjetovane cirkulirajućim proupalnim citokinima⁷⁴.

Akutna bubrežna ozljeda (acute kidney injury, AKI – do koje dolazi kada je zadovoljen «I» kriterij prema RIFLE klasifikaciji) širi je pojam, te je prema istraživanju Kristović i sur. IE jedan od faktora rizika za razvoj AKI-ja u perioperacijskom razdoblju kod kardiokirurških bolesnika, zajedno s poodmaklom životnom dobi, prethodnim bubrežnim oboljenjima i postojećom fibrilacijom atrija⁷⁵. Prema Ritchie i sur. prisutna je u skoro 40% bolesnika oboljelih od IE-a. Najznačajniji čimbenici rizika za razvoj akutne ozljede bubrega u tih

bolesnika su dob > 65 g, prisustvo mehaničkih zalistaka, stafilokoki kao uzročnik IE-a, te provedena antibiotska terapija oksacilinom, nafcilinom, aminoglikozidima ili vankomicinom⁷⁶. U ovom istraživanju nije dokazana povezanost između kumulativne bilance tekućine i provedenog bubrežnog nadomjesnog liječenja. Prema provedenom istraživanju od Oliveira i sur., pozitivna bilanca tekućine između 24 i 48 h neovisan je čimbenik rizika za smrtnost u septičnih bolesnika. Međutim, u tom istraživanju pokazalo se da bilanca tekućine nema utjecaja na razvoj bubrežnog zatajenja⁷⁷. S obzirom na podatak da je bubrežno nadomjesno liječenje u bolesnika ispitivanih u ovom istraživanju započinjano tek kada je zadovoljen F (tj. *failure*) kriterij, rezultati ovog istraživanja podudaraju se s navedenim rezultatima.

Na donošenje terapijske odluke za provođenje bubrežnog nadomjesnog liječenja, osim ispunjenja F kriterija prema RIFLE klasifikaciji, utječu i drugi čimbenici kao npr. serumske razine mioglobina, izrazita acidoza i hiperkalijemija, te vrlo izražen SIRS koji je doveo do septičkog šoka⁷⁸.

Navedene varijable utječu i na odabir modaliteta bubrežnog nadomjesnog liječenja. Bubrežno nadomjesno liječenje koje se provodi u bolesnika liječenih u jedinicama intenzivne medicine dijeli se u dvije velike skupine – intermitentne i kontinuirane. Za intermitentne metode (prije svega intermitentna hemodijaliza) specifičan je veći protok krvi (najčešće 200-300 ml/min), kraće trajanje i niža cijena. Kontinuirane metode rade uz niže protoke krvi, traju dulje, te je zbog korištenja specifičnih otopina cijena viša.

Prednost kontinuiranih metoda bubrežnog nadomjesnog liječenja je očuvana hemodinamska stabilnost bolesnika zbog nižih protoka krvi koji manje kompromitiraju venski priljev i minutni volumen srca, te mogućnost kombiniranja difuzije, konvekcije i ultrafiltracije⁷⁹ čime je omogućena veća fleksibilnost te odstranjenje određenih molekula (kao npr. mioglobina, molekule čija serumska koncentracija raste nakon ishemije, nekroze ili nagnječenja mišića) čije je odstranjenje teško izvedivo konvencionalnom dijalizom^{79,80}.

U zadnjih desetak godina, posebna pozornost je posvećena metodama purifikacije plazme tijekom provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja. Cilj purifikacije plazme je neselektivno odstranjenje proupalnih (prije svega interleukina 1 i faktora nekroza tumora α) i protuupalnih (npr. interleukina 6 i faktora transformacije rasta β) citokina iz krvi. Na taj način smanjuje se stopa oštećenja organske funkcije tijekom rane faze sustavnog upalnog odgovora i izbjegava imunoparaliza koja nastaje kao posljedica djelovanja protuupalnih citokina u kasnijim fazama sepse, što može dovesti do pojave oportunističkih infekcija (npr. pneumonija, uroinfekcija ili infekcija dekubitusa)⁸¹. Najčešće korišteni modaliteti purifikacije plazme su korištenje

dijaliznih membrana sa adsorptivnim svojstvima, visokovolumna hemodiafiltracija i hemadsorptivni filteri⁸².

U ovom istraživanju ispitan je i utjecaj kombiniranog imunog odgovora kao posljedice bakteriemije i upalne reakcije uzrokovane izvantjelesnim krvotokom, tzv. post-perfuzijska pluća, na poslijeoperacijsku plućnu funkciju. Mjereni parametri bili su Carricov indeks te vrijeme potrebno do ekstubacije bolesnika. U određenim kliničkim uvjetima razlika u parcijalnim tlakovima kisika u alveolama i arterijskoj krvi, tzv. a-A razlika ili gradijent (mjerena u kPa ili mmHg) precizniji je pokazatelj alveolarnog transportnog kapaciteta za kisik, npr. u bolesnika koji spontano dišu ili postoji značajan anatomski uvjetovan mimotok. S obzirom na činjenicu da je prilikom probira ispitanika isključena populacija kod koje je očekivan značajan mimotok, kao u bolesnika s akutnom pneumonijom, Carricov indeks smatra se dovoljno pouzdanim parametrom za procjenu plućne funkcije. Uz sve navedeno, prema Berlinskoj klasifikaciji ARDS⁸³, upravo je Carricov indeks parametar izbora za procjenu težine ozljede plućne funkcije. Prema navedenom konsenzusu, procjena težine ARDS-a pojednostavljena je, te se ovisno o vrijednostima Carricova indeksa, akutna ozljeda pluća klasificira kao blaga, srednje teška i teška. Kod blage ozljede pluća Carricov indeks veći je od 200, a manji od 300 mmHg uz pretpostavku mehaničke ventilacije s pozitivnim tlakom na kraju izdisaja (engl. *positive end expiratory pressure* – PEEP) većim ili jednakim 5 mbar, kod srednje teške Carricov indeks manji je od 200, a veći od 100 mmHg uz PEEP veći ili jednak 5 mbar, a kod teške ozljede pluća manji je od 100 mmHg uz PEEP 5 ili više mbar.

Zbog svega navedenog Carricov indeks je odabran u ovom istraživanju kao ispitivani parametar jer je mehanizam nastanka ozljede pluća u ovih bolesnika patogenetski i klinički vrlo sličan ARDS-u.

Prema istraživanju Esteve i sur. vrijednosti Carricova indeksa tri sata nakon prijema u JIM nakon kardiokirurškog zahvata uz primjenu izvantjelesnog krvotoka izravan je prediktor ishoda liječenja, te je u navedenom istraživanju dokazano da su vrijednosti niže od 241 mmHg odsječna (engl. *cut-off*) vrijednost koja definira pojavu poslijeoperacijskih respiratornih komplikacija. Vrijednosti niže od 202 mmHg imaju prediktivnu vrijednost kao rizični faktor smrtnosti u JIM-u. U navedenom istraživanju istraženo je 2775 bolesnika kojima su provedeni svi kardijalni zahvati osim transplantacije srca⁸⁴.

