

# Pojavnost infektivnog endokarditisa prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19

---

Kraljić, Paula

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:950679>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



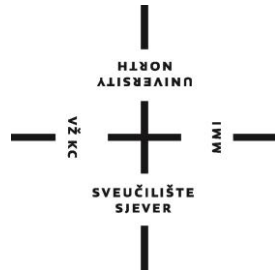
DIPLOMSKI RAD br.

**POJAVNOST INFEKTIVNOG**  
**ENDOKARDITISA PRIJE I TIJEKOM**  
**PANDEMIJE BOLESTI COVID - 19**

Paula Kraljić, 1003133107

Varaždin, Veljača 2024.

**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**  
**Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu**



DIPLOMSKI RAD br.

**POJAVNOST INFEKTIVNOG**  
**ENDOKARDITISA PRIJE I TIJEKOM**  
**PANDEMIJE BOLESTI COVID – 19**

Student:  
Paula Kraljić, 1003133107

Mentor:  
izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović,  
dr.med.

Varaždin, Veljača 2024.

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK Paula Kraljić

MATIČNI BROJ 1003133107

DATUM 3.7.2024.

KOLEGIJ Infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi

NASLOV RADA Pojavnost infektivnog endokarditisa prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU The incidence of infectious endocarditis before and during the COVID-19 pandemic

MENTOR izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

ZVANJE Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. doc. dr. sc. Ivo Dumić-Čule, predsjednik Povjerenstva
2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor
3. doc. dr. sc. Rosana Ribić, član
4. doc. dr. sc. Ivana Živoder, zamjenski član
- 5.

## Zadatak diplomskog rada

BROJ 346/SSD/2024

OPIS

Pandemija bolesti COVID-19 imala je velik utjecaj na globalno zdravlje, postavljajući značajne izazove zdravstvenim sustavima širom svijeta. Prvenstveno utječući na dišni sustav, povezana je s raznim komplikacijama srčano-žilnog sustava zbog svoje sposobnosti oštećenja stanica te prodorom samog virusa u iste. Infektivni endokarditis je ozbiljna infekcija koja zahvaća unutarnju ovojnicu srčanih klijetki i zalistaka. Obično je uzrokovana bakterijama ili gljivama, dok u kontekstu infekcije virusom SARS-CoV-2 može nastati zbog izravne invazije virusa ili kao posljedica nereguliranog imunološkog odgovora - ili pak uz izostanak postojećih čimbenika rizika. U sklopu ovog diplomskog rada provest će se istraživanje kao monocentrična retrospektivna opservacijska studija koja će uključiti sve punoljetne bolesnike s dijagnozom dokazanog endokarditisa i dokazanom infekcijom virusom SARS-CoV-2 u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 1. ožujka 2023. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Glavni cilj istraživanja bit će istražiti i usporediti pojavnost endokarditisa u razdobljima prije i tijekom pandemije bolesti COVID-19, dok će specifični cilj biti usporediti kliničke značajke i čimbenike rizika te usporediti postoji li statistički značajna razlika (ili pak pozitivna korelacija) u pojavnosti endokarditisa i osoba inficiranih virusom SARS-CoV-2 (uz ili bez prisutnost različitih komorbiditeta).

ZADATAK URUČEN

04.07.2024.



POTPIS MENTORA

Tomislav Meštrović

SVEUČILIŠTE  
SJEVER

## **Predgovor**

Zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Tomislavu Meštroviću, dr. med. na stručnoj pomoći, usmjeravanju, pristupačnosti i neiscrpnim savjetima tijekom izrade ovoga rada.

Također, veliku zahvalu upućujem akademskoj zajednici koja mi je pružila stečeno znanje i vještine za nastavak u radu učeći od vrhunskih stručnjaka i profesora.

Veliko hvala obitelji, prijateljima i kolegama na pruženoj podršci tijekom godina studiranja.

## **Sažetak:**

Pandemija bolesti COVID – 19 imala je velik utjecaj na globalno zdravlje postavljajući značajne izazove zdravstvenim sustavima širom svijeta. Infektivni endokarditis je ozbiljna infekcija koja zahvaća unutarnju ovojnicu srčanih klijetki i zalistaka. Obično je uzrokovana bakterijama ili gljivama, dok u kontekstu infekcije virusom SARS – CoV – 2 može nastati zbog izravne invazije virusa ili kao posljedica nereguliranog imunološkog odgovora ili uz izostanak postojećih čimbenika rizika. Infektivni endokarditis manifestira se širokim rasponom simptoma koji su često nalik na simptome uslijed bolesti COVID – 19, a oni uključuju stalnu vrućicu, zimicu, umor, bolove u mišićima i zglobovima, otežano disanje.

Istraživanje je planirano kao opservacijska studija koja će uključiti sve punoljetne bolesnike s dijagnozom dokazanog endokarditisa i virusom SARS – CoV – 2 infekcije u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 1. ožujka 2023. godine na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Glavni cilj istraživanja je bio istražiti i usporediti pojavnost endokarditisa u razdobljima prije i tijekom pandemije bolesti COVID – 19, dok je specifični cilj bio usporediti kliničke značajke i čimbenike rizika te usporediti postoji li statistički značajna razlika ili pozitivna korelacija u pojavnosti endokarditisa i osoba inficiranih virusom SARS – CoV – 2 uz ili bez prisutnost različitih komorbiditeta.

U istraživanje je bilo uključeno 93 bolesnika, od kojih je 24 (25,8 %) bilo prije pandemije bolesti COVID – 19, a tijekom pandemije bolesti COVID – 19 bilo je 69 bolesnika (74,2 %). Najčešći uzročnik u oba razdoblja bio je iz roda *Staphylococcus*. Svi bolesnici liječili su se antibiotskom terapijom, dok je za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 uz antibiotsko liječenje, njih 26,4 % zahtijevalo žurno kardiokirurško liječenje, smrtnih ishoda prije razdoblja pandemije nije bilo, a za vrijeme pandemije bilo 7 smrtnih ishoda (10,6 %). Svi bolesnici imali su opće simptome bolesti, prije razdoblja pandemije bolesti COVID – 19 5,4 % bolesnika imalo je neke od embolijskih incidenata te njih 34,4 % kardiovaskularne simptome, dok je za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19, uz opće simptome bolesti, njih 37,5 % najviše imalo kardiovaskularne simptome. Najčešći komorbiditeti u oba

razdoblja bili su kardiološke bolesti. Iako je više pacijenata oboljelo od endokarditisa tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, istraživanje nije pokazalo kako su bolesnici tijekom razdoblja pandemije preboljeli i bolest COVID – 19.

Bolest COVID – 19 i endokarditis povezani su samim mehanizmom virusa bolesti COVID – 19 radi svoje prirode djelovanja. Uzrokujući snažnu upalnu reakciju, zahvaćeni organizam dovodi do sistemske upale i moguće citokinske oluje koja kao posljedica može oštetiti krvožilni endotel te time dovesti do disfunkcije endokarda. Također, bolest COVID – 19 uzrokuju koagulopatiju koja može biti predispozicija nastanku endokarditisa radi stvaranja tromba na srčanim zaliscima koji uz upalu prethode nastankom vegetacija na zaliscima. Radi sličnosti simptoma bolesti COVID – 19 i endokarditisa, često je moguća odgoda dijagnoze endokarditisa koja za posljedicu dovodi do niza komplikacija koje su povezane s težim slučajima endokarditisa i samog liječenja te ishoda bolesti što zahtjeva uspostavu uključivanja multidisciplinarnog tima u liječenje.

**Ključne riječi:** *Infekcijski endokarditis, endokarditis, bolest COVID – 19, SARS – CoV - 2 virus, pandemija*

## **Summary:**

The COVID – 19 pandemic has had a major impact on global health, posing significant challenges to healthcare systems around the world. Infective endocarditis is a serious infection that affects the lining of the heart's ventricles and valves. It is usually caused by bacteria or fungi, while in the context of infection with the SARS – CoV – 2 virus, it can occur due to direct invasion of the virus or as a result of an unregulated immune response or in the absence of existing risk factors. Infective endocarditis is manifested by wide range of symptoms that are often similar to symptoms due to the disease COVID – 19, and they include constant fever, chills, fatigue, pain in muscles and joints, difficulty breathing.

The research is planned as a observational study that will include all adult patients with a diagnosis of proven endocarditis and/or with SARS – CoV – 2 virus coinfection in the period from January 1., 2018. to March 1., 2023. at the Clinic for Heart and blood vessel diseases, Clinical Hospital Center Zagreb. The main goal of the research was to investigate and compare the incidence of endocarditis in the periods before and during the global pandemic of COVID – 19, while the specific goal was to compare clinical features and risk factors and to compare whether there is a statistically significant difference or positive correlation in the incidence of endocarditis and people infected with the SARS – CoV – 2 virus with or without the presence of various comorbidities.

In the study, 93 patients were included, of which 24 (25,8 %) were before the pandemic of COVID – 19 disease, and 69 patients (74,2 %) were during the pandemic. The most common causative agent in both periods was from the genus *Staphylococcus*. All patients were treated with antibiotic therapy, while during the pandemic, in addition to antibiotic treatment, due to complications of endocarditis, 26,4 % of them required urgent cardiosurgical treatment, there were no deaths before the pandemic period, and during the pandemic there were 7 fatal outcomes (10,6 %). All patients had general symptoms of the disease, before the period of the pandemic, 5,4 % of patients had some embolic incidents, and 34,4 % of them had



cardiovascular symptoms, while during the COVID – 19 pandemic, in addition to the general symptoms of the disease, 37,5 % of them mostly had cardiovascular symptoms. The most common comorbidities in both periods were cardiac disease. Although more patients fell ill with endocarditis during the period of the COVID – 19 pandemic, the research did not show how the patients also recovered from the disease during the pandemic.

The disease COVID – 19 and endocarditis are linked by the very mechanism of the disease virus of COVID – 19 due to its nature of action. Causing a strong inflammatory reaction, the affected organism leads to systemic inflammation and a possible cytokine storm, which as a consequence can damage the vascular endothelium and thus lead to endocardial dysfunction. Also, the disease COVID – 19 causes coagulopathy, which can be a predisposition to the occurrence of endocarditis due to the formation of thrombus on the heart valves, which, along with inflammation precedes the appearance of vegetations on the valves. Due to the similarity of the symptoms of the disease COVID – 19 and endocarditis, it is often possible to delay the diagnosis of endocarditis, which as a result leads to a series of complications that are associated with more severe cases of endocarditis and the treatment itself and the outcome of the disease which requires the establishment of the involvement of a multidisciplinary team in the treatment.

**Key words:** *infectious endocarditis, endocarditis, COVID – 19, SARS – CoV – 2 virus, pandemic*

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA ...	3
1.1. Uzročnici infektivnog endokarditisa .....	4
1.2. Patofiziologija endokarditisa.....	5
2. KLINIČKA SLIKA ENDOKARDITISA.....	6
3. DIJAGNOZA ENDOKARDITISA.....	8
4. LIJEČENJE ENDOKARDITISA.....	10
4.1. Konzervativno liječenje.....	10
4.2. Kirurško liječenje .....	18
5. KOMPLIKACIJE INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA.....	20
6. PREVENCIJA NASTANKA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA .....	22
7. BOLEST COVID – 19.....	23
7.1. Epidemiološke karakteristike bolesti COVID – 19.....	24
7.2. Uzročnik bolesti COVID – 19 .....	25
7.3. Klinička slika bolesti COVID – 19 .....	26
7.4. Dijagnoza bolesti COVID – 19.....	27
7.5. Liječenje bolesti COVID – 19 .....	28
7.5.1. Antivirusni lijekovi .....	28
7.5.2. Imunomodulatori i protuupalni lijekovi .....	30
7.5.3. Antikoagulantna terapija .....	31
7.5.4. Suportivne mjere liječenja .....	32
7.6. Prevencija bolesti COVID – 19 .....	33
7.7. Cijepiva protiv bolesti COVID – 19 .....	34
8. BOLEST COVID – 19 U REPUBLICI HRVATSKOJ.....	36

9. POVEZNICA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA I BOLESTI COVID – 19..	37
10. ULOGA MEDICINSKE SESTRE .....	41
11. ISTRAŽIVAČKI DIO RADA.....	47
11.1. Cilj istraživanja.....	47
11.2. Hipoteze .....	47
11.3. Prikupljanje podataka .....	47
11.4. Statističke metode.....	48
11.5. Rezultati .....	48
11.6. Rasprava.....	57
12. ZAKLJUČAK .....	63
Literatura.....	65
Popis slika .....	71
Popis tablica .....	72

## 1. UVOD

Infektivni endokarditis je upala endokarda, unutarnje ovojnice srca, kao i zalistaka koji odvajaju svaku od četiri komore unutar srca (1). Kao bolest može biti opasno stanje koje zahtjeva brzu dijagnozu i odgovarajući tretman radi svoje sposobnosti da dovede organizam do brzog i značajnog morbiditeta i mortaliteta ako se ne dijagnosticira pravovremeno i ne liječi učinkovito. Nastaje kada prirodnim protokom krvi, uzročnik inficira prethodno oštećene zaliske i unutarnji endotel svojom kolonizacijom te formiranjem lezije, odnosno vegetacije koju čini fibrin, trombociti te upalne stanice i kolonije mikroorganizma. Porast vegetacija određuje težinu kliničke slike, odnosno razvoj komplikacija same bolesti (2). Infektivni endokarditis može uključivati akutni i subakutni bakterijski endokarditis, kao i nebakterijski endokarditis uzrokovan virusima, gljivicama i drugim mikrobiološkim uzročnicima (3). Bez rane identifikacije i liječenja može se razviti bezbroj intrakardijalnih i dalekosežnih ekstrakardijalnih komplikacija (1). Mortalitet i morbiditet same bolesti može se staviti pod kontrolu samo uz pažljivu procjenu, temeljitu anamnezu, fizikalni pregled, sve što pomaže u dijagnosticiranju same bolesti, kao i u usmjerenju liječenja istog. Infektivni endokarditis je rijetka bolest s incidencijom u rasponu od 3 do 10 oboljelih na 100 000 ljudi godišnje (4). Unutarbolnička smrtnost pacijenata s infektivnim endokarditisom još je uvijek visoka, a kreće se od 10 – 20 % te se značajno razlikuje od pacijenta do pacijenta (4). Takva rijetka i složena bolest zahtijeva uključivanje multidisciplinarnog medicinskog tima.

Godine 2019. svijet je suočen s iznenadnom pojavom novog virusa, SARS – CoV – 2 koji je prouzročio globalnu pandemiju bolesti COVID – 19. Početni slučajevi zabilježeni su u kineskom gradu Wuhanu, a brzo se proširila na druge dijelove svijeta ubrzo uzrokujući pandemiju. Brza reakcija Svjetske zdravstvene organizacije bila je nužna, a uključivala je ograničenja putovanja, karantene i socijalno distanciranje, apeli za pridržavanje mjera prevencija poput nošenja maski, pridržavanja higijenskih pravila, sve kako bi se suzbilo širenje virusa. Iako uz navedene mjere, prema dosadašnjim podacima je prouzrokovalo smrt kod preko 250 000 ljudi i zarazilo

preko 3,6 milijuna ljudi diljem svijeta (5). Virus SARS – CoV – 2 uglavnom napada respiratorni sustav, ali može imati i ozbiljne posljedice na druge organe, uključujući i srce i srčano – žilni sustav. Razumijevanje mehanizma djelovanja virusa na srce i krvne žile ključno je za pravovremenu dijagnozu i adekvatno liječenje.

## 1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA

Etiologija infektivnog endokarditisa je kompleksno područje radi svoje raznolikosti, a koje uključuje infekciju srčanog endokarda i srčanih zalistaka mikroorganizmima. Najčešći uzročnici endokarditisa su bakterije, pri čemu se najčešće spominju bakterije iz roda *Staphylococcus*, *Streptococcus* i *Enterococcus*. Ostali uzročnici endokarditisa uključuju gljive, viruse i ostale mikroorganizme kao što su klamidije i rikecije (6). Endokarditis se obično javlja kada mikroorganizmi dospiju iz krvotoka putem infekcije iz drugih dijelova tijela, najčešće zuba, kože ili dišnog sustava kojima prethodi lokalna upala. Ti mikroorganizmi mogu se naseliti na srčanom endokardu gdje potom dolazi do infektivnih naslaga odnosno vegetacije mikroorganizma. Takve vegetacije mogu oštetiti srčane zaliske, uzrokovati srčane mane ili dovesti do komplikacija poput srčanog zatajenja ili embolija.