U ovom istraživanju (Tablica 29), vrijednosti Carricova indeksa značajno su niže kod umrlih bolesnika tek 24 h nakon prijema u JIM (319 vs 250 mmHg, $p=0,031$). Vrijednosti Carricova indeksa tri sata nakon prijema niže su nego u istraživanju Esteve i sur. i kod umrlih (236 vs 288

mmHg) i kod preživjelih bolesnika (275 vs 329 mmHg). Navedena razlika može se objasniti sustavnim upalnim odgovorom prisutnim u bolesnika oboljelih od IE-a.

Postoji statistički značajna razlika u promjenama Carricova indeksa između mjerenja (pri prijemu, 3, 6, 12 i 24 h nakon prijema u JIM). Međutim, između dvije ispitivane skupine bolesnika, nakon provedene korekcije po Bonferroniju (Tablica 18), nije dokazana statistički značajna razlika u Carricovu indeksu koja bi upućivala na teže oštećenje plućne funkcije u jedne skupine. Tijekom prvih 24 h u JIM-u primijećen je postepeni oporavak plućne funkcije u obje skupine bolesnika, što je najvjerojatnije posljedica postepene hemodinamske stabilizacije, uspostave normotermije te diureze koja je stimulirana furosemidom intravenski ukoliko je bila ispod 0,3 ml/kg/h.

Vrijeme do ekstubacije bolesnika značajno je kraće (medijan 18,5 h vs 16 h, $p=0,028$) u bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima. S obzirom na izostanak statistički značajne razlike u Carricovu indeksu između skupina tijekom prvih 24 sata boravka u JIM-u, dolazi se do zaključka da na odluku o odvajanju bolesnika od mehaničke ventilacije i ekstubaciji utječe više čimbenika – osim plućne funkcije važni su i stanje svijesti, mišićna snaga, hemodinamska stabilizacija, normotermija te zadovoljavajuće razine drenaže na prsne drenove. Linearnom regresijom nije dokazana statistički značajna prediktivna vrijednost Carricova indeksa tijekom prijema u JIM za trajanje mehaničke ventilacije (Tablica 26).

Prosječni boravak u JIM-u bio je statistički značajno kraći u bolesnika kojima IE nije uzrokovan oralnim patogenima. Na navedene rezultate potrebno je gledati u svjetlu statistički značajne razlike u SOFA zbroju između dviju skupina bolesnika.

Bolesnici s IE-om koji nije bio uzrokovan oralnim patogenima imali su statistički značajno viši SOFA zbroj u usporedbi s bolesnicima kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima.

Inicijalna namjena SOFA zbroja je kompozitna ocjena oštećenja različitih organskih sustava u septičnih bolesnika te procjena smrtnosti tih bolesnika. Više puta je dokazana prediktivna vrijednost SOFA zbroja, i to kod većine bolesnika primljenih u JIM, a ne samo kod septičnih bolesnika⁸⁵⁻⁸⁷. Novija istraživanja pokazala su da SOFA zbroj, osim za procjenu predviđene smrtnosti bolesnika u JIM-u ima i prediktivnu vrijednost za trajanje boravka bolesnika u JIM-u i bolnici^{88,89}. S obzirom na dokazane značajne razlike ta dva mjerena parametra, razlika u vrijednosti SOFA zbroja jedan je od razloga kraćeg trajanja boravka bolesnika kojima je IE uzrokovan patogenima oralnog podrijetla u JIM-u. U ovom istraživanju linearnom regresijom

dokazana je statistički značajna prediktivna vrijednost inicijalnog SOFA zbroja kako za trajanje mehaničke ventilacije, tako i za trajanje boravka u JIM-u kod ispitivanih bolesnika.

Važno je napomenuti da je trajanje boravka u JIM-u (za razliku od vremena do ekstubacije) puno teže uspoređivati s rezultatima dobivenim u drugim monocentričnim istraživanjima. Razlog je velik broj paramedicinskih čimbenika koji mogu utjecati na trajanje (opremljenost kirurških odjela za zbrinjavanje bolesnika u poslijeoperacijskom razdoblju, educiranost sestara u postintenzivnim bolesničkim sobama, mogućnost provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja na odjelu te planirani otpust bolesnika iz JIM-a koji je obično u jutarnjim satima). Stoga smatram da bi u istraživanjima ovakvog tipa, u kojima se mjeri i vrijeme boravka u jedinici intenzivne medicine, trebalo prilagoditi ispitivane parametre. Umjesto trajanja boravka u jedinici intenzivne medicine, mislim da bi smanjenje SOFA zbroja bilo realniji pokazatelj potreba bolesnika za intenzivnim liječenjem. Prednost SOFA zbroja je numerički prikaz trenutnog stanja bolesnika u koji su uračunati svi značajni parametri koji su obično u kliničkoj praksi razlog za prijem ili produljeno liječenje u JIM-u. U usporedbi s APACHE⁹⁰ ili SAPS⁹¹ sustavima bodovanja, u SOFA zbroj ne ulaze kronične bolesti koje su bile prisutne i prije prijema u JIM.

Osim SOFA, APACHE i SAPS sustava bodovanja, u primjeni su i sustavi bodovanja specifični za kardijalnu kirurgiju, kao npr. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)⁹² ili CASUS (Cardiac Surgery Score)⁹³ koji su primjenljivi za procjenu očekivane stope smrtnosti u ovih bolesnika. Dapače, u usporedbi sa drugim bodovnim sustavima, zbroj prema CASUS bodovnom sustavu pokazao se kao najbolji prediktor stope smrtnosti u bolesnika koji su liječeni u jedinicama intenzivne medicine nakon kardijalnih zahvata (ROC – CASUS AUC 89%, EuroSCORE AUC 82%, SOFA AUC 76%)⁹⁴. U izravnoj usporedbi CASUS i SOFA zbroja, unatoč boljoj prediktivnoj vrijednosti CASUS zbroja za 30 dnevnu smrtnost, SOFA zbroj se pokazao dovoljno pouzdanim prediktorom kod svih kardijalnih bolesnika⁹⁵. Međutim, CASUS i EuroSCORE bodovni sustavi ne računaju parametre koji mogu biti značajno oštećeni od posljedica infektivnog zbijanja, kao npr. Carricov indeks (pokazatelj transportnog kapaciteta alveolokapilarne membrane za kisik čija vrijednost je jedna od bodovnih komponenti SOFA zbroja). Upravo navedene činjenice u ovom istraživanju korišten je SOFA zbroj.

U ovom istraživanju nije uspoređivana dinamika promjene SOFA zbroja, tj. usporedba SOFA zbroja pri prijemu u operacijsku salu s poslijeoperacijskim SOFA zbrojevima zbog činjenice da je kod većine kardiokirurških bolesnika u ranom poslijeoperacijskom razdoblju potrebna potpora inotropima i vazokonstriktorima te zbog navedenog ne bi bio pružen realan uvid u promjenu kliničkog stanja ispitivanih bolesnika.

Između ispitivanih skupina bolesnika ne postoji statistički značajna razlika u kumulativnoj bilanci tekućine tijekom boravka u JIM-u. U obje skupine ispitanika ostvarena je kumulativna pozitivna bilanca od 1200 ml (medijan 1220 vs 1190 ml, $p=0,59$).

Između navedenih skupina bolesnika nije dokazana statistički značajna razlika niti u kumulativnoj bilanci tekućine između preživjelih i umrlih bolesnika. Nije dokazana statistički značajna razlika u unutarbolničkoj smrtnosti između bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana i bolesnika kojima je bila manja od medijana.

Pozitivna bilanca tekućine ima izravan utjecaj na unutarbolničku smrtnost. Razlog tome je akumulacija vode u međustaničnom prostoru, edem tkiva, hipoperfuzija organa, oštećenje organske funkcije i povećane potrebe za transfuzijskim liječenjem kao posljedica hemodilucije. Prema istraživanju Cordemans i sur. kod bolesnika liječenih u JIM-u grupa preživjelih 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 do divergencije kumulativne bilance tekućine između preživjelih i umrlih bolesnika dolazi tek nakon 3. dana, za razliku od ispitanika u ovom istraživanju gdje je boravak u JIM-u trajao prosječno dva dana, a pozitivna bilanca u tom razdoblju iznosila je 1200 ml. Iako su te bilance značajno više nego u ovom istraživanju, potrebno je napomenuti da se radi o internističkim bolesnicima, u kojih nema gubitaka drenažom, te su ti bolesnici imali viši SOFA zbroj pri prijemu u odnosu na bolesnike u ovom istraživanju (10,4 vs 4,7-7,7). Osim bilance tekućine, u tom istraživanju su mjerene i razlike u ekstravaskularnoj plućnoj vodi (engl. *extravascular lung water* – EVLW) te intraabdominalnom tlaku. Ekstravaskularna plućna voda hemodinamski je parametar mjeran transpulmonalnom termodilucijom (na tržištu su dostupni sustavi Pulsion PiCCO i Edwards VolumeView), a izračunom razlike ukupnog sadržaja tekućine u prsištu te volumena krvi u srcu na kraju diastole i volumena krvi u plućnoj cirkulaciji daje indirektan uvid u transudaciju. Transpulmonalnom termodilucijom osim vrijednosti ekstravaskularne plućne vode može se i izmjeriti indeks plućne vaskularne permeabilnosti (definiran kao omjer ekstravaskularne plućne

vode i volumena krvi u plućnoj cirkulaciji). U navedenom istraživanju vrijednosti EVLW i intraabdominalnog tlaka bile su značajno više u bolesnika koji nisu preživjeli⁹⁶.

Prema istraživanju Pradeep i sur. napravljenom na kardiokirurškim bolesnicima, agresivna intraoperacijska volumna nadoknada povezana je s 90-dnevnom smrtnosti. Do statistički značajnog porasta smrtnosti dolazi ako je infundirano više od 3,9 l (što je bio medijan) infuzije, a taj porast postaje drastičan ako je infundirano više od 9 l. Nevezano o tome radi li se o kristaloidnim ili koloidnim otopinama⁹⁷. Jedan od razloga agresivne nadoknade tekućine tijekom kardiokirurških operacija donošenje je terapijskih odluka vođenih statičkim, tlačnim parametrima (kao što su središnji venski tlak i okluzivni tlak plućne arterije). Primjena plućnog arterijskog katetera kao sredstva hemodinamskog praćenja bolesnika u kardijalnoj kirurgiji povezana je sa većom stopom unutarbolničke smrtnosti, prije svega zbog agresivnijih terapijskih odluka (nadoknada tekućine i korištenje inotropnih lijekova)⁹⁸. Sa ciljem izbjegavanja nepotrebne intravenske administracije tekućine, postupno se napušta korištenje statičnih parametara te se koriste dinamički parametri kao što su varijacija udarnog volumena i varijacija pulsog tlaka – metode koje su se pokazale preciznijima u razlučivanju bolesnika koji će na nadoknadu tekućine reagirati povećanjem udarnog volumena srca (ROC - *receiver operator curve* površina pod krivuljom – varijacija udarnog volumena 85.7%, varijacija pulsog tlaka 87.1%, središnji venski tlak 53.3%, okluzivni tlak plućne arterije 29.8%)⁹⁹.

Agresivna nadoknada tekućine u kardiokirurških bolesnika nije specifična samo za intraoperacijsko razdoblje, nego i za rano poslijeoperacijsko razdoblje. Tijekom prvih 12 sati (a nerijetko i dulje) pojačana je drenaža na prsne drenove, primarno uzrokovana neadekvatnom kirurškom hemostazom, ali i poremećajima zgrušavanja krvi nastalima kao posljedica hipotermije, hemodilucije i sustavnog upalnog odgovora. Tijekom tog razdoblja bolesnik je izložen značajnim količinama infundiranih kristaloida i koloida, kao i transfundiranih krvnih pripravaka. Sve navedeno, udruženo sa imunom reakcijom na krvne pripravke (koja je u određenoj mjeri uvijek prisutna kod homologne transfuzije), dovodi do degradacije glikokaliksa¹⁰⁰.

Glikokaliks je proteoglikanska, glikozaminoglikanska i sijaloproteinska mreža smještena na površini zdravog endotela, kojoj su sastavne komponente sindekan i glipikan, hijaluronska kiselina te heparan, dermatan i hondroitin sulfat. Funkcija glikokaliksa je dvojaka. Zajedno sa serumskim proteinima koji se vežu na negativno nabijenu površinu glikokaliksa stvara barijeru debljine oko 1 µm koja omogućuje zadržavanje serumskih proteina i vode intravaskularno, usprkos povećanom hidrostatskom tlaku u odnosu na ekstravaskularni prostor te zadržavanje dinamičke ravnoteže između intravaskularnog i međustaničnog prostora. Plazmatski ultrafiltrat

siromašan proteinima koji je ipak prošao kroz male pore u glikokaliksu i stijenku endotela aktivno se odstranjuje limfom te se na taj način sprječava nastanak edema¹⁰⁰. Druga vrlo važna funkcija glikokaliksa je imunomodulacija, regulacija adhezije i migracija leukocita i inhibicija intravaskularne tromboze.