Slika 2.1. Prikaz vegetacije mitralnog zaliska kod infekcijskog endokarditisa,

Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1954887-overview?form=fpf>

## 1.1. Uzročnici infektivnog endokarditisa

Prema izvorima iz 1995. (Čustović F., Goldner V.) vodeći uzročnici infektivnog endokarditisa bili su bakterije iz roda *Streptococcus*. Prema navodima, izolirali su se u oko 40 – 50 % slučajeva. Zatim bakterije iz roda *Staphylococcus* u postotku od 20 % svih infektivnih endokarditisa, gram – negativni uzročnici s postotkom 6 – 8 %, te gljive iz roda *Candida* kod bolesnika poslije kardijalnih operacija i kod korisnika droga u 10 – 15 % slučajeva, dok je postotak ostalih uzročnika 2 – 5 %. Endokarditis kao bolest tada je bila iznimno rijetka što radi prolaznih bakterijemija, što jer su one kratkotrajne, što radi malog broj mikroorganizma koji cirkuliraju, nedovoljnog za razvitak bolesti te posljedično time to što nedovoljan broj bakterija ne stigne na srčani zalistak kako bi razvio bolest. I pored pažljivo uzete anamneze i pregleda u oko 50 % bolesnika s infektivnim endokarditisom ne može se otkriti ulazno mjesto infekta, prethodno septično stanje, dijagnostički ili terapijski postupak koji je mogao dovesti do bakterijemije (7). Prema navodima uzetih iz anamneze najčešće su spominjali nastanak bolesti nakon stomatoloških postupaka, tonzilektomija, nazotrahealne intubacije, cistoskopije, prostatektomije, bronhoskopija ili polipektomija što se tiče endokarditisa uzrokovanim bakterijama iz roda *Streptococcus*. Ostali izvori infekcije mogu biti: inficirana arterio – venska fistula bolesnika na hemodijalizi, infekcija drenažnog spoja kod hidrocefalusa (ventrikulo – atrijski spoj), te endovenske elektrode elektrostimulatora srca (7). Također se spominju izvori infekcije ranog postoperacijskog doba poradi nedovoljno očišćenog instrumenata, onečišćenje za vrijeme samog operativnog zahvata te vrlo često na pumpi oksigenatora uređaja korištenog prilikom operacija. Zatim kateteri i vodovi infuzija pri mjerenju hemodinamskih parametara, davanjem parenteralne prehrane i prilikom primjene parenteralnih lijekova.

Prema novijim izvorima 21. stoljeća, razvojem medicine, samog liječenja i tehnika liječenja, dolaskom protetskih zalistaka, kardiovaskularnim implantabilnim elektroničkim uređajima te ugradnjom valvuloplastike, porastao je broj slučajeva, kao i udio bolesnika infektivnog endokarditisa uzrokovan stafilokokom (8). Zatim, najčešća predisponirajuća stanja povezana su s bolestima srčanih zalistaka od kojih je značajan postotak uključivao bolesnike s prisutnom protetskom valvulom (9). Prema

studiji „*Clinical Presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century*“ iz 2007. godine, autora Murdoch D., Hoen B. te Corey R., prospektivne kohortne studije koja je uključivala 2781 bolesnika nastanjenih u Sjevernoj Americi, Južnoj Americi i Europi, stafilokoki su se izolirali u 42 % slučajeva, streptokoki u 29 % slučajeva, te gljive u 2 % slučajeva. Stafilokoki su bili najčešći uzročnici Sjeverne Amerike i Europe, dok su streptokoki prevladavali u Južnoj Americi.

## **1.2. Patofiziologija endokarditisa**

Osnovni proces infektivnog endokarditisa je lezija endokarda s razotkrivanjem bazalne membrane, posebice kolagena, koji uzrokuje agregaciju trombocita i depozit fibrina (7). Odnosno stvaranje vegetacije mikroorganizma na mjestima pojačane turbulencije krvi, na primjer na površinama kuspisa zalistaka, što ne znači da će svaka bakterijemija prouzročiti infektivni endokarditis. Normalni endotel zalistaka je otporan na infekciju, odnosno na cirkuliranje bakterija, a problem dolazi kod mehaničkih ozljeda uzrokovanim turbulentnim krvotokom, elektrodama, mehaničkim zaliscima, kateterima, ili samom degenerativnom promjenom kod starijih osoba. Nakon razvoja bakterijemije, ukoliko je zalistak od ranije oštećen ili kod izravne mehaničke traume čiji je uzrok primjerice umetanje katetera, elektrode, valvuloplastika i ostalo već napomenuto, te ukoliko dođe do nastambe uzročnika te formiranja vegetacije, takav naseljen mikroorganizam, zaštićen je od prirodnih obrambenih mehanizama jer u vegetaciji nema kapilarne cirkulacije te prema tome makrofagi, odnosno odgovor organizma na infekciju, ne može stići do nje. Lokalnom upalom aktiviraju se proteini koji povezuju fibrine na površini endotela, pružajući „ljepljivu“ površinu cirkulirajućim uzročnicima. Odgovarajućom antibiotskom terapijom, dio bakterija će biti uništen, dok će ostatak uginuti zbog nepovoljnih uvjeta života duboko u vegetaciji ili zbog fagocitoze(7). Ukoliko izostane odgovarajuće liječenje, dolazi do daljnjeg razmnožavanja bakterija, rasta vegetacije, razaranja zalistaka, embolijskih incidenata i brzog pogoršanja hemodinamskih prilika (7).



Literatura dijeli infektivni endokarditis prema lokalizaciji, načinu stjecanja, aktivni i ponavljajući endokarditis. Prema lokalizaciji, endokarditis dijelimo na infekciju lijeve strane srca na prirodnim zaliscima, na infekciju lijeve strane srca umjetnim zaliscima, infekciju desne strane srca te infekcije kod bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima ili infekcije povezane s ugrađenim uređajima kao što su trajni pacemaker, kardioverter. Prema načinu stjecanja, razlikujemo nozokomijalni i neo nozokomijalni endokarditis. Nozokomijalni endokarditis je endokarditis koji se razvija kod pacijenata koji borave u bolnici duže od 48 sati, dok je neo nozokomijalni čiji simptomi i znakovi bolesti počinju u manje od 48 sati poslije prijema. Zatim aktivni endokarditis kod kojeg je prisutna stalna temperatura, pozitivne hemokulture ili aktivna upala pronađena pri operativnom zahvatu, te ponavljani endokarditis u kojem su ponovljene epizode infektivnog endokarditisa, uzrokovane istim mikroorganizmima u manje od šest mjeseci nakon početne epizode endokarditisa ili ponovna infekcija sa različitim mikroorganizmima nakon šest mjeseci od početne epizode. Najčešće zaraženi zalisci su zalisci na lijevoj strani srca (aortalni i mitralni zalistak), primarno mjesto infekta je srce, a progresijom bolesti, dolazi i do smetnje provođenja impulsa srčano – žilnog sustava prilikom zahvaćenja atrio-ventrikulskog čvora, hisovog snopa, te mogućnost razvitka perikarditisa radi izravnog prodora apscesa. Infekcije trikuspidalnog i plućnog zaliska su najčešće kod intravenozne zlouporabe droga ili kod septične pneumonije.

## **2. KLINIČKA SLIKA ENDOKARDITISA**

Kao bolest infektivni endokarditis je bolest s visokom smrtnošću kojoj pridonosi virulentnost klica i neprepoznavanje bolesti. Bolest možemo podijeliti na subakutni i akutni oblik. U subakutnom obliku infekcijskog endokarditisa bolest započinje povišenom temperaturom koja se najčešće shvaća kao posljedica neke viroze. Temperatura bi izostala tijekom uzimanja propisanog antibiotika, da bi se ponovno pojavila nakon prestanka uzimanja antibiotika. Šum na srcu prisutan je kod većine bolesnika, a razvija se kao posljedica stečene ili prirodne bolesti srca. Također su prisutni simptomi zimice, tresavice, bolova u mišićima, splenomegalija. Može biti prisutna glavobolja, dvoslike, gubitak dijela vidnog polja, smetenost, petehijske

promjene na koži. Mogućnost embolijskog incidenta može prouzročiti infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, hematurija kao posljedica embolije bubrežne arterije. Akutni tijek infektivnog endokarditisa lijeve strane srca očituje se visokom temperaturom zbog izrazite virulencije uzročnika, a kliničkom slikom dominiraju znakovi infekta (7). Dolazi do razaranja zahvaćenog zaliska te posljedično širenje infekcije. Dolazi do promjene odnosno do šuma na srcu. Tipični simptomi ne stignu se razviti pa tako mogu izostati te se rjeđe viđaju nego kod subakutnog endokarditisa. Zatim mogućnost pojave atrioventrikulskog bloka u elektrokardiogramu te razvitak dekompenzacije srca. Kod akutne faze zahvaćene desne strane srca zalisci u početku bolesti izgledaju morfološki i funkcionalno intaktni. Dolazi do pojave visoke temperature, kašlja, boli u prsima, ortopneja, dispneja. Prisutan je šum trikuspidnog zaliska, splenomegalija te hemoragije ispod noktiju. Infektivni endokarditis kod bolesnika s ugrađenim umjetnim zaliscima može nastati u ranoj ili kasnoj fazi postoperativnog tijeka. U ranoj fazi prepoznaje se unutar dva mjeseca nakon kirurškog zahvata, a kasniji oblik tek nakon godinu ili više dana. U ranoj fazi uzrok je zaraza za vrijeme kirurškog zahvata, uzročnik je najčešće stafilokok ili gljive. Bolest u ranoj fazi započinje visokom temperaturom, prisutnost bakterijemije, pojava šuma na srcu, dok u kasnijoj fazi nalikuje na kliničku sliku subakutnog endokarditisa.

Simptome infektivnog endokarditisa možemo podijeliti:

- Opći simptomi – simptomi koji su vezani uz infekt, a uključuju subfebrilne do febrilne temperature, noćno znojenje, umor, bolove u mišićima i zglobovima, anemija, gubitak težine, anoreksija (10)
- Kardiovaskularni simptomi – simptomi koji upućuju na oštećenje srca; pojava novog šuma ili promjena karaktera postojećeg šuma, znakovi dekompenzacije srca; dispneja, ortopneja, bol u prsima (10)
- Embolijski incidenti – pojavnost embolusa u mozgu, visceralnim organima, perifernim arterijama, neurološki ispadi, hematurija (10)
- Vaskulitis – znakovi koji su rjeđe prisutni; Oslerovi čvorići, odnosno bolni čvorići na jagodicama prstiju, petehije kože (10)

### 3. DIJAGNOZA ENDOKARDITISA

Anamneza i fizikalni pregled su prva dijagnostična mjera. Anamnezom se često otkrivaju predisponirajuća stanja, aktualni simptomi kao i čimbenici rizika za nastanak bolesti te se prema njima odabiru odgovarajuće dijagnostičke metode. S obzirom na to kako većina bolesnika ima nespecifične simptome koji odgovaraju višestrukim stanjima, obrada bolesnika bi trebala biti široka uključujući prvenstveno isključenje akutnih ozbiljnih stanja, a same pretrage trebale bi uključivati; elektrokardiogram, opsežnu laboratorijsku obradu, rendgensku snimku srca i pluća. Elektrokardiogram pomaže u otkrivanju novonastalih promjena u smislu aritmija, smetnji provođenja; rendgenskom pretragom otkrivaju se infiltracijske promjene na plućima te zastoje promjene koje ukazuju na dekompenzaciju srca, dok se laboratorijskim pretragama dokazuje sama infekcija u sistemskom krvotoku, a urednim nalazom urina kada nisu prisutne bubrežne komplikacije, npr. hematurija.

Prema smjernicama, zlatni standard dijagnosticiranja endokarditisa je ehokardiografski ultrazvuk, uzrokovanje hemokultura i klinička slika bolesnika. Kao dijagnostičke metode, uz anamnezu, fizikalni pregled, odnosno pregled pacijenta s kliničkog kriterija, koriste se uzimanje uzoraka krvi hemokultura i ehokardiografija. Hemokulturama se dokazuje prisutnost bakterija ili gljiva u krvi. Uzorak krvi nasaduje se u bujon, odnosno tekuće hranilište kako bi se dokazalo prisutnost mikroorganizama u krvi. Sastoji se od jedne anaerobne i jedne aerobne bočice. Pri sumnji na endokarditis, prema smjernicama kardiološkog društva, potrebno je unutar 24 sata uzeti 3 seta hemokultura sa zasebnog, odnosno novog mjesta venepunkcije. Uzorak krvi uzrokuje se s novog mjesta venepunkcije kako bi se izbjeglo kultiviranje istog uzročnika, odnosno onečišćenje samih hemokultura. Nije potrebno uzrokovanje uzoraka prilikom zimice ili tresavice, radi same prirode bolesti, odnosno radi kontinuirane bakterijemije. Hemokulture su pozitivne u oko 85 % svih slučajeva infektivnog endokarditisa (4). Radi svog kliničkog tijeka i neadekvatnog dijagnosticiranja, odnosno radi prethodnog uzimanja antibiotske terapije, hemokulture mogu biti negativne u osoba s infektivnim endokarditisom, te se prilikom takvih slučajeva prekida antibiotska terapija na određen vremenski period te

se ponavlja uzrokovanje hemokultura, čiji postupak često odgađa postavljanje same dijagnoze, liječenja i na kraju samog kliničkog ishoda endokarditisa.

Ehokardiografija je neinvazivna pretraga kojom se prikupljaju podaci o funkcijskim parametrima, mjerama srčanih šupljina, debljine stijenki odnosno oblik srčanih struktura, procjenjuju težine bolesti srčanih zalistaka, pa tako i prisutnog vegetacija u slučaju endokarditisa. Prilikom dijagnostike endokarditisa, ehokardiografija uključuje transtorakalni i transezofagealni ultrazvuk srca te je ona, uz uzrokovanje hemokultura, prva linija dijagnostičke obrade infektivnog endokarditisa. Transtorakalni ultrazvuk srca koristi se kao slikovna metoda prvog izbora kod sumnje na infektivni endokarditis (4). Transezofagijski ultrazvuk koristi se kod osoba s već ugrađenim umjetnim zalistkom, kada je dijagnoza endokarditisa već utvrđena klinički radi boljeg otkrivanja mogućih perforacija ili apscesa samih zalistaka, te kada klasični transtorakalni ultrazvuk srca je negativan, a klinička slika pozitivna. Tankom cijevi prolazi se kroz usta, do područja jednjaka koji je anatomski pozicioniran iza srca te se tim prikazom puno detaljnije dijagnosticiraju srčane strukture, mogući apscesi i vegetacije zalistaka. Prema smjernicama, transtorakalni i transezofagijski ultrazvuk srca ponavlja se kod komplikacija endokarditisa, ili kod praćenja same bolesti nakon sedam do deset dana te u razdoblju praćenja nakon same hospitalizacije. Daljnje dijagnostičke pretrage mogu uključivati kompjuteriziranu tomografiju ili magnet srca koji se koristi ako transezofagijski ultrazvučni prikaz ne uspije u potpunosti utvrditi apscese.

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, uz uzrokovanje hemokultura, tri ehokardiografska znaka smatraju se glavnim kriterijima za infektivni endokarditis, uključujući vegetacije, apscese i novonastalu dehiscijenciju umjetnog zaliska (4). Nadalje, koristi se Duke kriterij koji je baziran na kliničkim, mikrobiološkim i ehokardiografskim nalazima koji iako je koristan, ne može zamijeniti kliničku procjenu. Glavni kriterij u Duke kriterijima za dijagnozu endokarditisa su pozitivne hemokulture gdje je mikroorganizam izoliran u dvije zasebne hemokulture kod uzročnika *Streptococcus* ili *Staphylococcus*, ili jedna pozitivna hemokultura kod uzročnika *Coxiella burnetii* koja spada u gram negativne bakterije. Zatim, u Duke kriterije spada zahvaćenost endokarda, odnosno pozitivan ehokardiografski nalaz;

vegetacije, apscesi te novonastale dehiscijencije umjetnog zaliska. Sporedni kriteriji su predisponirajuće oštećenje srca, korištenje intravenskih opioida, vrućica, embolizacije velikih arterija, septični infarkti pluća, intrakranijalna krvarenja, reumatoidni faktori te pozitivna hemokultura. Dijagnoza je konačna u prisutnosti dva glavna kriterija ili jednog glavnog uz tri do pet sporednih kriterija, te je dijagnoza moguća uz prisutnost jednog glavnog uz jednog do tri sporedna kriterija.

## **4. LIJEČENJE ENDOKARDITISA**

Prije otkrića antibiotika infekcijski endokarditis bio je bolest gotovo uvijek s fatalnim ishodom (7). Danas, postoje velike mogućnosti što dijagnostike što moguće antibiotske terapije te je rijetkost da bolesnik umire zbog nekontroliranog infekta. Smrt kao posljedica je moguća, ali je vezana uz bolesti srca, anatomskih oštećenja te komplikacija same bolesti koje se ne mogu ukloniti antibiotskom terapijom. Prije samog početka liječenja antibioticima, potrebno je izolirati uzročnika te odrediti osjetljivost uzročnika na antibiotik. Terapija infektivnog endokarditisa počiva na kombinaciji produljene antimikrobne terapije i kod otprilike polovice pacijenata, kirurškom odstranjenju inficiranih tkiva (4).