Imunomodulatorna funkcija glikokaliksa igra važnu ulogu u očuvanju funkcije pluća tijekom upalnih zbivanja. Mehanizmi posredovani faktorom nekroze tumora α uzrokuju gubitak heparan sulfata posredovan aktivacijom endotelne heparanaze. Navedene promjene dovode do degradacije glikokaliksa i povećane dostupnosti endotelnih površinskih molekula čime je omogućeno prijanjanje neutrofila na njihovu površinu. Nakon adhezije neutrofila na površinu endotela dolazi do oštećenja stijenke, povećane kapilarne permeabilnosti i razvoja kliničke slike akutne ozljede pluća koja može progredirati i do ARDS¹⁰¹.

Glikokaliks je bolesnicima operiranima zbog IE-a oštećen na tri različita načina. Kao posljedica prolongirane bakteriemije i upale, kirurške traume i izlaganja izvantjelesnom krvotoku. Upravo je zbog toliko kompromitirane funkcije glikokaliksa u ovoj populaciji bolesnika iznimno važna precizna nadoknada volumena, izbjegavanje preopterećenja kristaloidnim otopinama i održavanje normoglikemije.

Važno je spomenuti da je u istraživanju koje su proveli Bihari i sur. u bolesnika liječenih u kombiniranim kirurškim i internističkim jedinicama intenzivne medicine, koji su ventilirani dulje od 48 h, faktor koji utječe na smrtnost bolesnika opterećenje natrijem, a ne vodom¹⁰². Bolesnici koji su u navedenom radu imali višu stopu smrtnosti primali su 2 do 3 puta veću količinu natrija od preporučene dnevne količine. Preopterećenje natrijem dovodi do akumulacije u međustaničnom prostoru, retencije vode i razvoja edema. Osim toga, kod bolesnika koji su mehanički ventilirani pozitivni intratorakalni tlakovi dovode do smanjenja venskog priljeva u srce i aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koji dodatno pogoršava zadržavanje natrija.

U svjetlu tog istraživanja potrebno je i gledati na rezultate ovog istraživanja. U JIM-u u kojem su liječeni ispitanici u ovom istraživanju, standardna kristaloidna tekućina koja se primjenjuje za održavanje intravaskularnog volumena je 10% glukoza sa brzodjelujućim inzulinom. Zbog navedenog, opterećenje natrijem značajno je manje u ovom istraživanju te bi to moglo biti razlog zbog čega nije dokazana statistički značajna razlika iznosa kumulativne bilance tekućine između skupina preživjelih i umrlih bolesnika. Osim navedene intravenske primjene otopina sa nižom koncentracijom natrija, standardna enteralna i parenteralna prehrana ovih bolesnika siromašna je natrijem, obzirom na činjenicu da se u kardiokirurškoj jedinici intenzivne medicine liječi velik broj bolesnika sa hipertenzijom, te im je zbog toga smanjen unos natrija.

Potrebno je napomenuti da postoje određena ograničenja u provođenju ovog istraživanja. Jedno od ograničenja je podatak o provedenim dentalnim zahvatima unutar 60 dana prije nego su bolesnici operirani zbog IE-a. S obzirom na činjenicu da je dokumentacija često nepotpuna, te je u takvim slučajevima uzet anamnestički podatak od bolesnika i heteroanamnestički od članova bolesnikove obitelji, zabilježeno je samo da je proveden dentalni zahvat, ali nije zabilježeno koliko je invazivan. Stoga je dobiveni rezultat koji pokazuje statistički značajnu povezanost dentalnih zahvata i IE-a uzrokovanog oralnim patogenima potrebno promatrati u tom svjetlu. Lako je moguće da su dentalni zahvati koji su provedeni u tih bolesnika bili takvoga tipa da ne uzrokuju bakteriemiju.

Uvjetno ograničenje u ovom istraživanju bilo je korištenje Carricova indeksa za procjenu plućne funkcije. Iako se navedeni parametar smatra dovoljno pouzdanim te se između ostalog i koristi za procjenu težine ARDS-a prema Berlinskim kriterijima, smatram da bi korištenje indeksa oksigenacije (oxygenation index, OI - mjereno kao umnožak udjela udahnutog kisika i srednjeg tlaka u dišnim putevima, te podijeljeno s vrijednosti parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi) moglo biti precizniji pokazatelj plućne funkcije. Razlog zbog čega OI nije korišten je činjenica da nije bio dokumentiran u medicinskoj dokumentaciji ispitanika u retrospektivnom kraku istraživanja. Međutim, prema provedenom istraživanju od Aslanidis i sur. postoji značajna korelacija između OI-a i Carricova indeksa u bolesnika s akutnom ozljedom pluća ili ARDS-om, koja opravdava korištenje Carricova indeksa u ovih bolesnika (iako su tu bile uključene sve skupine bolesnika, a ne isključivo kardiokirurški)¹⁰³.

Još jedan relativni nedostatak ovog istraživanja je korištenje kumulativne bilance tekućine umjesto individualno dnevnih bilanci. Zbog navedenog nije dokazana statistički značajna razlika u skupinama bolesnika ovisno o provođenju bubrežnog nadomjesnog liječenja. U bolesnika koji razviju akutno bubrežno zatajenje, inicijalne dnevne bilance tekućine su izrazito pozitivne, a kad se započne bubrežno nadomjesno liječenje, bilance su izrazito negativne (kod volumno preopterećenih bolesnika odstranjuje se ovisno o hemodinamskoj stabilnosti 150-200 ml vode na sat) te bi uvid u dinamiku promjene bilance tekućine omogućio bolji uvid kada se započinje bubrežno nadomjesno liječenje u bolesnika uključenih u ovo istraživanje.

Smatram da bi ovo istraživanje dalo još preciznije rezultate o stopi preživljenja bolesnika da su umjesto kategoričkog prikaza unutarbolničke smrtnosti korišteni podatci o preživljenju unutar prvih 6 mjeseci, te dobiveni rezultati prikazani kao Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bolesnika. S obzirom na to da do navedenih podataka nije bilo moguće doći u retrospektivnom kraku istraživanja, korišteni su kategorički podatci.

Infektivni endokarditis predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem zbog visoke smrtnosti, visokih troškova liječenja te nepostojanja zajedničkog stava za provođenje antimikrobne profilakse. Ovo istraživanje trebalo bi poslužiti kao prvi korak u provođenju većih, prospektivnih multicentričkih studija koje će dati definitivan odgovor o potrebi za provođenjem antimikrobne profilakse i naposljetku dovesti do stvaranja smjernica za profilaksu prilikom provođenja dentalnih zahvata na nacionalnoj razini.

6. Zaključak

1. U ovom istraživanju nije dokazana statistički značajna razlika u unutarbolničkoj smrtnosti između operiranih bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima i bolesnika kojima je IE uzrokovan ostalim uzročnicima, prema tome nije potvrđena primarna hipoteza ovog istraživanja.
2. Bolesnici kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima imali su niži SOFA zbroj pri prijemu, kraće vrijeme do ekstubacije i kraće vrijeme boravka u jedinici intenzivne medicine.
3. SOFA zbroj pri prijemu, trajanje mehaničke ventilacije i boravka u JIM-u bili su značajno niži u preživjelih bolesnika.
4. Vrijednost SOFA zbroja u trenutku prijema ima prediktivnu vrijednost za trajanje mehaničke ventilacije i boravka u JIM-u kod bolesnika operiranih zbog IE-a.
5. Bris plaka je značajno češće pozitivan na najčešće oralne patogene kod bolesnika kojima je endokarditis uzrokovan oralnim patogenima u odnosu na bolesnike kojima je IE uzrokovan ostalim uzročnicima.
6. Bolesnici kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima imali su značajno češće dentalne zahvate u razdoblju od 60 dana prije operacije od bolesnika kojima je IE uzrokovan ostalim uzročnicima.
7. Dokazana je značajna razlika u dinamici promjene Carricova indeksa tijekom prva 24 h boravka u JIM-u, ali nije dokazana statistički značajna razlika u dinamici tih promjena između bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima i bolesnika kojima je uzrokovan ostalim uzročnicima.
8. Vrijednosti Carricova indeksa mjerene 24 h nakon prijema u JIM značajno su niže kod umrlih bolesnika.
9. S obzirom na neusklađenost smjernica različitih društava, potrebna su multicentrična prospektivna istraživanja koja će biti provedena na velikom broju ispitanika da bi se donijele unificirane smjernice za antibiotsku profilaksu u bolesnika koji se podvrgavaju dentalnim zahvatima.

7. Popis literature

- 1 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ *et al.* *Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association.* 2015 doi:10.1161/CIR.0000000000000296.
- 2 Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, Romero-Corral A, Yun J, Pressman GS *et al.* 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, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H *et al.* Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**: e1816.
- 4 Grinberg M, Solimene MC. Historical aspects of infective endocarditis. *Rev Assoc Med Bras* 2011; **57**: 228–233.
- 5 Contrepois A. Towards a History of Infective Endocarditis. *Med Hist* 1996; **40**: 25–54.
- 6 Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol. Clin.* 2003; **21**: 159–166.
- 7 Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovasc Pathol* 2006; **15**: 256–263.
- 8 Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber R-E *et al.* Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol* 2013; **11**: 35–50.
- 9 Becker RC, Dibello PM, Lucas F V. Bacterial tissue tropism: An in vitro model for infective endocarditis. *Cardiovasc Res* 1987; **21**: 813–820.
- 10 Lowrance JH, Baddour LM, Simpson W a. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by *Streptococcus sanguis*. *J Clin Invest* 1990; **86**: 7–13.
- 11 Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. *Streptococcus* Adherence and Colonization. *Microbiol Mol Biol Rev* 2009; **73**: 407–50.
- 12 Heying R, van de Gevel J, Que Y-A, Moreillon P, Beekhuizen H. Fibronectin-binding proteins and clumping factor A in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis: FnBPA is sufficient to activate human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007; **97**: 617–626.
- 13 Chavakis T, Wiechmann K, Preissner KT, Herrmann M. *Staphylococcus aureus* interactions with the endothelium in disturbing host defense systems. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 278–285.

- 14 Foster TJ, Höök M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 1998; **6**: 484–488.
- 15 Reyes MP, Reyes KC. Gram-negative endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2008; **10**: 267–274.
- 16 Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1318–1330.
- 17 Yuan SM. Clinical significance of mitral leaflet flail. *Cardiol J* 2009.
- 18 Megalla S, Holtzman D, Aronow WS, Nazari R, Korenfeld S, Schwarcz A *et al.* Predictors of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Med Sci Monit* 2011; **17**: CR537-CR541.
- 19 Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim* 2016; **8**: 583–592.
- 20 Fariori JB, Silverman ME. A consideration of the differences between a Janeway's lesion and an Osler's node in infectious endocarditis. *Chest* 1976; **70**: 239–243.
- 21 Matsui Y, Okada N, Nishizawa M, Kaneko H, Watanabe M, Miura Y *et al.* An Osler's Node and a Janeway Lesion. *Intern Med* 2009; **48**: 1487–1488.
- 22 Konstantinidis K, Akinseye-Affum N. Osler node. *Circulation* 2014; **129**: 445–447.
- 23 Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The Pathogenesis of Sepsis. *Annu Rev Pathol* 2011; **6**: 19–48.
- 24 Chaudry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS *et al.* Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In Vivo (Brooklyn)* 2015; **27**: 669–684.
- 25 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016; **315**: 801–10.
- 26 Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; **14**: 207.
- 27 Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Sarma J V, Ward PA. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med (Cambridge, Mass)* 2008; **14**: 327–336.
- 28 Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R *et al.* Septic cardiomyopathy: Hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2011; **100**: 661–668.
- 29 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.

- 30 Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. *Br J Exp Pathol* 1972; **53**: 50–53.
- 31 LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 4665–4672.
- 32 Kiefer T, Park L, Wang A. and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA* 2011; **306**: 2239–2247.
- 33 Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2009; **119**: 2844–2853.
- 34 Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; **18**: 425–438.
- 35 Punjabi P, Taylor K. The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013; **32**: 250–260.
- 36 DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; **306**: 688–91.
- 37 Vražić D, Mioviski Z, Strozzi M, Puhar I, Badovinac A, Božić D *et al.* Periodontal Disease and its Association with Angiographically Verified Coronary Artery Disease. *Acta Stomatol Croat* 2015; **49**: 14–20.
- 38 Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 273–282.
- 39 Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin. Immunopathol.* 2012; **34**: 43–62.
- 40 Schreiber JU, Lancé MD, De Korte M, Artmann T, Aleksic I, Kranke P. The effect of different lung-protective strategies in patients during cardiopulmonary bypass: A meta-analysis and semiquantitative review of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; **26**: 448–454.
- 41 Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2006; **21**: 225–8.
- 42 Schlensak C, Doenst T, Preußner S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**: 1199–1205.
- 43 Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory

- response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. 2000; **4975**.
- 44 Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002; **121**: 1269–1277.
- 45 Engels GE, Dodonov M, Rakhorst G, van Oeveren W, Milano AD, Gu YJ *et al*. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on lung function in elderly patients. *Int J Artif Organs* 2014; **37**: 679–87.
- 46 Taubert KA, Wilson W. Is endocarditis prophylaxis for dental procedures necessary? *Heart Asia* 2017; **9**: 63–67.
- 47 Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; **117**: 3118–3125.
- 48 Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M *et al*. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* 2007; **116**: 1736–1754.
- 49 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). *Eur Heart J* 2009; **30**: 2369–2413.
- 50 Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; **91**: 715–718.
- 51 NICE. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures entional procedures. 2015.
- 52 Swiston J, Shafran SD, Kassam N. Isolated native tricuspid valve endocarditis caused by viridans streptococcus. *Can J Infect Dis* 2001; **12**: 305–307.
- 53 Chugh TD, Burns G, Bahr GM. Adhesion of Staphylococcus epidermidis to a Human Cardiac Cell Line Mediated by Lipoteichoic Acid. 1999; **13110**: 91–97.
- 54 Percy MG, Gründling A. Lipoteichoic Acid Synthesis and Function in Gram-Positive Bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2014; **68**: 81–100.
- 55 Speirs CF, Stenhouse D, Stephen KW, Wallace ET. Comparison of human serum, parotid and mixed saliva levels of phenoxymethylpenicillin, ampicillin, cloxacillin and cephalexin. *Br J Pharmacol* 1971; **43**: 242–7.
- 56 Nord CE. Concentrations of cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin in dental alveolar serum and mandibular bone. *Int J Oral Surg* 1982; **11**: 40–43.