### **4.1. Konzervativno liječenje**

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva; dijagnostički kriterij liječenja je započinjanje empirijske terapije antibioticima uz napomenu prethodno vađenje hemokultura, snimanje transezofagijskog ili transtorakalnog ultrazvuka uz ili bez kombinacije drugih metoda snimanja, te prilagodba antibiotske terapije po dospijeću izoliranog uzročnika infektivnog endokarditisa. Antibiotsko liječenje pacijenata sa već ugrađenim umjetnim zaliskom treba trajati barem šest tjedana od liječenja endokarditisa pacijenata s prirodnim zaliscima, kod kojih je antibiotsko liječenje preporučeno dva do šest tjedana. Trajanje terapije računa se od prvog dana učinkovite antibiotske terapije, a ne od dana kirurškog zahvata (4). Nakon operacije

novi ciklus antibiotskog liječenja treba započeti samo ako su kulture sa zalistaka pozitivne, a izbor antibiotika treba se temeljiti na osjetljivosti zadnjeg dobivenog bakterijskog izolata (4).

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2023. godine, u tablicama je prikazana antibiotska terapija te empirijska terapija za liječenje infektivnog endokarditisa prema uzročniku.

Liječenje uzročnika *Streptococcus* koji su osjetljivi na penicilin je očekivano u više od 95 % slučajeva (11). Kod nekomplikirane bolesti infektivnim endokarditisom prirodnih zalistaka, liječenje se odvija kroz dva tjedna primjene antibiotske terapije kombinacijom penicilina ili ceftriaksona uz primjenu gentamicinom (11). Kod uzročnika koji je rezistentan na penicilin, liječenje je preporučeno u periodu duljem od dva tjedna. Streptokoki grupa A, B, C i G, iako rijetki, uzrokuju najveću stopu mortaliteta kod pacijenata s već ugrađenom mehaničkom valvulom, kirurško liječenje je preporučeno uz antibiotsko liječenje koje se preporučuje u vremenskom periodu duljem od dva tjedna.

<b><u>STREPTOKOK</u></b>	
Antibiotik	Doziranje i način primjene
Sojevi osjetljivi na penicilin	
Standardno liječenje: 4 tjedna kod prirodnog zaliska, 6 tjedna kod umjetnog zaliska	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilin G</li> </ul> ili <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksicilin</li> </ul> Ili <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriakson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 – 18 milijuna intranacionalnih jedinica/dan i.v. u 6 doza</li> <li>• 100 - 200 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 2 gr/dan i.v. u 1 dozi</li> </ul>
Dvotjedno liječenje	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilin G</li> </ul> Ili <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksicilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 – 18 milijuna intranacionalnih jedinica/dan i.v. u 6 doza</li> </ul>

Ili s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriakson</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 – 200 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 2 gr/dan i.v. u 1 dozi</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi</li> </ul>
Kod pacijenata alergičnih na beta - laktame		
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomicin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. u jednoj dozi</li> </ul>

Tablica 5.1.1. Prikaz antibiotske terapije infektivnog endokarditisa kod uzročnika iz roda *Streptococcus* (11)

Uzročnici iz roda *Staphylococcus*, posebice *Staphylococcus Aureus* je obično odgovoran za akutni i destruktivan tijek infektivnog endokarditisa (11). Kod umjetnih valvula uzrok je stopom mortaliteta većom od 45 % (11).

<b><u>STAFILOKOK</u></b>		
Antibiotik	Doziranje i način primjene	
Meticilin osjetljivi stafilokoki		
Prirodni zalisci kroz vremensko razdoblje od četiri do šest tjedana		
ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flukloksacilin</li> <li>• Cefazolin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 gr /dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 6 gr/dan i.v. u 3 doze</li> </ul>
Umjetni zalisci, liječenje šest tjedana (*gentamicin kroz dva tjedna)		
ili s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flukloksacilin</li> <li>• Cefazolin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 gr/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 6 gr/dan i.v. u 3 doze</li> </ul>

s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 900 mg/dan i.v. ili p.o. u 3 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 do 2 doze</li> </ul>
Pacijenti alergični beta - laktame		
Prirodni zalisci, liječenje četiri do šest tjedana		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 - 600 gr /dan i.v. u 3 doze</li> </ul>
Umjetni zalisci, liječenje najmanje šest tjedana (*gentamicin do dva tjedna)		
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolin</li> <li>• Rifampin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 gr/dan i.v. u 3 doze</li> <li>• 900 mg/dan i.v. ili p.o. u 3 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 ili 2 doze</li> </ul>
Meticilin osjetljivi stafilokoki		
Prirodni zalisci		
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicin</li> <li>• Ceftaroline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi</li> <li>• 1800 mg/dan i.v. u 3 doze</li> </ul>
ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfomicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 - 12 gr/dan i.v. u 4 doze</li> </ul>
Umjetni zalisci, liječenje najmanje šest tjedana		
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicin</li> <li>• Ceftaroline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi</li> <li>• 1800 mg/dan i.v. u 3 doze</li> </ul>
ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfomicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 – 12 gr/dan i.v. u 4 doze</li> </ul>
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampin</li> </ul> ili <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 900 mg/dan i.v. ili p.o. u 3 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 ili 2 doze</li> </ul>
Meticilin rezistentni stafilokoki	
Prirodni zalisci, liječenje u trajanju od četiri do šest tjedana	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 - 60 mg/kg/dan i.v. u 2 do 3 doze</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicin</li> <li>• Kloksacilin</li> <li>• Ceftaroline</li> <li>• Fosfomicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi</li> <li>• 12 gr/dan i.v. u 6 doza</li> <li>• 1800 mg/dan i.v. u 3 doze</li> <li>• 8 - 12 gr/dan i.v. u 4 doze</li> </ul>
Umjetni zalisci, liječenje najmanje šest tjedana	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomicin</li> <li>• Rifampin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 - 60 mg/kg/dan i.v. u 2 do 3 doze</li> <li>• 1200 mg /dan i.v. ili per os u 2 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze</li> </ul>

Tablica 5.1.2. Prikaz antibiotske terapije infektivnog endokarditisa kod uzročnika iz roda *Staphylococcus* (11)

Kod uzročnika enterokoka najveći problem je njegova rezistencija na antibiotike. Najčešći uzročnici su *Enterococcus Faecalis* (90 % slučajeva) ili manje poznati *Enterococcus faecium* (5 % slučajeva) (11).

<b>Enterokok</b>	
Antibiotik	Doziranje i način primjene
Soj osjetljiv na beta – laktame i gentamicin	
Prirodni zalisci, liječenje šest tjedana (*gentamicin kroz dva tjedna)	

ili s ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksicilin</li> <li>• Ampicilin</li> <li>• Cefriakson</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 12 gr/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 4 gr/dan i.v. u 2 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze</li> </ul>
Umjetni zalisci ili prirodni zalisci s prisutnim komplikacijama infektivnog endokarditisa, liječenje šest tjedana (*gentamicin kroz dva tjedna)		
ili s ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicilin</li> <li>• Amoksicilin</li> <li>• Gentamicin</li> <li>• Cefriakson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 gr/dan i.v. u 4 - 6 doza</li> <li>• 200 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze</li> <li>• 4 gr/dan i.v. u 2 doze</li> </ul>
Soj rezistentan na aminoglikozide		
Prirodni ili umjetni zalistak, liječenje kroz šest tjedana		
ili s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicilin</li> <li>• Amoksicilin</li> <li>• Cefriakson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 gr/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> <li>• 200 mg/kg/dan i.v. u 4 - 6 doze</li> <li>• 4 gr/dan i.v. u 2 doze</li> </ul>
Soj rezistentan na beta - laktame		
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomicin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze</li> <li>• 3 mg /kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi</li> </ul>
Soj rezistentan na vankomicin		
s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicin</li> <li>• Ampicilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 – 12 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi</li> <li>• 300 mg/kg/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> </ul>

ili	• Fosfomicin	• 12 gr/dan i.v. u 4 doze
ili	• Ceftaroline	• 1800 mg/dan i.v. u 3 doze
ili	• Ertapenem	• 2 gr/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi

Tablica 5.1.3. Prikaz antibiotskog liječenja infektivnog endokarditisa kod uzročnika iz roda *Enterococcus* (11)

Ostali gram negativni uzročnici infektivnog endokarditisa zahtijevaju posebnu pažnju radi svojeg sporog rasta i razvoja što dodatno otežava i odgađa adekvatnu antibiotsku terapiju infektivnog endokarditisa. Preporučena metoda liječenja je rana operacija uz produženu primjenu antibiotske terapije duže od šest tjedana kombiniranim antibioticima. Preporuka antibiotskog liječenja je ceftriakson ili drugi cefalosporini treće generacije, četiri tjedna kod prirodnih zalistaka u dozi od 2 gr/dan i.v. u jednoj dozi, ili šest tjedana kod umjetnih zalistaka; nadalje, ampicilin u dozi od 12 gr/dan i.v. podijeljen u 4 – 6 doza te uz kombinaciju gentamicina u dozi od 3 mg/kg/dan i.v. podijeljenog u 2 – 3 doze kroz dva tjedna. Kod uzročnika *Bartonella* koristi se doksiciklin u dozi od 100 mg/12 sati p.o. kroz četiri tjedna uz gentamicin 3 mg/dan i.v. kroz dva tjedna, kod uzročnika *Legionella pneumophilla* se koristi levofloksacin u dozi od 500 mg/dan i.v. ili peroralno kroz šest tjedana ili klaritromicin u dozi od 1 gr/dan i.v. kroz dva tjedna, zatim peroralno kroz četiri tjedna uz rifampin u dozi od 300 – 1200 mg/dan. Kod uzročnika *Mycoplasma* koristi se levofloksacilin u dozi od 1 gr/dan i.v. ili peroralno kroz šest mjeseci, te kod *coxiella burnetti* doksicilin u dozi od 200 mg/dan uz hidroksiklorokin u dozi od 200 – 600 mg/dan peroralno kroz 18 mjeseci. Radi njihove rijetkosti i ozbiljnosti, takvi slučajevi zahtijevaju stručni konzilij multidisciplinarnog tima (11).

Ako je uzročnik endokarditisa gljiva, najčešće *Candida* ili *Aspergillus*, mortalitet je izrazito visok, iznoseći više od 50 %, liječenje je isključivo kirurškim putem budući da lijekovi ne djeluju zadovoljavajuće, iako se primjenjuju i antifungalni antibiotici. Preporučuje se supresivno dugotrajno liječenje oralnim azolima, ponekad doživotno

(11). Također radi svoje rijetkosti i ozbiljnosti, potrebna je konzultacija multidisciplinarnog tima.

Do izoliranog uzročnika određuje se empirijsko liječenje antibioticima koje je potrebno uvesti neodložno, s napomenom uzrokovanja hemokultura prije početka antibiotske terapije. O odluci empirijske terapije utječu; moguća prethodna antibiotska terapija, rana ili kasna infekcija umjetnog zaliska, mjesto same infekcije. Kod pacijenata kojima je već bila propisana antibiotska terapija, u ovom slučaju sumnje na bolest infektivnog endokarditisa, preporuke su pripisivanje drugih vrsta antibiotika.

<b>EMPIRIJSKO LIJEČENJE</b>	
Antibiotik	Doziranje i način primjene
Prirodni zalistak ili umjetni zalistak stariji od 12 mjeseci	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampicilin</li> </ul> <p>s</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriakson</li> </ul> <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flukloksacilin</li> </ul> <p>s</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 gr/dan i.v. u 4 - 6 doza</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 gr/dan i.v. u 2 doze</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 gr/dan i.v. u 4 – 6 doza</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi</li> </ul>
Umjetni zalistak stariji manje od 12 mjeseci ili infekcija stečena / ne stečena u bolničkim uvjetima	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomicin</li> </ul> <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daptomicin</li> </ul> <p>s</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicin</li> </ul> <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mg /kg/dan i.v. u 2 doze</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/dan i.v. u 1 dozi</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 2 ili 3 doze</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/kg/dan i.v. ili p.o. u 3 doze</li> </ul>
Alergija na beta - laktame	
Prirodni zalistak ili umjetni zalistak stariji od 12 mjeseci	

ili s	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vankomicin</li> <li>• Cefazolin</li> <li>• Gentamicin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mg/kg/dan i.v. u 2 doze</li> <li>• 6 gr/dan i.v. u 3 doze</li> <li>• 3 mg/kg/dan i.v. ili i.m. u 1 dozi</li> </ul>
----------	---	--

Tablica 5.1.4. Prikaz empirijskog antibiotskog liječenja infektivnog endokarditisa (11)

#### 4.2. Kirurško liječenje

Kao i svaka druga bolest, infektivni endokarditis ima svoje komplikacije. Ako dođe do komplikacija unatoč antibiotskoj terapiji, bolest se može kontrolirati kirurškom intervencijom, iako i ona nosi svoj rizik. Dosadašnji izvori navode kako kirurško liječenje može povisiti šanse za preživljenje i izlječenje do 20 % (11). Kirurško liječenje koristi se kod pacijenata koji razviju komplikacije koje mogu biti po život opasne, a u toku liječenja su koja se odvija u aktivnoj fazi bolesti odnosno kada pacijent dobiva antibiotsku terapiju. Tri su glavne komplikacije i indikacije za ranu operaciju u akutnoj fazi bolesti; srčano popuštanje, nekontrolirana infekcija i prevencija embolijskih incidenata povezanih s infektivnim endokarditisom (4). Srčano popuštanje jedna je od najčešćih komplikacija i indikacija za kirurški zahvat, a nastaje kao posljedica oštećenja aortnog ili mitralnog zaliska, s posljedicom insuficijencije ušća. Nadalje, u nekontroliranoj infekcijom, odnosno stvaranjem apscesa u području valvularnog prstena ili širenje septičnog procesa, stanje je koje također zahtjeva kiruršku intervenciju u akutnoj fazi bolesti. Znakovi su perzistentna temperatura usprkos adekvatnoj terapiji antibioticima, elektrokardiografske promjene te znakovi perikarditisa uslijed širenja septičkog procesa na perikard (7).

Kirurško liječenje, prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, može se podijeliti u tri skupine određene prema hitnosti; prva je koja zahtjeva žurnu kiruršku intervenciju unutar 24 sata, intervenciju unutar tri do pet dana ili unutar 24 sata od pojava komplikacija, te intervenciju koja ne zahtjeva hitnoću već se planira u istom boravku liječenja bolesnika. Komorbiditeti pacijenata uvelike mogu imati utjecaj što

na samu kiruršku intervenciju, što na organski sustav, tijek oporavka, pa i sami ishod bolesti. Radi toga, takva odluka zahtjeva konzilij multidisciplinarnog tima u kojoj su uključena sva pitanja o kliničkom stanju pacijenta, perioperativnom riziku te o operativnom i postoperativnom tijeku izlječenja bolesti. Samo kirurško liječenje također unatoč hitnom stanju zahtjeva svoju opsežniju pripremu. Ona uključuje koronarnu angiografiju, posebice kod muških osoba iznad 40 godine života, kod žena u razdoblju postmenopauze, te kod pacijenata koji su pod rizikom od koronarne bolesti. Koronarnom angiografijom isključuje se opstrukcija koronarnih arterija, također daje detaljniji prikaz anatomije koronarnih arterija, a mogućnost opstrukcije daje do znanja kirurgu saznanje o mogućoj dodatnoj kirurškoj intervenciji. Iako, u stanju hitnosti i nemogućnosti izvršenja koronarne angiografije, pristupa se drugim metodama snimanja koronarnih arterija, ovisno o stabilnosti pacijenta. Nadalje, jedan od uvjeta je kontrola ekstrakardijalne infekcije radi daljnjeg tijeka liječenja i ishoda bolesti nakon operacije, snimanje intraoperativnog transezofagealnog ultrazvuka srca radi točnih mjera srčanih šupljina, debljine stijenke i pozicije zahvaćenog zaliska, pa tako i novopostavljenog zaliska. Pacijenti koji zahtijevaju žurno kardiokirurško liječenje najčešće su hemodinamski nestabilni, a kirurškim liječenjem, odnosno reparacijom ili zamjenom zahvaćenog zaliska dolazi do stabilizacije stanja odnosno do hemodinamske stabilnosti. Tijekom kirurškog zahvata, uzima se uzorak vegetacije te se šalje na patohistološku analizu. Post operativno razdoblje također može biti popraćeno komplikacijama koje uključuje komplikacije koagulopatije, krvarenje te razvijanje tamponade srca, cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularni inzult, respiratorne komplikacije, produženo liječenje te zahtijevanje ugradnje trajnog elektrostimulatora. Rizik od mortaliteta asociran s dijagnozom infektivnog endokarditisa i kirurškog liječenja i dalje ostaje visok, iznoseći 10 – 20 %, posebno kod pacijenata starijih od 75 godina života, prema navodima Europskog kardiološkog društva.