- 57 Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. *BMC Oral Health* 2006; **6**: 1–7.
- 58 Wu H, Moser C, Wang H, Høiby N, Song Z. Strategies for combating bacterial biofilm infections. 2015; : 1–7.
- 59 Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK, Blackstone EH, Pettersson GB. Current Hypotheses in Cardiac Surgery : Biofilm in Infective Endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015. doi:10.1053/j.semtcvs.2015.12.005.
- 60 Kobayashi H, Oethinger M, Tuohy MJ, Procop GW, Bauer TW. Improved detection of biofilm-formative bacteria by vortexing and sonication: A pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2009; **467**: 1360–1364.
- 61 Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR *et al.* Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med* 2007; **357**: 654–663.
- 62 Josephson KL, Gerba CP, Pepper IL. Polymerase chain reaction detection of nonviable bacterial pathogens. *Appl Environ Microbiol* 1993; **59**: 3513–3515.
- 63 Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *J Intensive Care* 2015; **3**: 36.
- 64 Baršić B. Kemoprofilaksa infekcijskog endokarditisa. *Medicus* 2016; **25**: 177–179.
- 65 Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK SH. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis– related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; **140**: 1238–44.
- 66 Tubiana S, Blotière P-O, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J *et al.* Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. *Bmj* 2017; : j3776.
- 67 Mydina MI, Dimitrakakis G, Younisa J, Nowella J, Athanasiouc T, Kourliourosa A. Optimal thromboprophylaxis following bioprosthetic aortic valve replacement: Still a matter of debate? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; **15**: 109–114.
- 68 Macan D, Čabov T, Šnjarić D, Perić B, Špiček-Macan J, Brajdić D. Antibiotška profilaksa infekcijskog endokarditisa u stomatologiji – kardiološka praksa. *Liječnički Vjesn* 2005; **127**: 72–76.
- 69 Šušković T, Vukičević-Baudoin D, Planinc D. Značen je kemoprofilakse endokarditisa odontogenog podrijetla. *Acta Stomatol Croat* 1994; **28**: 155–160.
- 70 Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L *et al.* Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy.

- Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 1179–1186.
- 71 Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M *et al.* Glomerulonephritis associated with MRSA infection: A possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995; **47**: 207–216.
- 72 Grubitzsch H, Schafer A, Claus B, Treskatsch S, Sander M, Wolfgang K. Determinants for increased resource utilization after surgery for prosthetic valve endocarditis. *J Hear Valve Dis* 2014; **23**: 752–758.
- 73 Hyun KK, Ho SS, Yong HF, Sung YP, Chang MH, Sun K. The effects of pulsatile flow upon renal tissue perfusion during cardiopulmonary bypass: A comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow. *ASAIO J* 2005; **51**: 30–36.
- 74 Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; **27**: 983–1033.
- 75 Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, Sutlic Z, Rudez I, Baric D *et al.* Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; **21**: 366–373.
- 76 Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, DeGrado 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.
- 77 de Oliveira FSV, Freitas FGR, Ferreira EM, de Castro I, Bafi AT, de Azevedo LCP *et al.* 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.
- 78 Kes P, Ljutić D, Bašić-Jukić N, Brunetta B. Indikacije za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije. *Acta Medica Croat* 2003; **57**: 71–75.
- 79 Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J *et al.* Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: Basic principles. *Crit Care* 2016; **20**: 1–11.
- 80 Villa G, Neri M, Bellomo R, Cerda J, De Gaudio AR, De Rosa S *et al.* Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: Practical applications. *Crit Care* 2016; **20**: 1–11.
- 81 Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit Care Clin* 2017; **33**: 167–191.
- 82 Saito A. Current progress in blood purification methods used in critical care medicine. *Contrib Nephrol* 2010; **166**: 100–111.

- 83 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; **307**: 2526–33.
- 84 Esteve F, Lopez-Delgado JC, Javierre C, Skaltsa K, Carrio ML, Rodríguez-Castro D *et al.* Evaluation of the PaO₂/FiO₂ ratio after cardiac surgery as a predictor of outcome during hospital stay. *BMC Anesthesiol* 2014; **14**: 83.
- 85 Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; **22**: 707–710.
- 86 Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. *Crit Care Med* 2009; **37**: 1649–1654.
- 87 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C VJ. Serial Evaluation of the SOFA Score. *Jama* 2001; **286**: 1754–8.
- 88 Jain A, Palta S, Saroa R, Palta A, Sama S, Gombar S. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; **32**: 364.
- 89 Houthoofd R, Ruysinck J, van der Hertten J, Stijven S, Couckuyt I, Gadeyne B *et al.* Predictive modelling of survival and length of stay in critically ill patients using sequential organ failure scores. *Artif Intell Med* 2015; **63**: 191–207.
- 90 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; **13**: 818–829.
- 91 Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc* 1993; **270**: 2957–2963.
- 92 Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR *et al.* Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2012; **41**: 734–745.
- 93 Doerr F, Heldwein MB, Bayer O, Sabashnikov A, Weyman A, Dohmen P *et al.* Combination of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) and Cardiac Surgery Score (CASUS) to Improve Outcome Prediction in Cardiac Surgery. *Med Sci Monit Basic Res* 2015; **21**: 172–178.
- 94 Exarchopoulos T, Charitidou E, Dedeilias P, Charitos C, Routsis C. Scoring systems for outcome prediction in a cardiac surgical intensive care unit: a comparative study. *Am J Crit Care* 2015; **24**: 327–334.

- 95 Badreldin AMA, Doerr F, Ismail MM, Heldwein MB, Lehmann T, Bayer O *et al.* Comparison between sequential organ failure assessment score (SOFA) and cardiac surgery score (CASUS) for mortality prediction after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **60**: 35–42.
- 96 Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W *et al.* 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.
- 97 Pradeep A, Rajagopalam S, Kolli HK, Patel N, Venuto R, Lohr J *et al.* High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2010; **2**: 287–96.
- 98 Schwann NM, Hillel Z, Hoefl A, Barash P, Möhnle P, Miao Y *et al.* Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; **113**: 994–1002.
- 99 Cannesson M, Musard H, Desebbe O, Boucau C, Simon R, H?naine R *et al.* The ability of stroke volume variations obtained with vigileo/flotrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2009; **108**: 513–517.
- 100 Chappell D, Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; **28**: 227–234.
- 101 Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Zemans RL *et al.* The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med* 2012; **18**: 1–20.
- 102 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**: 23–28.
- 103 Aslanidis T, Myrou A, Tsirona C, Kontos A. Comparison of SpO₂ / FiO₂ ratio , Oxygenation index , ventilator ratio and SpO₂/PaCO₂ ratio, SpO₂/PEEP ratio with PaO₂/FiO₂ ratio in critically ill patients. *Greek E-Journal Perioper Med* 2016; **14**: 36–44.

8. Popis slika i tablica

Slika 1 - Patogeneza infektivnog endokarditisa. a) kolonizacija zalistka kao posljedica oštećenja površine. b) kolonizacija kao posljedica upalnog procesa endotela – preuzeto iz: 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
Slika 2 - Endokarditis mitralnog zalistka - preuzeto iz: Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. Cardiovasc Pathol 2006; 15: 256–63.....	6
Slika 3 - Endokarditis trikuspidnog zalistka u intravenskog ovisnika - preuzeto iz: Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. Cardiovasc Pathol 2006; 15: 256–63.	7
Slika 4 - Prikaz Oslerovog čvorića (A) i Janeway lezije (B) uz prateće mikroskopske preparate. HE – hemalaun-eozin bojanje (C), bojanje po Gramu (D). Preuzeto iz: Matsui Y, Okada N, Nishizawa M i sur. An Osler’s Node and a Janeway Lesion. Intern Med 2009; 48: 1487–8.....	8
Slika 5 - Ehokardiografski (transezofagealna ehokardiografija - TEE) prikaz vegetacije na prednjem listiću mitralnog zalistka - preuzeto iz: Carvalho MS, Trabulo M, Ribeiros R i sur. A case of native valve infective endocarditis in an immunocompromised patient. Rev Port Cardiol. 2012 Jan; 31(1): 35	11
Slika 6 - TEE prikaz paravalvularnog apscesa - preuzeto iz Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. J Intensive Care Med. 2016; 31(3): 151-63.	11
Slika 7 - Shematski prikaz aparata za izvantjelesni krvotok. Preuzeto i prilagođeno s internet lokacije: http://clinicalgate.com/cardiac-surgery-2/	15
Slika 8 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na spol bolesnika	28
Slika 9 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost mitralnog zalistka	30
Slika 10 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost aortalnog zalistka	31
Slika 11 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost trikuspidalnog zalistka	32

Slika 12 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na plak	33
Slika 13 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na dentalni zahvat	34
Slika 14 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na reintubaciju	35
Slika 15 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na JIM povratak.....	37
Slika 16 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na provođenje bubrežnog nadomjesnog liječenja.	38
Slika 17 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bilancu unosa i iznosa tekućine u jedinici intenzivne medicine (JIM).....	39
Slika 18 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na potrebu za kirurškom revizijom.....	40
Slika 19 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bolnički mortalitet.....	41
Slika 20 - Odnos promjene Carricova indeksa s obzirom na vrijeme kod svih bolesnika: generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)	43
Slika 21 - Odnos promjene Carricova indeksa s obzirom na vrijeme između bolesnika kojima je IE uzrokovan oralnim patogenima te bolesnika kojima je uzrokovan ostalim uzročnicima: generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)	43

Slika 22 - Usporedba dinamike promjene Carricova indeksa kroz vrijeme između preživjelih i umrlih bolesnika (IHM – <i>in-hospital mortality</i> – unutarbolnička smrtnost): generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA).....	46
Slika 23 - Grafički prikaz podataka iz Tablice 21. IHM – unutarbolnička smrtnost (<i>in hospital mortality</i>).....	47
Slika 24 - Usporedba dinamike promjene Carricova indeksa između bolesnika kojima je kumulativna bilanca veća ili manja od medijana (1190 ml): generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)	48
Slika 25 - Povezanost između kumulativne bilance tekućine i provođenog bubrežnog nadomjesnog liječenja. Prikaz srednje vrijednosti, medijana i interkvartilnog raspona. .	49
Slika 26 - Grafički prikaz korelacije vrijednosti Carricovih indeksa kroz vrijeme s vrijednostima kumulativne bilance tekućine te odstupanja od medijana (manja odnosno veća od medijana).....	50
Tablica 1 - Komponente za izračun SOFA zbroja	9
Tablica 2 - Veliki i mali Duke klinički dijagnostički kriteriji za IE	10
Tablica 3 - prikaz smjernica za profilaksu infektivnog endokarditisa različitih društava	19
Tablica 4 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na spol bolesnika	28
Tablica 5 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost mitralnog zalistka	29
Tablica 6 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost aortalnog zalistka	30
Tablica 7 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na zahvaćenost trikuspidalnog zalistka	31
Tablica 8 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na plak	32

Tablica 9 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na dentalni zahvat	33
Tablica 10 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na reintubaciju	35
Tablica 11 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na povratak u JIM.....	37
Tablica 12 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na provođenje bubrežnog nadomjesnog liječenja	38
Tablica 13 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bilancu unosa i gubitaka tekućine u JIM-u.....	39
Tablica 14 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na potrebu za kirurškom revizijom.....	40
Tablica 15 - Razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima koji ne potječu iz usne šupljine s obzirom na bolnički mortalitet.....	41
Tablica 16 - Razlike u kvantitativnim kliničkim vrijednostima između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s bolesnicima koji su imali endokarditis uzrokovan mikroorganizmima: Mann-Whitney U test	42
Tablica 17 - Prikaz podataka statističke obrade analize varijance za ponavljana mjerenja.	44
Tablica 18 - Usporedba ukupnih predviđenih vrijednosti Carricova indeksa (LS <i>estimated means</i>) za sva vremena mjerenja s obzirom na razlike između endokarditisa uzrokovanog oralnim patogenima u usporedbi s ostalim bolesnicima. Post-hoc Bonferroni korekcija	44
Tablica 19 - Razlike u kvantitativnim kliničkim vrijednostima između preživjelih i umrlih bolesnika. Mann Whitney U test.	45
Tablica 20 - Statistička obrada razlike u dinamici promjene Carricova indeksa između preživjelih i umrlih bolesnika – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)	46