## 5. KOMPLIKACIJE INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA

Prva od najčešćih komplikacija je srčano popuštanje koje je ujedno i indikacija za hitno kirurško liječenje. Klinički znakovi su od blage dispneje, ortopneje, razvoj plućnog edema pa sve do kardiogenog šoka. Faktori rizika su visoka životna dob, prisutnost komorbiditeta posebice povezanih s kardiološkim bolesti zalistaka, na primjer aortna stenoza. Neki manje poznati razlozi srčanog popuštanja kod bolesti infektivnog endokarditisa uključuju intrakardijalni fistulu, smetnje od strane prisutne vegetacije, infarkt miokarda uslijed embolizacije koronarnih arterija. Srčano popuštanje je najčešće karakterizirano vrlo lošom prognozom bolesti i njezinog tijeka liječenja.

Nekontrolirana infekcija je infekcija uzrokovana rezistentnim mikroorganizmima s posljedicom perzistirajuće temperature, razvojem sepse unatoč antibiotskoj terapiji, pa sve do razvoja septičkog šoka. Visoko letalna komplikacija infektivnog endokarditisa koja je prisutna u 5 – 10 % pacijenata (11). Rizik za razvoj septičkog šoka uključuje; uzročnik *Staphylococcus aureus*, gram negativne bakterije, nozokomijalna odnosno bolnička infekcija, akutno renalno popuštanje, dijabetes mellitus, embolizacija moždanog sustava te velike vegetacije (11). Znakovi koji upućuju na nekontroliranu infekciju su konstantna povišena temperatura i više pozitivnih hemokultura unatoč adekvatnoj antibiotskoj terapiji nakon sedam dana primjene antibiotika. Također, takvom stanju ne pomaže prisutna lokalna nekontrolirana infekcija koja može uzrokovati rast vegetacija, nastanak apscesa te njegovo širenje do nastanka pseudoaneurizme i/ili fistule. Najčešće zahvaćeni zalistak navedenog je aortalni zalistak.

Embolijski incidenti najčešće su zahvaćeni mozak i slezena kod lijevo stranog infektivnog endokarditisa, dok je plućna embolija češća kod desno stranog te kod prisutnosti elektrostimulatora. Cerebrovaskularni inzult je prvi znak razvoja emboličke komplikacije infektivnog endokarditisa, iako su često asimptomatski, a dijagnosticiraju se ostalim slikanim metodama kao što je kompjuterizirana tomografija. Embolični incidenti kod infektivnog endokarditisa su vrlo česti, a pojavljuju se u oko 20 – 50 % pacijenata prema Europskom kardiološkom društvu.

Iako u velikom postotku, postoje načini kako ih predvidjeti; a to je ehokardiografijom čime dolazimo do podatka o lokalizaciji i mobilnosti vegetacije zahvaćenog zaliska, također pod većim rizikom je zahvaćenje mitralnog zaliska, uzročnik *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus gallolyticus*, prethodna embolična stanja, kao i same kliničke promjene vezane za pacijentovo stanje.

U ostale komplikacije infektivnog endokarditisa spadaju neurološki ispadi čija je pozadina cerebrovaskularni inzult, meningitis, stalna povišena temperatura. Zatim miokarditis i perikarditis koji se prezentiraju simptomima akutnog srčanog popuštanja. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva, od 95 pacijenata s infektivnim endokarditisom gdje je zahvaćena aortalni zalistak, njih 19 % razviti će perikarditis radi stvaranja apscesa, a 12 % kod zahvaćenog mitralnog zaliska. Miokarditis i perikarditis kod infektivnog endokarditisa se shvaća kao posljedica proširene upale nastankom rasta vegetacija, nastankom apscesa, embolusa u koronarnim arterijama te nastanak perikardnog izljeva. Nadalje, infektivni endokarditis može uzrokovati aritmije te smetnje u srčano provodnom sustavu radi svoje anatomske povezanosti sa zaliscima. Atrioventrikularni čvor nalazi se blizu trikuspidalnog zaliska, kraja aorte i mitralnog prstenastog prostora. Kod nastanka paravalvularnog apscesa zalistaka, također dolazi do smetnja u srčano provodnom sustavu. Akutna renalna insuficijencija je također česta komplikacija endokarditisa, a povezana je i s povećanom stopom mortaliteta i produljenjem tijeka liječenja. Kao mjera opreza, nefrotoksični antibiotici, ako je moguće, trebali bi se izbjegavati, na primjer vankomicin, ili ako nije moguće izbjeći njihovu primjenu, potrebne su serumske kontrole postignute razine antibiotika, zatim izbjegavanje nesteroidnih protuupalnih lijekova, te ako je moguće, izbjegavanje visokih doza diuretika.

Mogućnost je i pojava kasnih komplikacija koje uključuju ponavljane infekcije, potreba za operacijom zahvaćene valvule, nastavak srčanog popuštanja. Što se tiče samog recidiva bolesti, postoje dvije vrste; ponovno vraćanje odnosno relaps u kojoj se ponavlja epizoda infektivnog endokarditisa zbog istog uzročnika, te ponovna infekcija koja se koristi za epizodu različitog uzročnika. Do relapsa dolazi radi nedovoljnog trajanja antibiotskog liječenja, krivog odabira antibiotika ili radi krivog



fokusa liječenja. Srčano popuštanje nastaje kao posljedica štetnog utjecaja vegetacije na zahvaćenu valvulu bez obzira na liječenje.

Prema smjernicama Kardiološkog društva, postoje faktori koji su povezani s povećanom stopom ponovnog pojavljivanja infekcije:

- Neadekvatno antibiotsko liječenje
- Rezistentnost mikroorganizama, na primjer; *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, Klamidije, *Mycoplasma spp.*, mikobakterije, *Coxiella Burnetii*, gljive (11)
- Endokarditis uzrokovan uzročnikom *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus* uzročnicima
- Empirijska antimikrobna terapija s negativnom hemokulturom (11)
- Peranularna ekstenzija (11)
- Endokarditis umjetnih zalistaka
- Postojani apsces
- Pozitivna kultura zalistaka (11)
- Febrilitet prisutan u sedmom postoperativnom danu (11)
- Kronična bubrežna bolest (posebice bolesnici na hemodijalizi) (11)
- Korisnici intravenskih opojnih sredstava
- Loša oralna higijena (11)
- Nemogućnost pridržavanja liječenja (11)

## **6. PREVENCIJA NASTANKA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA**

Prevenција infektivnog endokarditisa sastoji se od same edukacije bolesnika te o korištenju profilakse kod osoba koji spadaju u rizičnu skupinu za nastanak endokarditisa. Osobe sa stečenom ili prirođenom greškom srca, prolapsom mitralnog zalistaka s regurgitacijom, bolesnici s kalcifikacijom mitralnog prstena, te oni s opstrukcijskom kardiomiopatijom, kod njih treba prije stanovitih zahvata primijeniti profilaksu (7). Zatim, osobe s već ugrađenim umjetnim zaliskom,

elektrostimulatorom ili ugrađenim nekim od ostalih transkateterski protetskih materijala, osobe na kroničnoj hemodijalizi, osobe s već preboljelim endokarditisom te ostale osobe s kardiovaskularnim komorbiditetima su pod većim rizikom od nastanka infektivnog endokarditisa. Mjere prevencije također uključuju redovite stomatološke preglede i sanacije zubala, pravilnu dezinfekciju rana, njegovanje kože s naglaskom pravilnog postupanja kod osoba s kroničnim ranama. Izbjegavanje samokorištenja antibiotika te pravilno korištenje antibiotske terapije ako je ona pripisana. Savjetuje se ne izlagati se dodatnim rizicima, kao što su tetoviranje i postavljanje takozvanog piercing nakita na kožu radi sumnjive čistoće opreme koja je potrebna za njihovo postavljanje. Za osobe pod rizikom, prilikom određenih zahvata, koristi se antibiotska profilaksa. Ona uključuje 2 gr amoksicilina ili 600 mg klindamicina u slučaju alergije na beta – laktame, 60 minuta prije određenog zahvata (1). Zahvati kod kojih je potrebna profilaksa su; stomatološki zahvati koji uključuju ekstrakciju zuba, stavljanje implantata, ostale oralne kirurške zahvate, tonzilektomija, zatim dijagnostički ili interventni zahvati na srčano - žilnom sustavu, endoskopski zahvati te punkcija koštane srži. Edukacija bolesnika vrlo je bitna stavka u prevenciji. Pridržavanje osobne higijene, naglašavajući važnost oralne higijene u kontekstu bolesti infektivnog endokarditisa, koje uključuje minimalno dva puta dnevno pranje zubala, korištenje konca za zube te redovite preglede i kontrole stomatologa. Održavanje higijene i njegovanje kože te edukacija o praćenju i njegovanju rana, pravilnog postupanja s kroničnim ranama te njihova pravilna i pravovremena evaluacija. Pravovremena reakcija i akcija na pojavu febriliteta, te pravilno uzimanje propisane antibiotske terapije.

## **7. BOLEST COVID – 19**

Bolest COVID – 19 uzrokovana je virusom SARS – CoV – 2 koja je izbila krajem 2019. godine ubrzo uzrokujući globalnu pandemiju koja je dramatično promijenila svijet. Prvi slučajevi zabilježeni su u gradu Wuhanu, države Kine, a virus se ubrzo proširio diljem planete dovodeći do ozbiljnih zdravstvenih, ekonomskih i društvenih izazova. Pandemija je uvelike testirala otpornost zdravstvenih sustava, promijenila

način života i rada diljem svijeta. Rapidno se proširila na sve kontinente, zarazivši velik broj ljudi te je uzrokovala veliki broj smrtnih slučajeva. Prema dosadašnjim podacima virus SARS – CoV – 2 prouzrokovao je smrt kod preko 250 000 ljudi i zarazilo preko 3,6 milijuna ljudi diljem svijeta (5). Ubrzo nakon proglašenja pandemije bolesti COVID - 19, vlade širom svijeta uvele su različite mjere, sve kako bi suzbile širenje virusa; uključujući karantene, obavezno nošenje maski, ograničenje putovanja i socijalno distanciranje. Nebrojeno puta se naglašavalo kako bi posebnu pozornost i napore trebalo dati na zaštiti ili smanjenju prijenosa virusa u osjetljivoj populaciji; uključujući kronične bolesnike, imunokompromitirane osobe, djecu, zdravstvene djelatnike i osobe starije životne dobi (5). Pandemija, ne samo da je opteretila zdravstvene sustave, već je izazvala i ozbiljne ekonomske poremećaje. Također, imala je utjecaj i na društveni i socijalni život svakog pojedinca, mijenjajući način na koji živimo, radimo i komuniciramo. Do kraja 2020. godine, nekoliko vrsta cjepiva protiv bolesti COVID - 19 dobilo je hitno odobrenje za upotrebu te je cijepljenje postalo ključna strategija u suzbijanju širenja virusa i smanjenju broja teških slučajeva bolesti. Međutim, to se također kompliciralo pojavom novih vrsta odnosno sojeva virusa, neravnomjernom distribucijom cjepiva te odbijanjem cijepljenja među populacijom od strane pojedinaca.

### **7.1. Epidemiološke karakteristike bolesti COVID – 19**

U prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu, zaprimljeni su oboljeli sa simptomima povišene tjelesne temperature, otežanog disanja te razvoja upale pluća. Od djelatnika bolnice, uočeno je grupiranje oboljelih, te je početkom siječnja identificiran novi koronavirus (2019-nCoV) kojeg je Svjetska zdravstvena organizacija službeno nazvala „Teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus 2“ odnosno SARS – CoV – 2. COVID – 19 potiče iz porodice koronavirusi, koji su velika porodica RNK virusa, najčešća kod ptica i sisavaca, uzrokujući respiratorne i gastrointestinalne infekcije raznih životinja kao što su svinje, mačke, govedo i drugi; dok kod ljudi uzrokuju različit raspon sindroma i simptoma; od obične prehlade pa sve do stanja teškog akutnog respiratornog sindroma. Oboljeli su se u početku uglavnom epidemiološki povezivali s boravkom na gradskoj tržnici Huanan Seafood Wholesale

Market, veleprodajnom tržnicom morskih i drugih živih životinja (12). Daljnjom analizom, uvidjelo se kako je moguć prijenos s čovjeka na čovjeka kapljičnim putem tijekom bliskog kontakta, odnosno do dva metra udaljenosti. Virus iz tijela se izlučuje disanjem, prilikom kašljanja, kihanja, ili razgovora, te je moguć i prijenos preko neopranih ruku koje su došle u kontakt sa zaraženim kapljicama virusa, čineći time indirektan prijenos virusa. Podaci su da u ranom stadiju bolesti, kada respiratorni trakt u sluznici sadrži najveću koncentraciju virusa, vjerojatnost infekcije je najveća (13). Trajanje virusa u tijelu je promjenjivo te na to utječe dob, sam tijekom bolesti, udahnute čestice virusa, komorbiditeti. Studija provedena u Italiji pokazala je da preživljavanje virusa u respiratornom traktu je trideset dana, ali u nekim slučajevima može ostati u sluznici i do nekoliko mjeseci (13). Iako virus može ostati u tijelu duže od trideset dana, to ne znači da je osoba zarazna, odnosno da bi osoba bila zarazna, virus mora prijeći određen prag zaraznosti, prema literaturi koncentracija veća od 10<sup>6</sup> kopija/mililitar. Prema američkom centru za zarazne bolesti, ako se virus otkrije nakon 3 dana, čak i nakon nestanka kliničkih simptoma, virusna replikacija traje i vjerojatnost izolacije virusa, nakon deset dana nakon nestanka simptoma, prijenos infekcije je malo vjerojatan, čak i ako se virus otkrije u sluznici dišnog trakta (13).

## **7.2.Uzročnik bolesti COVID – 19**

Uzročnik bolesti COVID – 19 je virus SARS – CoV – 2 koji građen od površinskih proteina u obliku slova S, te je on ključan kod same zaraze i infekcije ljudskih stanica. Površinski protein, također zvan „*spike*“, prema engleskom nazivu, veže se za receptor ljudskih stanica, omogućuje fuziju stanične membrane i virusa. Receptor za S protein kod SARS – CoV – 2 je molekula ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim) koji se nalazi u brojnim stanicama respiratornog trakta, probavnog trakta, koštanoj srži, bubrezima, jetri i endotelnim stanicama (14). Nakon ulaska virusa u staničnu membranu, vezivanjem na receptore, dolazi do replikacije samog virusa što se odvija u citoplazmi stanice. Replikacijom virusa, virus pokazuje citotoksičan učinak u stanicama. Virus prvenstveno napada stanice respiratornog sustava

uzrokujući upalu sluznice što se najčešće karakterizira lokalnim širenjem i razmnožavanjem u nazofarinksu, te je čovjek u ovoj fazi bolesti zarazan. Zatim u sljedećoj fazi, virus se spušta u donje dijelove dišnog sustava gdje uzrokuje intenzivniji imunološki odgovor organizma jasnim znakovima kliničke slike bolesti.

### **7.3. Klinička slika bolesti COVID – 19**

Inkubacija bolesti COVID – 19 traje od 2 do 14 dana, prosječno 5 dana (14). Klinička slika bolesti COVID – 19 pokazala se od asimptomatskih oblika do teških upala pluća, razvoja akutnog respiratornog sindroma pa i do septičkog šoka i smrti. Neki od najčešćih simptoma kojima bolest počinje su povišena temperatura, grlobolja, zimica, bolovi u mišićima, suhi kašalj, šmrcanje, kratkoća daha, te specifičan; gubitak okusa i mirisa. Teži oblik s pneumonijom razvija se u 10 – 15 % oboljelih, dok 5 % bolesnika budu kritično bolesni i zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja (14).

Prema Nacionalnom institutu za infektivne bolesti u Rimu, bolest COVID – 19 prema simptomima i težini bolesti možemo svrstati u četiri kategorije:

- Blaga ili asimptomatska bolest COVID – 19 (14)
- Srednje teška stabilna bolesti COVID – 19 (14)
- Teška nestabilna, ali nekritična bolest COVID – 19 (14)
- Teška kritična bolest COVID – 19 (14)

Bolesnici s blagom bolešću manifestiraju se suhim kašljem, vrućicom, grloboljom, sa ili bez začepjenog nosa, generaliziranom tjelesnom boli, glavoboljom i umorom (15). Teži oblici su uz navedene simptome praćeni tahipnejom i dispnejom, dok u kritičnim slučajevima, prisutni su znakovi respiratornog zatajenja koja se očitovale teškom dispnejom, tahipnejom i hipoksijom, vrućicom, plućnim infiltratima, smanjenom zasićenosti kisika u krvi, pa sve do višestruke disfunkcije organa i šokom.