Tablica 21 - Usporedba razlike u unutarbolničkoj smrtnosti između skupina bolesnika kojima je kumulativna bilanca tijekom boravka u JIM-u bila veća od medijana (1190 ml). χ^2 test i Fisherov egzaktni test. Nije dokazana statistički značajna razlika između skupina.	47
Tablica 22 - Usporedba dinamike promjene Carricova indeksa između bolesnika kojima je kumulativna bilanca veća ili manja od medijana (1190 ml): generalizirani linearni model – analiza varijance za ponavljana mjerenja (RM-ANOVA)	48
Tablica 23 - Povezanost između kumulativne bilance tekućine i provođenog bubrežnog nadomjesnog liječenja. RRT – bubrežno nadomjesno liječenje. Mann Whitney U test ..	49
Tablica 24 - Povezanost između kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM-u s Carricovim indeksima nakon 0, 3, 6, 12 i 24 h u bolesnika operiranih zbog IE-a. Spearman ρ korelacijska matrica.	49
Tablica 25 - Prikaz prediktivne vrijednosti SOFA zbroja prilikom prijema u operacijsku salu za trajanje mehaničke ventilacije. Linearna regresija.	51
Tablica 26 - Prikaz prediktivne vrijednosti Carricova indeksa prilikom prijema u JIM za trajanje mehaničke ventilacije. Linearna regresija.	51
Tablica 27 - Prikaz prediktivne vrijednosti SOFA zbroja prilikom prijema u operacijsku salu za trajanje boravka u JIM-u. Linearna regresija.	52
Tablica 28 - Prikaz prediktivne vrijednosti Carricova indeksa prilikom prijema u JIM za trajanje boravka u JIM-u. Linearna regresija.	52
Tablica 29 - Usporedba Carricovih indeksa u individualnim mjerenjima između preživjelih i umrlih bolesnika. Mann Whitney U test.	53
Tablica 30 - Distribucija uzročnika po bolesnicima.....	53

9. Životopis

Andrej Šribar rođen je u Zagrebu 1983. godine gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Nakon završene gimnazije, 2001. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirao 2007. godine. Tijekom studija sudjelovao je kao demonstrator u nastavi iz patofiziologije i pedijatrije, a za rad *Dugoročno praćenje djece sa znakovima oštećenja kortikospinalnih puteva u Guillain Barreovom sindromu* dobio je Dekanovu nagradu za najbolji znanstveni rad u akademskoj godini 2006./2007.

Nakon diplome obavio je pripravnički staž u KBC-u Zagreb te je po završetku staža radio kao liječnik u hitnoj pomoći pri Domu zdravlja Koprivničko-križevačke županije. Godine 2009. započinje sa specijalizacijom iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KB-a Dubrava koju završava 2013. Nakon položenog specijalističkog ispita radi kao specijalist anesteziologije na Klinici, a 2017. je položio ispit iz uže specijalnosti intenzivne medicine. Polja njegovog profesionalnog interesa su sepsa, mehanička ventilacija i hemodinamsko praćenje bolesnika.

Poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2014. godine.

Autor je i suradnik na više domaćih i međunarodnih znanstvenih radova, asistent u nastavi na kolegiju iz anesteziologije na studiju Dentalne medicine te pozvani predavač na domaćim i međunarodnim kongresima.

Sretno je oženjen od 2014. godine, a u slobodno vrijeme bavi se glazbom, biciklizmom, squashom i bilijarom.

Popis objavljenih radova:

Poglavlja u udžbenicima:

- Barišić, Nina; Lehman, Ivan; Šribar, Andrej. *Dijagnostika i terapija neuromuskularnih bolesti: Encefalomiopatije. Encefalomiopatije - bolesti više organskih sustava - klinička slika i terapija*. Medicinska naklada, Zagreb, 2007.
- Barišić, Nina; Malčić, Ivan; Šribar, Andrej. *Dijagnostika i terapija neuromuskularnih bolesti: Encefalomiopatije. Kardiomiopatije i neuromuskularne bolesti*. Medicinska naklada, Zagreb, 2007.

Izvorni znanstveni radovi i pregledi u CC časopisima

- Serpa Neto, Ary; ...; Šribar, Andrej; Klarić, Vlasta; ...; Schultz, Marcus J. *Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): an international, multicentre, prospective study*. *Lancet Respiratory Medicine*. 4 (2016), 11; 882-893.
- van Zaane, B; van Klei, WA; Buhre i sur, European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology (Šribar, Andrej). *Nonelective surgery at night and in-hospital mortality: Prospective observational data from the European Surgical Outcomes Study*. *European journal of anaesthesiology*. 32 (2015), 7; 477-485.

Kongresna priopćenja u CC časopisima

- Barišić, Nina; Bašnec, Anica; Jurin, Maja; Šribar, Andrej; Pažanin Leo. *Long term follow up of children with chronic demyelinating polyneuropathy: variability of clinical and electrophysiological course and treatment outcome*. *Neurology*, 2008.
- Barišić, Nina; Šribar, Andrej; Grković, Lana; Lehman, Ivan; Mučić-Pucić, Branka; Bašnec, Anica; Jurin, Maja. *Long-term follow up of children with Guillain-Barré syndrome associated with signs of corticospinal tract involvement*. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2007.

Znanstveni radovi u drugim časopisima

- Husedžinović, Ino; Bradić, Nikola; Šribar, Andrej; Husedžinović, Sanja. *Kristaloidne otopine i acidobazna ravnoteža*. *Liječnički vjesnik*. 135 (2013); 13-15.
- Barišić, Nina; Mueller Julianne; Lehman, Ivan; Sribar, Andrej; Abicht, Angela; Lochmueller, Hanns. *Kongenitalni mijastenički sindromi – dijagnostika i terapija*. *Paediatrica Croatica*, 51 (2007) 165-169.

Kongresna priopćenja u drugim časopisima i knjigama kongresnih sažetaka

- Šribar, Andrej; Klarić, Vlasta; Brađić, Nikola; Peršec, Jasminka; Janeš, Andrea; Škrlin, Jasenka. *Utjecaj oralnih patogena na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa*. Acta stomatologica Croatica, 51 (2017), 3; 254-254.
- Klarić, Vlasta; Šribar, Andrej; Peršec, Jasminka; Milić, Morena; Židak, Davorka. *Treba li procijeniti rizik opstruktivne apneje u snu prije oralnokirurškog zahvata?* Acta Stomatologica Croatica 51 (2017), 3; 254-254.
- Brađić, Nikola; Husedžinović, Ino; Šribar, Andrej. *ECMO for graft failure after heart transplantation*. EuroELSO 2015 - 4th International Congress, Regensburg, Njemačka, 2015.

Sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima

- *A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intravenous Ceftolozane/Tazobactam Compared With Meropenem in Adult Patients With Ventilated Nosocomial Pneumonia (ASPECT-NP)*. Glavni ispitivač u Kliničkoj bolnici Dubrava 2015-2017. ClinicalTrials.gov ID: NCT02070757
- *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Safety and Efficacy of ART-123 in Subjects With Severe Sepsis and Coagulopathy (SCARLET)*. Podispitivač (2013.-2016.) i glavni ispitivač (2016.-2017.) u Kliničkoj bolnici Dubrava. ClinicalTrials.gov ID: NCT01598831