Komorbiditeti uvelike predstavljaju rizik za nastanak težeg oblika bolesti COVID – 19; a neki od njih su kronična plućna bolest, arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, pretilost, maligne bolesti.

#### **7.4. Dijagnoza bolesti COVID – 19**

Sama prisutnost virusa i bolesti COVID – 19 uz kliničke manifestacije, odnosno dijagnostika koja obuhvaća bolest COVID – 19 sastoji se od uzrokovanja brisa nazofarinksa, odnosno uzrokovanje virusnog testa, laboratorijska serum dijagnostika, rentgen srca i pluća, kompjuterizirana tomografija pluća. Dokaz prisutnosti virusa u organizmu dokazuje se molekularnom detekcijom specifične virusne RNK uzrokovanjem brisa nazofarinksa, serološkim antigenskim testovima. Pomoću RT – PCR testa, koji je test nukleinske kiseline te se smatra najpouzdanijim načinom za određivanje prisutnosti virusa u organizmu. Uzrokuje se obrisak nazofarinksa, ždrijela, aspirat traheje ili uzorak sputuma. Serološkim testovima može se detektirati prisutnost antitijela koji su odgovor organizma u slučaju pojave virusa bolesti COVID – 19 svojim povišenim vrijednostima, ali oni su ograničeni te su pokazatelj da li je osoba bila izložena SARS – CoV – 2 virusu nekad u prošlosti, ali ne i pokazatelj akutne infekcije. Antigenski test mjeri prisutnost / odsutnost virusa, brži su od RT – PCR metode, ali i upitnih rezultata. Imaju nižu osjetljivost od RT – PCR testa, često davajući lažno negativne rezultate kod osoba u prvim danima nakon zaraze te kod asimptomatskih osoba.

Od laboratorijskih nalaza, limfocitopenija je prisutna kod 83,2 % oboljelih, trombocitopenija kod 36,2 %, a leukopenija kod 33,7 % oboljelih (16). Većina bolesnika ima povišene upalne parametre, jetrene enzime te promjene u vrijednostima kreatinin kinaze i d – dimera. Limfocitopenija i leukopenija su najčešće kod bolesnika koji su razvili težak oblik infekcije, a limfopenija u kombinaciji s visokim vrijednostima d – dimera, najčešća su kod bolesnika sa smrtnim ishodom. Također, uz razvoj težeg oblika bolesti, razvoja akutnog respiratornog distress sindroma, pokazatelj iz laboratorijskih nalaza bili su i porast vrijednosti kardijalnog troponina, feritina, fibrinogena i interleukin - 6, a razvoj sepse

se uz povišene upalne parametre, pratio i s povišenim vrijednostima prokalcitonina. Rendgenom srca i pluća mogu se vidjeti različiti tipovi infiltrata te prema radiološkoj slici, odnosno nalazu, postavlja se indikacija za kompjutiziranu tomografiju koja pokazuje uzorak „zrnatog stakla“, konsolidate, uzorak „ludog popločenja“ te pleuralne izljeve čime se može uvidjeti razvoj dodatnih komplikacija bolesti i razvoja kritičnijeg stanja bolesti COVID – 19.

## **7.5. Liječenje bolesti COVID – 19**

Virus SARS – CoV – 2 u ljudske stanice ulazi putem ACE 2 inhibitora, a oni su prisutni u plućima, srcu, bubrezima i drugim organima. Kada virus uđe u stanicu, odgovor organizma, odnosno njegov imunološki odgovor u borbi protiv virusa može dovesti do upale, hipoksije, oštećenja organa, pa sve do smrtnog ishoda. U liječenju protiv bolesti COVID – 19 koja je uzrokovana virusom, koriste se antivirusni lijekovi, antibakterijski lijekovi odnosno antibiotska terapija, imunomodulatori i protupalni lijekovi, antikoagulantna terapija uz kombinaciju suportivne terapije koja uključuje oksigenoterapiju; mehaničku ventilaciju te ako dođe do potrebe; ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju.

### **7.5.1. Antivirusni lijekovi**

Antivirusni lijekovi koji su se koristili te kroz studije pokazali svoju učinkovitost su: Remdesivir, Molnupiravir i Paxlovid. Koristili su se i mnogi drugi, s obzirom da je pandemija bila novonastala te je uključivala mnoge studije kako bi se prodobnije popratila najučinkovitija terapija protiv same bolesti.

Remdesivir je inhibitor RNA polimeraze koji se koristi za inhibiciju replikacije virusa SARS – CoV – 2, odnosno svojim djelovanjem prekida replikaciju virusa unutar zaraženih stanica te onemogućava daljnje širenje virusa. Preporučena doza je 200 mg prvog dana, koja je popraćena sa 100 mg dnevno tokom četiri do devet dana što ovisi o samoj težini bolesti. Studije su pokazale kako remdesivir može skratiti vrijeme oporavka kod pacijenata koji su razvili teži oblik bolesti COVID – 19, posebice kod pacijenata koji ne zahtjevaju mehaničku ventilaciju. Prema studiji iz

2020. godine koja je uključivala 1062 pacijenata s bolesti COVID – 19 i infekcijom donjeg dijela respiratornog sustava, podijeljenih u dvije skupine u kojoj je jedna skupina primala remdesivir prema navedenoj dozi, te drugoj kontrolnoj skupini koja je primala placebo, pokazalo se kako je skupina koja je primala remdesivir imala skraćeni boravak u bolnici, te u kraćem vremenskom periodu je došlo do poboljšanja stanja. Studija je uključivala više zemalja, uključujući Sjedinjene Američke Države, Europu, Aziju i Latinsku Ameriku. Pokazalo se kako je skupina koja je dobivala remdesivir značajno smanjila vrijeme hospitalizacije, dok je razlika u mortalitetu nije bila statistički značajna, iznoseći 11,4 % u Remdesivir skupini i 15,2 % u Placebo skupini. Remdesivir je bio bolji od placeba u skraćivanju vremena do oporavka kod odraslih koji su bili hospitalizirani s bolesti COVID – 19 i imali su dokaze o infekciji donjeg respiratornog trakta (17).

Molnupiravir je oralni antivirusni lijek koji djeluje tako što uvodi greške u virusni RNA genom čime utječe na replikaciju virusa u organizmu što dovodi virus u stanje nesposobnosti da se efikasno replicira. Daje se peroralnim putem, u dozi od 800 mg dva puta dnevno kroz pet dana. Prema studiji koja je uključivala 1433 pacijenata, koja su također bila podijeljena u dvije skupine od kojih je jedna dobivala lijek, a druga placebo, prema navedenoj dozi, pokazala je kako molnupiravir smanjuje rizik od hospitalizacije i smrtnog ishoda kod primjene kod pacijenata sa blagim do umjerenim simptomima bolesti. U studiju su bile uključene Sjedinjene Američke Države, Latinska Amerika, Europa i Južna Afrika, te je studija pokazala smanjen rizik od hospitalizacije ili smrti za približno 50 % kod pacijenata sa blagim do umjerenim simptomima bolesti COVID – 19; iznoseći 7,3 % u Molnupiravir skupini te 14,1 % u placebo skupini. Rano liječenje molnupiravirom smanjilo je rizik od hospitalizacije ili smrti kod rizičnih necijepljenih odraslih osoba s COVID – 19 (18).

Paxlovid je kombinacija nirmatrelvira i ritonavira koji se također koristio i čije su studije pokazale uspješnost. Nirmatrelvir sprječava replikaciju virusa, dok ritonavir djeluje kao farmakokinetički pojačivač čijom kombinacijom djeluju pozitivno u suzbijanju bolesti. Prema studiji iz 2022. godine u kojoj je bilo uključeno 2246 pacijenata, od kojih je pola dobivalo navedeni lijek, a pola placebo, u kojoj su bile uključene simptomatske, nehospitalizirane, necijepljene odrasle osobe koje su imale



visok rizik od progresije bolesti COVID – 19, dobivale su 300 mg nirmatrelvira u kombinaciji sa 100 mg ritonavira ili placebo svakih 12 sati tokom 5 dana. Liječenje simptomatskog COVID – 19 s nirmatrelvirom plus ritonavikom rezultiralo je rizikom od progresije do teškog COVID – 19 koji je bio 89 % niži od rizika s placebo, bez očitih sigurnosnih problema (19).

### **7.5.2. Imunomodulatori i protuupalni lijekovi**

Imunomodulatori su lijekovi koji djeluju na imunološki sustav, regulirajući njegov odgovor na infekciju. Kod bolesti COVID – 19 mogu pomoći u smanjenju prekomjerne reakcije upale, reguliranju imunološkog odgovora, a što može biti ključno u sprječavanju težih oblika bolesti. Razvoj težih oblika bolesti znak je nekontroliranog imunološkog odgovora na infekciju SARS – CoV – 2 koja izaziva sistemski hiperupalni odgovor, takozvanu „citokinsku oluju“ (20). Iako se u literaturi imunomodulatori mogu naći kao jedan od načina liječenja bolesti COVID – 19, literatura također nalaže kako je potrebno više kliničkih ispitivanja koja su u tijeku ili tek započela kako bi se uvrstila u redovnu terapiju protiv bolesti COVID – 19, dok neki smatraju kako imunosupresori igraju bitnu ulogu te kako bi se liječenje trebalo što ranije započeti sa istim. Protuupalni lijekovi smanjuju upale u tijelu, a u kontekstu bolesti COVID – 19 koriste se za smanjenje simptoma poput groznice, bolova i kod slučaja upale pluća. Glukokortikoidi mogu modulirati ozljedu pluća posredovanu upalom i time smanjiti napredovanje do zatajenja disanja i smrti (21). Prema studiji koja je uključivala ukupno 2104 pacijenata iz 2020. godine, kod pacijenata koji su primali deksametazon incidencija smrti bila je niža od one u skupini koja je primala uobičajenu skrb među pacijentima koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju i među onima koji su primali potporu kisikom bez invazivne mehaničke ventilacije (21). Iako su stručnjaci podijeljeni u mišljenjima o korištenju protuupalnih lijekova. Kortikosteroidi se mogu koristiti kao potporna terapija, ali njihova uporaba i učinkovitost su kontroverzni jer mogu učiniti bolesnike sklonijima infekcijama (15).

### 7.5.3. Antikoagulantna terapija

Bolest COVID – 19 nosi također svoje rizike, a jedan od njih je povećan razvoj od tromboembolijskih incidenata unutar zahvaćenog organizma radi uzrokovanja hiperkoagubilnog stanja. Može doći do stvaranja ugrušaka u različitim dijelovima tijela; uzrokujući plućnu emboliju, infarkt miokarda, duboku vensku trombozu, moždani udar; takva stanja također mogu pogoršati klinički tijek same bolesti do ozdravljenja. Studije su ispitivale učinak antikoagulante terapije; profilaktičke i terapijske, te došle do zaključka kako profilaktička antikoagulantna terapija može smanjiti rizik od tromboembolijskih događaja kod hospitaliziranih pacijenata koji su razvili srednje do teške simptome bolesti. Prema studiji objavljenoj iz 2021. godine, čiji je cilj bio provesti meta – analizu koja se odnosila na antikoagulantnu terapiju hospitaliziranih pacijenata s bolesti COVID – 19, u koju je bilo uključeno 5405 hospitaliziranih pacijenata je bila jedna od takvih. Meta – analiza nije otkrila statistički značajnu razliku u izgledima za smrtnost, ali statistički značajno smanjenje u izgledima za razvoj trombotičkih događaja i značajno povećani izgledi za razvoj velikog krvarenja s upotrebom srednje / terapijske antikoagulacije, u odnosu na profilaktičku antikoagulaciju (22). Prema studijama, mehanizam nastanka koagulopatije kod bolesti COVID – 19 i dalje zahtijeva daljnje proučavanje, pa tako i neće svi pacijenti zaraženi s bolesti COVID – 19 imati profilaktičku antikoagulantnu terapiju. Prema studiji Mayo Clinic, koja je uključivala 37 studija među pacijentima koji su zahtijevali hospitalizaciju te razvili srednje do teške oblike bolesti, koja je uključivala praćenje laboratorijskih nalaza; točnije osam laboratorijskih parametara. Prijavljena je učestalost abnormalnih parametara koagulacije bila je sljedeća: povišeni d – dimeri (42 %), koagulopatija (produljenje protrombinskog vremena ili aktiviranog tromboplastinskog vremena, 28 %), trombocitopenija 20 %, produženo aktivirano tromboplastinsko vrijeme 11 % i produljeno protrombinsko vrijeme 7 % (23). U studiji su navedeni par mehanizma koji su razlozi koagulopatije bolesti COVID – 19, a one uključuju podijeljeno mišljenje stručnjaka. Oštećenje endotela posredovano kompleksnog membranskog napada s naknadnom aktivacijom koagulacije pretpostavljeno je kao pokretački mehanizam za trombozu malih krvnih žila, oštećenje krajnjih organa i povezano stvaranje fibrinskog d – dimera (23). Također jedna od hipoteza je kako sam imunološki sustav, odnosno sama obrana

organizma od virusa SARS – CoV – 2 djeluje s posljedicom koagulopatije, te treća od spomenutih je bila kako prvenstveno hipoksija dovodi organizam u stanje koagulopatije. Poznato je da hipoksična stanja stimuliraju adheziju trombocita i neutrofila na endotelne stanice, ekspresiju tkivnog faktora dok suzbijaju put inhibitora tkivnog faktora i fibrinolitičke putove (23).

#### **7.5.4. Suportivne mjere liječenja**

Suportivne mjere liječenja su također važne i igraju ulogu kod upravljanja simptoma i sprječavanja komplikacija bolesti. Ne liječe samu bolest, ne djeluju direktno na virus, ali pomažu organizmu bolesnika da se bolje nosi s bolešću, pa tako i prijem ozdravljenju. One uključuju oksigenaciju, kontrolu simptoma, hidraciju, nutritivnu podršku i rehabilitaciju.

Oksigenacija se koristi kod smanjenje razlike kisika u krvi što se postiže nazalnim kateterom, maskom za kisik, visokoprotocnim nazalnim kateterom, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom te kod visokog stupnja hipoksemije ekstrakorporalna membranska oksigenacija. Stupanj oksigenacije koji je potreban zavisi o težini same bolesti, odnosno o kliničkim znakovima i nalazima koji mogu ukazati na poremećaj oksigenacije, potrebno je redovito pratiti klinički tijek tijekom primjene oksigenacije bilo kojeg tipa – neinvazivne i invazivne oksigenacije, te sukladno time evaluirati ordinirano. Za bilo koju vrstu primijenjene respiratorne potpore obavezno je pratiti učinkovitost u kratkom vremenskom roku (24).

Hidratacija, nutritivna potpora i rehabilitacija također spadaju u ključne komponente u liječenju i oporavku pacijenata s bolesti COVID – 19, boljem ishodu liječenja i smanjenju trajanja hospitalizacije te komplikacija. Hidratacija održava optimalne funkcije tijela, posebice kod bolesti koje mogu uzrokovati dehidraciju zbog visoke temperature, tahipneje i znojenje čime se gubi tekućina. Pomaže u održavanju adekvatne cirkulacije i krvnog tlaka čime potpomaže organizmu kod dostave kisika i hranjivih tvari do tkiva, pomaže bubrezima u filtraciji toksina iz krvi te kod održavanja ravnoteže elektrolita koji su nužni za funkciju mišića i živaca. Nutritivnom potporom omogućujemo tijelu dodatne kalorije i hranjive tvari za borbu

protiv infekcije i popravka oštećenih tkiva, održavamo mišićnu masu, osiguravamo potrebne vitamine i minerale. rehabilitacijom obnavljamo funkcionalnu sposobnost vraćajući snagu, ravnotežu i mobilnost pacijenata, poboljšavamo respiratornu funkciju vježbama disanja čime utječemo na kapacitet pluća i smanjenju simptoma dispneje te preveniramo rizik od komplikacija kao na primjer tromboze, kontraktura zglobova ili dekubitusa.

## **7.6. Prevencija bolesti COVID – 19**

Početak pandemije bolesti COVID – 19 koja je bila okarakterizirana svojim rapidnim širenjem uzrokujući pandemiju, mjere prevencije zahtijevale su višeslojni pristup; a uključivale su fizičko distanciranje, nošenje maski, higijenu ruku, testiranje i praćenje oboljelih i kontakata, provođenje adekvatne ventilacije prostorija i mjere karantene, izolacije i samoizolacije. Način života samog pojedinca uvelike se promijenio, a ove strategije prevencije zajedno su doprinosile u smanjenju prijenosa virusa i u olakšavanju kontrole same pandemije. Nadalje, svaki kontakt s oboljelim koji su bili hospitalizirani zahtijevao je posebnu zaštitu medicinskog osoblja koja je uključivala naočale, odgovarajući tip respiratorne maske, gumene rukavice i zaštitno odijelo. Fizičko distanciranje podrazumijevalo je održavanje minimalne udaljenosti od dva metra između pojedinca radi prenošenja virusa kapljičnim putem čemu također pridonosi i nošenje maski koje filtriraju kapljice. Temeljno i redovno pranje ruku sapunom i vodom ili korištenjem dezinfekcijskih sredstava na bazi alkohola također može značajno smanjiti prijenost s kontaminiranih površina. Redovitom ventilacijom prostorija smanjuje se koncentracija aerosola u zatvorenim prostorima. Karantena, izolacija i samoizolacija se primjenjivala kod osoba koje su bile izložene virusu, zaražene virusom ili imale simptome bolesti pa sve do potvrde bolesti odgovarajućim testovima i završetku zaraznosti. Praćenje kontakata je omogućilo brzu identifikaciju te izolaciju potencijalno zaraženih osoba, sve kako bi se smanjilo širenje virusa. Uz navedene mjere, strategije koje su bile propisane također su uključivale upute za ostanak kod kuće; zatvaranje škola, okupljališta i poduzeća čija dolaznost u prostore tih poduzeća nije bila nužna već se poticalo na rad od kuće; zabrane javnih okupljanja; ograničenje putovanja te kontrole pri dolasku i odlasku iz

zemlje; preporuke karantene u trajanju od 14 dana prilikom dolaska iz inozemstva; testiranje unutar 5 – 7 dana nakon bliskog kontakta sa zaraženom osobom; izbjegavanje kontakta s visokorizičnim osobama; mjerenje temperature dva puta dnevno (13).

### **7.7. Cjepiva protiv bolesti COVID – 19**

Početak pandemije, virus se rapidno širio, a nije bilo odgovarajućeg lijeka. Navedene strategije što se tiče prevencije su polako postepeno djelovale u suzbijanju širenja samog virusa, međutim ubrzano se krenulo potraživati dugoročnije rješenje u suzbijanju širenja virusa. Čak i nakon nekoliko strategija koje su administrativna tijela učinila obveznim te prakticiranja osobne higijene i održavanja socijalne distance, pandemija je uzrokovala golem morbiditet i mortalitet diljem svijeta (25). Lijeka protiv samog virusa nije bilo, liječenje se baziralo na liječenju simptoma, usputnog novonastalog sindroma u vidu komplikacija, pa čak ni primjena antivirusnih lijekova nije pomogla u suzbijanju širenja bolesti COVID – 19 i sprječavanje pandemije. Cjepiva su se pokazala kao nezamjenjiv alat u borbi protiv opasne bolesti (25). Razvoj cjepiva protiv bolesti COVID – 19 predstavio se kao jedna od ključnih komponenti globalne borbe protiv pandemije. Brojne svjetske kompanije započele su na potencijalnim cjepivima protiv infekcije virusom SARS – CoV – 2, nakon objavljenja od strane kineskih znanstvenika o genomu virusa. Cjepiva protiv virusa razvijena su korištenjem različitih tehnologija. Koristili su se različiti biotehnoški modeli; inaktivirani virusi, živi atenuirani virus, rekombinantni proteini, DNA cjepiva, mRNA cjepiva, cjepiva s virusnim vektorima i model malih virusnih čestica (14). Cjepiva mRNA koriste informacijske RNA molekule koje kodiraju SARS – CoV – 2 šiljak, odnosno spike protein. mRNA iz cjepiva ulazi u stanice, potiče proizvodnju virusnog šiljka, odnosno spike proteina, kojeg imunološki sustav prepoznaje kao strano tijelo, te kao odgovor počinje stvarati antitijela i T – stanice koje će ga napasti ako se osoba zarazi pravim virusom. Jedno od takvih cjepiva je Pfizer – BioNTech i Moderna. Prednosti su brza proizvodnja, visoka učinkovitost, a jedna od negativnih strana je to što takva vrsta cjepiva zahtijevaju pohranu na niskim temperaturama. Vektorska cjepiva koriste adenovirus

kao vektor koji dostavlja gen koji kodira šiljak, odnosno spike protein u stanice domaćina. Adenovirusni vektor prenosi genetski materijal spike proteina u stanice, čime se potiče odgovor imunološkog sustava. Primjer takvog cjepiva je AstraZeneca i Johnson & Johnson. Prednost im je stabilnost pri višim temperaturama, jednostavnija distribucija, dok im je nedostatak slučajevi pojave tromboze povezani s takvom vrstom cjepiva. Zatim inaktivirana cjepiva koja koriste mrtve stanice odnosno inaktivirane verzije virusa ili samo proteinske komponente virusa, daju dugogodišnje iskustvo u tehnologiji i stabilnost, dok su se pokazala kao manje učinkovita u usporedbi s drugim vrstama cjepiva. Rade na principu da sadrže inaktivirane virusne čestice u broju koji ne može izazvati bolesti, ali potiče imunološki odgovor organizma. Primjer takvog cjepiva je Sinopharm i Sinovac. Također, cjepiva s rekombiniranim proteinima, koriste virusne proteine ili njihovo dijelove kako bi inducirali imunološki odgovor, čiji je primjer cjepivo Novavax. Cjepivo koristi pročišćene virusne proteine kako bi stimuliralo stvaranje imunološkog odgovora, a prednost im je jednostavna pohrana i dugotrajna stabilnost, dok im je nedostatak potreba za dodatnim adjuvansima kako bi se poboljšala imunogenost.

Cjepiva su ključni isplativi alati za kontrolu pandemije koronavirusne bolesti 2019 (26). Razvoj cjepiva prolazi kroz više faza koje osiguravaju njegovu sigurnost, učinkovitost i kvalitetu. One uključuju pretklinička istraživanja i kliničke studije u nekoliko faza prije odobrenja od strane nadležnih zdravstvenih tijela i praćenja nakon stavljanja na tržište. Trajanje faza razvoja cjepiva varira o ovisnosti o kompleksnosti cjepiva, bolesti koju cilja, resursima, hitnosti situacije i regulatornim zahtjevima. Najkraći razvojni ciklus prema modernim mehanizmima odobravanja bio je otprilike 5 godina za cjepivo protiv ebole, a tipični ciklus odobravanja cjepiva traje 10 do 15 godina (27). Što se tiče cjepiva protiv bolesti COVID – 19, ušteda vremena postignuta je globalnom hitnošću u suzbijanju pandemije čime je omogućila paralelno provođenje više faza istraživanja i ispitivanja, neusporedivim stupnjevima financijske potpore, korištenjem postojeće tehnologije te omogućavanjem hitnih procesa procjene i odobrenja čime se smanjilo vrijeme između kliničkih faza i odobrenja. Sveukupno 3 cjepiva dobila su odobrenje za hitnu upotrebu, a to su bila tvrtki Pfizer – BioNTech, Moderna i Johnson & Johnson. Rezultati faze 3 slijepog,

randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja za mRNA cjepivo pokazali su učinkovitost cjepiva od 95 % protiv prvih sojeva virusa (27). Vektorska cjepiva kao što su AstraZeneca i Sputnik također su dobila odobrenje. Cjepivo je pokazalo oko 91,6 % učinkovitosti protiv bolesti COVID – 19 i dobro ga je podnosila velika skupina, kao što je prikazano u preliminarnoj analizi ispitivanja faze 3 (27). Rekombinirano proteinsko cjepivo, kao što je Novavax, također je pokazalo svoju učinkovitost, čak i kroz više sojeva virusa. Utvrđeno je da je cjepivo oko 92,6 % učinkovito protiv varijante koja se ispituje – omikron(27). Što se tiče komplikacija vezanih s cjepivom različitih vrsta, studije potvrđuju kako cjepiva mogu uzrokovati blagu do umjerenu bol na mjestu primjene, otečenost i crvenilo na mjestu primjene, umor, glavobolju. Anafilaksiju spominju kako je rijetko opažena, te ju povezuju s reakcijom organizma na polietilen glikol koji je konzervans koji je korišten u cjepivima, te ako osoba ima alergiju na navedeno, trebala bi se procijepiti drugom vrstom cjepiva. Kod vektorskih cjepiva, spomenuti su i rijetki slučajevi pojave tromboze, koje povezuju s neadekvatnim odgovorom tijela, odnosno nerazmjernom aktivacijom imunološkog sustava kod sinteze antitijela protiv trombocitnog faktora 4.

## **8. BOLEST COVID – 19 U REPUBLICI HRVATSKOJ**

Prvi zabilježeni slučajevi bolesti COVID – 19 u Republici Hrvatskoj pojavili su se u veljači 2020. godine, točnije 25. veljače 2020. u Zagrebu kod osobe koja je putovala iz Italije. Od tada, broj zaraženih kontinuirano je rastao, s nekoliko valova pandemije koji su pratili sezonske promjene i uvođenje novih sojeva virusa. Prvi val u proljeće 2020. bio je blag zahvaljujući brzom odgovoru vlasti pojavom prvih slučajeva koja je uvela mjere restrikcije za građane odnosno mjere prevencije širenja virusa, a one su uključivale zatvaranje granica, ograničenje putovanja, uvođenje karantenskih mjera i mjera izolacije i samoizolacije, mjere osobne zaštite kao što su nošenje medicinskih maski, izbjegavanje fizičkog kontakta, odnosno pridržavanje mjera udaljenosti od dva metra, zabranu javnog okupljanja i slično. Drugi val početkom jeseni 2020.

godine, doveo je do sve većeg broja zaraženih iz dana u dan te do velikog pritiska na zdravstveni sustav. Pojava novih zaraznijih sojeva virusa okarakterizirala je treći val, proljeće 2021. godine, također s velikim brojem zaraženih osoba. Ključne mjere pokušaja suzbijanja širenja virusa bile su proširivanje kapaciteta reorganizacijom bolnica kako bi se stvorili dodatni kapaciteti za COVID – 19 pacijente, masovno testiranje i praćenje kontakata oboljelih uz same oboljele, te dolaskom cjepiva, masovno procjepljivanje stanovništva s prioritetom rizičnih skupina.

Studija o kliničkim obilježjima i ishodima bolesnika oboljelih od bolesti COVID – 19 bolesti u Klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu napravila je retrospektivnu analizu medicinske dokumentacije kohorte bolesnika oboljelih od bolesti COVID – 19 tijekom prvog vala pandemije. Tijekom četiri mjeseca, na Klinici za infektivne bolesti, bilo je hospitalizirano ukupno 175 bolesnika, najčešći komorbiditeti bili su kardiovaskularne bolesti, od kojih 49,1 % arterijska hipertenzija, 16,6 % dijabetes te 33,1 % respiratorne bolesti kao što su astma ili kronično opstruktivna bolest pluća. Najčešći simptomi bili su febrilitet, kašalj, dispneja, malaksalost te proljev. Blagi oblik bolesti imalo je 24 bolesnika, srednje teški oblik 54, teški oblik 64, a kritični oblik 33 (28). Preminuo je 21 hospitalizirani bolesnik (28). Kao nedostatak svojeg istraživanja, naveli su kako su navedeni podaci bili samo iz jednog centra hospitaliziranih pacijenata s bolesti COVID – 19.

## **9. POVEZNICA INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA I BOLESTI COVID – 19**

Infekcija virusom SARS – CoV – 2 dovela je do raznih komplikacija, iako prvenstveno napada respiratorni sustav, može kao posljedica uključiti i kardiovaskularni sustav, pa tako i razvoj endokarditisa. Iako je infektivni endokarditis primarno bakterijska bolest, može biti izazvana i uslijed ili nakon bolesti COVID – 19 radi invazije virusnih infekcija i njihovog sistemskog efekta. Virus SARS – CoV – 2 ulazi u ljudske stanice preko receptora angiotenzin – konvertirajući – enzim 2 koji je prisutan u mnogim tkivima, uključujući pluća, srca,



bubrege i vaskularni endotel. Nakon što virus uđe u organizam, virusna invazija pokreće upalni odgovor organizma, često citokinsku oluju koja može uzrokovati oštećenje organa. Oštećenje srčanih zalistaka moglo bi biti povezano, putem citokinske oluje, sa sustavnom upalom i stanjem hiperkoagulacije izazvanim Covid – 19 (29). Citokinska oluja je pretjerani upalni odgovor organizma koji može uzrokovati disfunkciju endotelnih stanica, povećati propusnost kapilara i koagulopatiju čime može pospješiti nastanak vegetacija koje uzrokuju endokarditis. Vegetacije su mikroorganizmi koji s fibrinima i trombocitima formiraju nakupine koje se zadržavaju na endokardnim površinama, uključujući srčane zaliske. Sars – CoV – 2 također može vezanjem na angiotenzin – konvertirajući – enzim 2 direktno inficirati miokard, izazivajući miokarditis, koji može predisponirati pacijenta za nastanak endokarditisa radi virusnih replikacija u srčanom tkivu koje mogu uzrokovati upalne promjene s posljedicom kompromitacije srčanih zalistaka. Nadalje, oštećenjem endotela zbog virusa Sars – CoV - 2 povećava se nakupljanje trombocita i leukocita koje pogoduju formiranju mikroembolusa i vegetacija koje posljedično mogu uzrokovati infektivni endokarditis. Također, već spomenuta hiperkoagulacija u poveznici s bolesti COVID – 19, može doprinijeti formiranju tromba, te radi oslabljenog imunološkog odgovora i oštećenih respiratornih barijera uslijed bolesti COVID – 19, dovodi do povećanog rizika od nastanka endokarditisa. Iako može biti korelacija između infektivnog endokarditisa i bolesti COVID – 19, ne smijemo zaboraviti sličnost simptoma tih dviju bolesti što može otežati samu dijagnostiku i pravovremeno liječenje istih, pa tako i da jedna zamaskira drugu.

Članak o endokarditisu tijekom pandemije bolesti COVID – 19 objavljen u sklopu časopisa kardijalne kirurgije analizira izazove i komplikacije u liječenju infektivnog endokarditisa tijekom pandemije bolesti COVID – 19 naglašavajući utjecaj pandemije kod dijagnostike, liječenja i ishoda infektivnog endokarditisa. Nema sumnje da su se bolesti koje nisu povezane s COVID – 19, posebice akutni kardiovaskularni sindromi, bile pripisane nekom vrstom sjene ili tame, a tek nedavno su se pojavile „kolateralne štete“ SARS – CoV – 2 površine, pokazujući koliko se ovih situacija s pacijentima koji su patili zbog dobrovoljnog ili bolničkog odgođenog prijema ili razmatranja dogodio tijekom pandemije COVID – 19 (30). Napominju ograničen pristup zdravstvenoj njezi i skrbi čime se odgađa dijagnoza radi smanjenje

dostupnosti redovitih zdravstvenih usluga, produženog vremena čekanja na dijagnostičke testove, smanjenje broja hospitalizacija, izbjegavanje bolnica od straha radi potencijalne zaraze, sve što je rezultiralo kasnom prezentacijom simptoma, liječenja te radi smanjenja hitnih intervencija s posljedicom razvitka komplikacija same bolesti. Spominju i preklapanje simptoma infektivnog endokarditisa i bolesti COVID – 19 što je tijekom pandemije predstavljalo izazov. Nadalje, izazov je predstavljalo i liječenje, što radi interakcija antivirusne i antimikrobne terapije te ograničen pristup kardiokirurškim intervencijama; radi prenatrpanosti bolnica, preusmjerenja resursa na liječenje COVID – 19 pacijenata; što je rezultiralo prolongaciju početka i tijeka liječenja, nastanka dodatnih komplikacija same bolesti, uključujući razvitak embolizacije, srčane insuficijencije, septičkog šoka i smrti. Naglašavaju neke od preporuka za buduće pandemije koje uključuju potreban razvoj bržih i dostupnijih dijagnostičkih metoda koje bi pravovremeno omogućile prepoznavanje infektivnog endokarditisa, uspostavljanje protokola koji će omogućiti koordiniranu zdravstvenu skrb multidisciplinarnim pristupom, korištenje telemedicine radi ranijeg otkrivanja simptoma i praćenja pacijenata koji može smanjiti odgođeno liječenje, razvitak komplikacija i poboljšati ishode bolesti i njeno izlječenje.

Studija objavljena 2022. godine pregledavala je podatke iz srčanih autopsija pacijenata koji su umrli od bolesti COVID – 19, a cilj joj je bio razumijevanje mehanizma učinka virusa na patološke promjene na srcu. Studija je obuhvaćala radove objavljene do siječnja 2022. godine iz baze podataka PubMed i medRxiv. Obuhvaćeni radovi pružali su detaljne nalaze srčanih autopsija kod COVID – 19 pozitivnih pacijenata, a pregledane su histopatološke promjene, prisutnost virusa u srčanom tkivu te klinički kontekst smrti. Postmortem pregled vrijedan je izvor za razumijevanje patofiziologije, uzroka smrti i opseg zahvaćenosti organa (31). Rezultati su pokazali kako je miokarditis otkriven u značajnom broju autopsija, kod 7 % pacijenata, učestalu pojavu mikrotromba u šupljinama srca što prikazuje koagulopatiju te prisutnost ishemijskih promjena u miokardu bez prethodne koronarne arterijske bolesti srca što upućuje na indirektno oštećenje srca uslijed hipoksije ili mikrotromboze. Također su primijećena oštećenja endotelnih stanica te značajno povećanje fibroblasta. Zaključak studije bio kako bolest COVID – 19

uzrokuje direktno oštećenje srčanog tkiva putem virusne invazije i replikacije virusa te indirektno putem sistemske upale, hipoksija i koagulopatija.

Studija u državi Francuskoj, objavljena 2022. godine procjenjivala je incidenciju slučajeva miokarditisa i endokarditisa prije, tijekom i nakon pandemije bolesti COVID – 19. Vremensko razdoblje bilo je od 2017. do 2020. godine. Retrospektivnom studijom rezultati su pokazali kako je broj slučajeva miokarditisa bio 11 % veći za vrijeme pandemije nego prije, te kako je 439 od 3727 slučajeva bilo povezano s bolesti COVID – 19. Za endokarditis je zabilježen porast slučajeva za 7 % u 2020. u odnosu na prethodne godine (29). 240 od 8128 slučajeva bilo je povezano, odnosno imalo je bolest COVID – 19 koja je prethodila infektivnom endokarditisu, a najčešći komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija. Prikazali su porast hospitalizacije sa slučajevima miokarditisa i endokarditisa sa ili bez prisutnosti bolesti COVID – 19.

Retrospektivna studija iz 2022. godine uključivala je objavljene časopise s platforme Medline koja je uključivala oboljele od endokarditisa i koinfekcije bolešću COVID – 19. Uključivala je 9 pacijenata s prikazom slučaja. Rezultati su pokazali kako su svi oboljeli bili muškarci, prosječne dobi od 53 godine s rizičnim čimbenicima arterijske hipertenzije i prethodne abnormalnosti zalistaka. Najčešći uzročnici bili su iz roda *Staphylococcus* i *Enterococcus*, dok je negativna hemokultura bila prisutna kod jednog pacijenta. Dijagnostička metoda bila je u 55 % slučajeva transtorakalni ultrazvuk srca, dok je transezofagealni ultrazvuk srca bio kod 33 % pacijenata. 55 % pacijenata bilo je podvrgnuto kardiokirurškom zahvatu, iako je 33 % imalo odgođenu kiruršku intervenciju (32). Napomenuli su kako je u vrijeme pandemije bolesti COVID – 19, bilo sve više prijavljenih slučajeva kao koinfekcija COVID – 19 bolesti s infektivnim endokarditisom. Navode kako su zabrinjavajuća izvješća o odgođenoj dijagnozi pa tako i liječenju infektivnog endokarditisa što radi sličnosti u kliničkim značajkama što radi izolacije, samoizolacije, smanjenja fizičkog kontakta s posljedicom smanjenog detaljnog fizičkog pregleda, odgođene ehokardiografije te odgode same kirurške intervencije što rezultira pojavom komplikacija embolijskih incidenata, akutnog plućnog edema pa tako i povećanim mortalitetom. Prijavljena

cerebralna embolija i bolnička smrtnost bili su 56 % i 61 % tijekom pandemije u odnosu na 18,5 % i 31 % prije nje (32).

Također, prema retrospektivnoj studiji koja je uključivala 109 442 pacijenta s infektivnim endokarditisom prije pandemije od 2015. godine te 58 324 pacijenata uslijed pandemije do 2020. godine putem platforme Vizient koja je baza podataka Sjeverne Amerike pokazala je mali, ali značajan porast incidencije infektivnog endokarditisa u razdoblju pandemije bolesti COVID - 19. U ovoj široko uključivoj studiji nacionalnog registra, učestalost ukupnih prijema infektivnog endokarditisa i prijema infektivnog endokarditisa koji su zahtijevali kirurški zahvat porasla je nakon pojave COVID – 19, pri čemu su pacijenti bili medicinski složeniji i imali su nepovoljne ishode u bolnici (33).

## **10. ULOGA MEDICINSKE SESTRE**

Medicinske sestre, posebno naglasak na magistrama sestinstva kao visoko obrazovane medicinske sestre, imaju vitalnu ulogu kod bolesnika s infektivnim endokarditisom i bolesti COVID – 19. Njihova uloga obuhvaća sve aspekte njege pacijenata primjenom holističkog pristupa, od same prevencije bolesti, pružanja kvalitetne zdravstvene njege, pa sve do organizacije dijagnostičkih metoda, primjene odgovarajuće terapije, praćenje nalaza i njihovih pravovremenih interpretacija u suradnji s liječnicima, edukacije pacijenta, te koordinacija izmjeđu stručnjaka multidisciplinarnog tima čija su također i član. Prevencija posebno kod pacijenata s poznatim rizičnim čimbenicima kao što su oštećenje srčanih zalistaka, kardiovaskularni komorbiditeti, prisutnost intravenskih katetera, pacijenti na hemodijalizi, i drugi. Provođenje edukativnih programa ne samo za pacijente i njihove obitelji o rizicima, simptomima i akcijama kod prisutnih simptoma već i provođenje edukacije i delegiranje zadataka unutar samog sestirnskog dijela posla među radnim kolegama i ostalim zdravstvenim djelatnicima koji direktno ili indirektno utječu na pružanje zdravstvene skrbi pacijentima. Edukacija obuhvaća savjete o higijeni, naglasak na pravilnoj njezi zubala u kontekstu endokarditisa,

potrebi za profilaktičkim antibioticima prije određenih medicinskih ili stomatoloških zahvata. Nadalje, pravilno postupanje prema kroničnim i ostalim ranama, na primjer operativnim ranama te pravovremena reakcija i redovna evaluacija istih. Također naglašavanje pristupa aseptičkog načina rada prilikom izvođenja određenih radnji, na primjer kod postavljanja i uključivanja hemodijalize, postavljanje infuzijskih sistema za praćenje invazivnog tlaka, primjene parenteralne terapije, uzrokovanje uzoraka krvi i slično.

Rano prepoznavanje infektivnog endokarditisa ključno je za pravovremenu dijagnozu i uspješno liječenje, a obuhvaća praćenje simptoma pacijenata koji ukazuju na moguću infekciju, kao na primjer groznica, malaksalost, tahipneja, znakovi srčanog popuštanja, znakovi embolizacije. Pri tome također i rano prepoznavanje mogućeg infekta virusom SARS – CoV – 2 te pridržavanju mjera izolacije, samoizolacije i ostalo navedeno.

Nadalje, koordinacija dijagnostičkih testova kao što su uzrokovanje hemokultura, ehokardiografija te interpretacija rezultata u suradnji s liječnicima. Razvoj i primjene protokola za prevenciju infekcije u zdravstvenim ustanovama koje uključuju sterilizaciju opreme i tehničke mjere kako bi se smanjio rizik od bolničkih infekcija. Također, praćenje i primjena propisanih antibiotika, osiguravajući njihovu pravovremenu i odgovarajuću primjenu u pravim dozama, intervalima uz nadzor mogućih nuspojava te ostalih mogućih komplikacija kao što su problemi s intravenskim pristupom. Zatim praćenje samog stanja pacijenta, s holističkim pristupom koja uključuje praćenje hemodinamskih parametara, općeg stanja pacijenta, pojava mogućih komplikacija, svakodnevna evaluacija napretka pacijenta u rehabilitaciji te prilagodba zdravstvene njege i skrbi prema individualnim potrebama pacijenta. Također praćenje adekvatne hidracije i nutritivne te komunikacija unutar tima radi adekvatne zamjene istog ukoliko pacijent nije u mogućnosti samostalno adekvatno se hidrirati i hraniti. Navedeno uključuje svakodnevnu redovitu provjeru unosa i izlučivanja tekućine, prepoznavanje znakova dehidracije ili hiperhidracije, prepoznavanje znakova malnutricije, gubitka mišićne mase, redovita provjera relevantnih parametara kao što su elektroliti, krvna slika, osiguravanje adekvatnog

unos hranjivih tvari različitim enteralnim i parenteralnim pripravcima te edukacija pacijenta o istom.

Kao članovi multidisciplinarnog tima, uloga magistre sestrinstva zahtjeva i planiranje otpuštanja i nastavka zdravstvene njege bolesnika nakon bolničkog liječenja koje može uključivati organizaciju kućne njege, praćenje ambulantnog liječenja te osiguravanje kvalitetne komunikacije unutar tima što je ključno za pacijenta. Pružanje emocionalne podrške pacijentima i njihovim obiteljima pomažući im da razumijevanju bolest i promjene u načinu života koje su potrebne za oporavak.

Zatim, jedna od uloga visokoobrazovne medicinske sestre je i izvođenje transtorakalne ehokardiografije koju izvode posebno educirane visokoobrazovne medicinske sestre u suradnji s liječnicima. Visokoobrazovna medicinska sestra koja je educirana za obavljanje snimanja transtorakalnog ehokardiograma sudjeluje u samoj mogućoj dijagnozi i pravovremenoj prevenciji daljnjih komplikacija endokarditisa ranim otkrivanjem slučajeva početnih faza endokarditisa svojom sposobnošću uočavanja abnormalnosti u zaliscima srca. Posebnom edukacijom u kontekstu snimanja ehokardiograma, visokoobrazovna medicinska sestra postaje član ehokardiografskog tima te time predstavlja važnu ulogu u dijagnostičkoj ehokardiografiji. Ehokardiografska medicinska sestra je specijalist zdravstvene njege koja je sposobna koristiti ehokardiografsku opremu za dobivanje slika srca (34). Iako se standardi uvelike razlikuju između država te u većini zemalja ne postoji program osposobljavanja medicinskih sestara za snimanje ehokardiograma čiji je posao prvenstveno liječnika, u mnogim zemljama postoje specijalizirane visokoobrazovne medicinske sestre koje izvode i snimaju ehokardiogram samostalno. Neke od tih zemalja su Američke Sjedinjene Države, Ujedinjeno Kraljevstvo, Belgija, Njemačka, Australija, Švedska, dok u Republici Hrvatskoj postoje visokoobrazovne medicinske sestre u Kliničkom bolničkom centru Zagreb te u Općoj bolnici Koprivnica gdje samostalno uz prisutnost liječnika snimaju ehokardiogram. U većini navedenih zemalja ne postoji formalno obrazovanje snimanja ehokardiograma te se učenje snimanja razlikuje „od kuće do kuće“, odnosno od bolnice do bolnice. Konkretno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, edukaciju novih sestara vrši visokoobrazovna medicinska sestra s položenim certifikatom za snimanje ehokardiograma te nakon

godinu dana, educirana sestra polaže usmeni i praktični ispit pred komisijom te time dobiva certifikat za daljnje samostalno snimanje ehokardiograma. U Britaniji postoje specijalizacije iz ehokardiografije te svaki ehokardiografičar, pa tako i visokoobrazovna medicinska sestra, mora pristupiti pismenom i praktičnom dijelu ispita. U Sjedinjenim Američkim Državama postoji program od 14 mjeseci koji pruža kliničku obuku te akademski kurikulum, a po njegovom završetku potrebno je proći nacionalne ispita u svrhu dobivanja certifikata. Nadalje, u ostalim navedenim državama, visokoobrazovne medicinske sestre prolaze posebnu obuku koja ih specijalizira za snimanje ehokardiograma, samostalno ili uz nadzor liječnika specijalista.

Istraživanje u Italiji provedeno na tri kardiološka odjela za zatajenje srca u koje je uključeno 44 medicinske sestre, a tema istraživanja bila je oralno zdravlje. Prosječna dob medicinskih sestra bila je 43,7, a prosjek ukupnog radnog staža bio je 17,6 godina, 20 medicinskih sestara s više od 20 godina radnog staža. Istraživanje se proveo upitnikom koje se sastojalo od šest stavki o njezi oralnog zdravlja. Prvo pitanje upitnika odnosilo se na provjeru usta pacijenata tijekom prijema, drugo pitanje bilo je usmjereno na fiziološke funkcije koje zahtijevaju potrebu povjeravanja, treće pitanje označavalo je najrelevantnije vrste lezija u usnoj šupljini. Četvrto pitanje odnosilo se na učestalost pranja zubi na što je polovica medicinskih sestara krivo odgovorila na pitanje. Peto pitanje odnosilo se na opreme kojima se obavlja higijena usne šupljine, a na koje je samo polovica medicinskih sestara odgovorilo točno pri čemu je čišćenje zubne proteze i korištenje zubnog konca bili u zaboravu. Šesto pitanje odnosilo se na poznavanje lijekova koji utječu na usnu šupljinu, kao što su antihipertenzivi, diuretici te antidepressivi jer svojim djelovanjem isušuju usnu šupljinu. Ova praznina u znanju, u kombinaciji s niskom sviješću o važnosti svakodnevnog održavanja oralne higijene bolničkih pacijenata izazvala zabrinutost u pogledu učinkovitosti medicinskih sestara u sprječavanju sustavnih komplikacija uzrokovanih oralnim infekcijama (35). Zabrinutost se povećava na odjelima poluintenzivne ili intenzivne skrbi gdje su bolesnici kritičnijeg općeg stanja, te kod pacijenata koji su u nemogućnosti samostalno održavati oralnu higijenu. Kao jedno od objašnjenja navode kako je preopterećenost poslom, ograničeno osoblje, ograničena edukacija o oralnom zdravlju objašnjenje nedovoljne pažnje oralnoj

higijeni. Nedostatak istraživanja je mali broj medicinskih sestara te bi se trebalo provesti studije s većim uzorkom medicinskih sestara na više radilišta, različitim brojem godina staža te s različitim obrazovnim razinama.

2012. godine Nizozemsko kardiološko društvo pokrenulo je program za poticanje skrbi između bolničke i primarne zdravstvene zaštite koji je povezo kardiologe s liječnicima opće prakse te s drugim pružateljima zdravstvenih usluga koje su uključivale i medicinske sestre. Program se sastojao od liječenja endokarditisa kod kuće. Pacijenti koji bi ulazili u okvire mogućnosti programa, bili bi otpušteni s antibioticima koji su se primjenjivali intravenoznim putem kući uz obavezne posjete do tri puta dnevno od strane medicinskih sestara; ujutro visokoobrazovana medicinska sestra, a popodne medicinska sestra za kućnu njegu. Jednom tjedno bi se mjerili upalni parametri iz krvi i radio bi se ehokardiograf te po završetku liječenja bi se u kućnim uvjetima uzrokovale hemokulture. Kardiolog bi se pozivao telefonski jednom dnevno radi povratnih informacija, a liječnik opće medicine bio bi u pripravnosti u slučaju nekardioloških smetnji. Postojala bi i telefonska pripravnost koja osigurava medicinsko osoblje koronarne jedinice. Pacijenti koji su ulazili u izbor za takav program bili su izabrani sljedećim uvjetima: stabilni endokarditisi liječeni najmanje 14 dana nakon negativne hemokulture, niže razine upalnih parametara iz krvi, nekomplikirani slučajevi endokarditisa bilo umjetnog ili prirodnog zaliska, postoperativni endokarditisi, endokarditisi elektrode elektrostimulatora ili pacijenti čije je stanje bilo za konzervativno liječenje recimo kod visoke dobi pacijenata. Najčešći razlozi za isključenje bili su kontinuirani nestabilni tijek sepse ili lokalne komplikacije, nespremnost ili nemogućnost davanja informiranog pristanka, previse komorbiditeta, liječenje amoksicilinom; potrebno je 6 dnevnih posjeta (36). Rezultati programa bili su bez komplikacija uz izrazito zadovoljstvo bolesnika i zdravstvenih djelatnika koji su bili uključeni u program. Proračunom su osigurali zaposlenje tri novih medicinskih sestara koje su bile visoko obrazovane, te je proračun dozvoljavao nabavu prijenosnih računala, automobila, mobilnih uređaja i zapošljavanje pomoćnog osoblja. Program endokarditisa kod kuće započeo je u rujnu 2018. godine i od tada se kontinuirano provodi (37). Od 2018. do 2020. uključeno je 34 bolesnika koji su prošli program. Dva pacijenta su umrla, jedan neoperabilan iznenada zbog okluzivnog tromba mitralne proteze biovalve, a



jedan u palijativnoj kućnoj njezi (37). Nijedan pacijent nije doživio epizode embolije ili relaps bakterijemije s primarnim patogenom (37). Jednom je pacijentu bila potrebna neplanirana kardiokirurška intervencija (37). Nove značajne razine CRP – a pojavile su se u 5 pacijenata i svi su bili povezani s drugim infektivnim podrijetlom (37). Centralni venski vod morao je biti promijenjen u oba bolesnika (37).

## **11. ISTRAŽIVAČKI DIO RADA**

### **11.1. Cilj istraživanja**

Cilj istraživanja bio je istražiti i usporediti pojavnost odnosno incidenciju endokarditisa u razdobljima prije i tijekom pandemije bolesti COVID – 19. Dok je specifični cilj bio usporediti kliničke značajke i čimbenike rizika za slučajeve endokarditisa prije i tijekom pandemije.

### **11.2. Hipoteze**

- Postoji statistički značajna razlika u pojavnosti endokarditisa tijekom pandemije bolesti COVID – 19 u usporedbi s razdobljem prije toga
- Postoji statistički značajna pozitivna korelacija kod osoba inficiranih virusom SARS – CoV – 2 koji imaju endokarditis te prisutnošću različitih komorbiditeta

### **11.3. Prikupljanje podataka**

Istraživanje je uključilo sve punoljetne bolesnike s dijagnozom endokarditisa sa ili bez infekcije SARS – CoV – 2 virusom u razdoblju od 01. siječnja 2018. godine do 01. ožujka 2023. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinike za bolesti srca i krvnih žila. Za istraživanje se koristila postojeća bolnička elektronička medicinska dokumentacija pomoću koje su se prikupili demografski podaci, podaci o komorbiditetima, etiologiji endokarditisa, dijagnostičke metode, podaci o liječenju i ishodu bolesti. Svi podaci bili su anonimizirani te nije bio potreban informirani pristanak. Za istraživanje slana je zamolba etičkom povjerenstvu Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

#### 11.4. Statističke metode

Za opis distribucije frekvencija istraživanih varijabli su upotrijebljene deskriptivne statističke metode. Srednje vrijednosti su bile izražene medijanom i interkvartilnim rasponom. Za provjeru razlika između dvije nezavisne varijable korišten je test sume rangova. Za ispitivanje razlika u raspodjeli kategorijskih varijabli korišten je Hi kvadrat test. Kao razinu statističke značajnosti je bila uzeta vrijednost  $P < 0,05$ . Za obradu je bio korišten statistički paketi IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 25 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD; 2017.).

#### 11.5. Rezultati

U istraživanju obrađeni su podaci sveukupno 93 bolesnika oboljelih od endokarditisa u razdoblju od 01. siječnja 2018. godine do 01. ožujka 2023. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinike za bolesti srca i krvnih žila. Značajno više ispitanika bilo je muškog spola ( $\chi^2$  test;  $P < 0,001$ ) te je značajno više oboljelih bilo za vrijeme pandemije bolesti COVID - 19 ( $\chi^2$  test;  $< 0,001$ ) (Tablica 11.5.1.).

		n (%)	
<b>Spol</b>	• muško	72 (77,4)	p < 0,001
	○ žensko	21 (22,6)	
<b>Razdoblje</b>	• prije pandemije bolesti COVID – 19	24 (25,8)	p < 0,001
	○ tijekom pandemije bolesti COVID – 19	69 (74,2)	
<b>Me (IQR)</b>			
<b>Dob</b>	69 (51,5 – 76)		
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; $\chi^2$ test			

Tablica 11.5.1. Raspodjela demografskih varijabli ispitanika

Najčešći uzročnik endokarditisa bio je stafilokok, kod njih 34 (41,5 %), dok je najčešće zahvaćeno mjesto bilo aortalni zalistak, kod njih 44 (47,3 %). Svi pacijenti su bili liječeni antibiotskom terapijom, od kojih njih 20 (22,2 %) samo antibiotskom terapijom, a njih 25 (26,9 %) bilo je podvgnuto žurnim kardiokirurškim liječenjem, dok je kardiokirurškim liječenjem bilo podvgnuto 19 (20,4 %) (Tablica 11.5.2..).

		<b>n (%)</b>
<b>Uzročnik</b>	Enterokok	11 (13,5)
	Stafilokok	34 (41,5)
	Streptokok	5 (6,1)
	Sterilan nalaz hemokultura	30 (36,6)
	Nisu uzrokovane hemokulture	5 (6,1)
<b>Liječenje i ishod</b>	Samo antibiotsko liječenje	20 (22,2)
	Kardiokirurško liječenje	19 (20,4)
	Žurno kardiokirurško liječenje	25 (26,9)
	Smrtni ishod	7 (7,8)
	Odbija kardiokirurško liječenje	3 (3,2)
	Odbija liječenje	2 (2,2)
	Otpust	9 (9,7)
	Premještaj	2 (2,2)
	Ekstrakcija elektrostimulatora	3 (3,3)
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak		

Tablica 11.5.2. Raspodjela uzročnika, liječenja i ishoda endokarditisa prije i tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19

Opće simptome imali su svi bolesnici, njih 93 (100 %), pod općim simptomima uključeni su subfebrilne do febrilne temperature, noćno znojenje, zimice, tresavice, grlobolja, kašalj, malaksalost, opća slabost, umor, bolovi u mišićima i zglobovima. Njih 32 (34,4 %) uz opće simptome imalo je neke od kardiovaskularnih simptoma koje su upućivali na oštećenje srca; znakovi dekompenzacije, dispneja, otežano disanje, bolovi u prsima, ortopneja. Dok je kod 5 bolesnika (5,4 %) imalo embolijske simptome u koje su uključeni simptomi neuroloških ispada, na primjer

cerebrovaskularni inzult ili poremećaj svijesti, simptomi u visceralnim organima koji su se očitovali sepsom, smanjenjem do prestankom mokrenja (Tablica 11.5.3.).

		<b>n (%)</b>
<b>Simptomi</b>	Opći simptomi	93 (100)
	Embolički incidenti	5 (5,4)
	Kardiovaskularni simptomi	32 (34,4)
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak		

Tablica 11.5.3. Raspodjela simptoma prije i tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19

Najčešći komorbiditeti bili su kardiološki komorbiditeti, kod njih 69 (81,2 %), a oni su uključivali arterijsku hipertenziju, već postojana bolest nekog od zalistaka, kardiomiopatija, fibrilacija atrijska, hiperlipidemija, urođena srčana greška, koronarna bolest. Kod 19 bolesnika (22,4 %) je implantiran elektrostimulator koji je zahtijevao ekstrakciju, a kod 32 bolesnika (38,6 %) je bio prisutan endokarditis umjetne valvule. Kod neuroloških komorbiditeta, to je bio prethodno preboljeo cerebrovaskularni inzult ili prisutnost sinkopa u obradama, epilepsija, kod njih 17 (9,2 %). Kod nefroloških bolesti koje su uključivale program kronične hemodijalize, renalne insuficijencije bez programa kronične hemodijalize, njih 14 (7,6 %). Pulmološki komorbiditeti kod 5 ispitanika (6 %), uključivali su kroničnu opstruktivnu plućnu bolest ili astmu, njih 11 (12,9 %) imalo je dijagnozu karcinoma koje je uključivalo karcinom prostate, dojke, bubrega, maternice, hodgkinov limfom, kolona. Kod 5 ispitanika (6 %) komorbiditet su bile hematološke bolesti koje su uključivale anemiju, trombocitopeniju i trombofiliju, 5 bolesnika (6 %) bili su intravenski korisnici opojnih sredstava, te prethodno upalno stanje, na primjer upalu pluća, uroinfekt imali su 7 bolesnika (8,4 %) (Tablica 11.5.4.).

		<b>n (%)</b>
<b>Komorbiditeti</b>	Kardiološke bolesti	69 (81,2)
	Elektrostimulator	19 (22,4)
	Mehanička valvula	32 (38,6)

	Nefrološke bolesti	14 (7,6)
	Neurološke bolesti	17 (9,2)
	Pulmološke bolesti	5 (6)
	Hematološke bolesti	5 (6)
	Trenutno upalno stanje	7 (8,4)
	Ovisnost o intravenskim opijatima	5 (6)
	Karcinom	11 (12,9)

Tablica 11.5.4. Raspodjela komorbiditeta prije i tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19

Tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, rezultati su pokazali kako značajno više bolesnika nije preboljelo bolest COVID – 19, njih 34 (49,28 %), iako kod njih 18 (26,09 %) nedostaju podaci o preboljenju bolesti COVID – 19, dok nema značajne razlike u raspodjeli cijepljenja protiv bolesti COVID – 19 (Tablica 11.5.5.).

		<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Cijepljenje protiv bolesti COVID – 19</b>	• ne	25 (49)	0,88
	○ da	26 (51)	
<b>Preboljela bolest COVID - 19</b>	• ne	• 34 (49,28)	0,01
	○ da	○ 17 (24,64)	
	○ nema podatka o preboljenju bolesti COVID - 19	○ 18 (26,09)	
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; $\chi^2$ test			

Tablica 11.5.5. Raspodjela cijepljenja protiv Covid – 19 bolesti i preboljenja kod bolesnika zahvaćenih endokarditisom za vrijeme Covid – 19 pandemije

Rezultati su pokazali kako nema značajne razlike u dobi bolesnika između dva ispitivana razdoblja; odnosno razdoblja prije pandemije bolesti COVID – 19 i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 (Tablica 11.5.6.).

		Me (IQR)	p
<b>Razdoblje</b>	• prije pandemije bolesti COVID – 19	72 (49 – 75,75)	0,55
	○ tijekom pandemije bolesti COVID – 19	67 (51,5 – 76,5)	
Napomena: Me - medijan, IQR – interkvartilni raspon, p – statistička značajnost; test sume rangova			

Tablica 11.5.6. Razlike u dobi prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19

Rezultati su pokazali kako nema značajne razlike u raspodjeli pojavnosti endokarditisa prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 prema spolu bolesnika (Tablica 11.5.7.).

			Razdoblje		p
			Prije pandemije bolesti COVID – 19	Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19	
<b>Spol</b>	• Muško	n	17	55	0,37
		%	(70,8)	(79,7)	
	• Žensko	n	7	14	
		%	(29,2)	(20,3)	
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; * $\chi^2$ test					

Tablica 11.5.7. Raspodjela pojavnosti endokarditisa prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 prema spolu bolesnika

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u pojavnosti uzročnika prema razdoblju hospitalizacije prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 (Hi kvadrat test; p = 0,006). Prije pandemije bolesti COVID – 19, bilo je najviše

uzročnika stafilokoka, kod njih 12 bolesnika (63,2 %), enterokoka kod 3 bolesnika (15,8 %) te sterilnih nalaza hemokultura kod njih 4 (21,1 %), dok je za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 najviše bilo stafilokoka kod njih 23 (36,5 %), enterokoka 8 (12,7 %) te sterilnih nalaza hemokultura kod njih 22 (34,9 %) (Tablica 11.5.8.).

		Razdoblje		
		Prije pandemije bolesti COVID – 19	Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19	
Uzročnik		n (%)	n (%)	p
	Enterokok	3 (15,8)	8 (12,7)	0,006
	Stafilokok	12 (63,2)	23 (36,5)	
	Streptokok	0 (0)	5 (7,9)	
	Pseudomonas Aeruginosa	0 (0)	5 (7,9)	
	sterilne	4 (21,1)	22 (34,9)	

Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; Hi kvadrat test

Tablica 11.5.8.. Raspodjela uzročnika endokarditisa prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u ishodu liječenja prema razdoblju hospitalizacije prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 (Hi kvadrat test;  $p < 0,001$ ), svi pacijenti liječeni su antibiotskom terapijom što empirijsko što prema antibiogramu, što je rezultiralo premještajem kod 2 bolesnika (8,3 %) i otpustom kod 7 bolesnika (29,2 %) tijekom razdoblja prije pandemije, a kod njih 20 (30,3 %) se liječilo samo antibioticima tijekom razdoblja pandemije Covid – 19 bolesti, što je rezultiralo otpustom kod 2 bolesnika (3 %), odbilo liječenje je 2 bolesnika (3 %) te odbilo kardiokirurško liječenje njih 3 (4,5 %). Prije pandemije, žurno kardiokirurško liječenje zahtjevalo je 1 bolesnik (4,2 %), dok je za vrijeme pandemije takvu vrstu liječenja zahtjevalo 24 (36,4 %) bolesnika radi razvoja komplikacija. Samo kirurško liječenje koje nije bilo u vidu razvoja



komplikacija, prije pandemije zahtjevalo je 13 bolesnika (54,2 %), dok je takvo liječenje za vrijeme pandemije zahtjevalo 6 bolesnika (9,1 %). Prije pandemije bolesti COVID - 19 smrtnog ishoda nije bilo, dok je za vrijeme pandemije bolesti COVID - 19 bilo 7 smrtnih ishoda (10,6 %). Prije pandemije niti jedan bolesnik nije odbio liječenje ili kardiokiruršku intervenciju (Tablica 11.5.9.).

		Razdoblje		p
		Prije pandemije bolesti COVID – 19	Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19	
Liječenje i ishod		n (%)	n (%)	<0,001
	Antibiotici	0 (0)	23 (30,3)	
	Kardiokirurško liječenje	13 (54,2)	6 (9,1)	
	Žurno kardiokirurško liječenje	1 (4,2)	24 (36,4)	
	Smrtni ishod	0 (0)	7 (10,6)	
	Odbija liječenje	0 (0)	2 (3)	
	Odbija kardiokirurško liječenje	0 (0)	3 (4,5)	
	Otpust	7 (29,2)	2 (3)	
	Premještaj u drugu ustanovu	2 (8,3)	0 (0)	
	Ekstrakcija elektrostimulatora	1 (4,2)	2 (3)	
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; Hi kvadrat test				

Tablica 11.5.9. Raspodjela ishoda i liječenja prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u emboličkim incidentima prema razdoblju hospitalizacije prije i za vrijeme Covid – 19 pandemije (Hi kvadrat test; p = 0,01), značajno je više bilo emboličkih incidenata prije pandemije Covid – 19

bolesti, njih 4 (16,7 %) od razdoblja za vrijeme trajanja pandemije, kod 1 bolesnika (1,4 %), dok je za vrijeme pandemije Covid – 19 bolesti više bio kardiovaskularnih komplikacija, kod njih 23 (33,3) u odnosu na razdoblje prije pandemije; kod 9 bolesnika (37,5 %). Kod emboličkih incidenata smatra se komplikacija u vidu sepse, neuroloških poremećaja tipa cerebrovaskularni inzult ili poremećaj svijesti, dok kardiovaskularne komplikacije uključuju simptome dekompenzacije srca, ortopneja, dispneja, bolovi u prsima, i slično (Tablica 11.5.10.).

<b>Komplikacije</b>		<b>Razdoblje</b>		<b>p</b>
		Prije pandemije bolesti COVID – 19	Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19	
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Embolički indidenti</b>	Ne	20 (83,3)	68 (98,6)	<0,001
	Da	4 (16,7)	1 (1,4)	
<b>Kardiovaskularne komplikacije</b>	Ne	15 (62,5)	46 (66,7)	0,80
	Da	9 (37,5)	23 (33,3)	
Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; Hi kvadrat test				

Tablica 11.5.10. Raspodjela komplikacija prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19

Rezultati su pokazali kako postoji značajna razlika u komorbiditetima prema razdoblju hospitalizacije prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 (Hi kvadrat test,  $p = 0,01$ ), značajno je više pulmoloških komorbiditeta bilo prije pandemije bolesti COVID – 19, njih 4 (19 %) koji su uključeni kronična opstruktivna plućna bolest i astma. Nadalje, značajna razlika je kod bolesnika s karcinom prije pandemije bolesti COVID – 19 ( $\chi^2$  test;  $p = 0,01$ ), kod njih 6 (28,6 %), zatim kod hematoloških bolesti koje uključuju trombofiliju i anemiju (Hi kvadrat test;  $p = 0,01$ ). Dok je za vrijeme pandemije bolesti COVID - 19, značajno više bilo endokarditisa mehaničke valvule njih 40 (60,6 %) nego u razdoblju prije kod njih 6 (28,6 %) (Tablica 11.5.11.).

		Razdoblje		p
		Prije pandemije bolesti COVID – 19	Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19	
		n (%)	n (%)	
<b>Kardiološke bolesti</b>	ne	6 (28,6)	12 (18,2)	0,30*
	da	15 (71,4)	54 (81,8)	
<b>Elektrostimulator</b>	ne	18 (85,7)	50 (75,8)	0,33*
	da	3 (14,3)	16 (18,2)	
<b>Mehanička valvula</b>	ne	15 (71,4)	40 (60,6)	0,37*
	da	6 (28,6)	26 (39,4)	
<b>Nefrološke bolesti</b>	ne	18 (85,7)	55 (83,3)	0,79*
	da	3 (14,3)	11 (16,7)	
<b>Neurološke bolesti</b>	ne	18 (85,7)	52 (78,8)	0,48*
	da	3 (14,3)	14 (21,2)	
<b>Pulmološke bolesti</b>	ne	17 (81)	65 (98,5)	0,01†
	da	4 (19)	1 (1,5)	
<b>Hematološke bolesti</b>	ne	17 (81)	65 (98,5)	0,01†
	da	4 (19)	1 (1,5)	
<b>Trenutno upalno stanje</b>	ne	19 (90,5)	61 (92,4)	0,77*
	da	2 (9,5)	5 (7,6)	
<b>Ovisnost o intravenskim opijatima</b>	ne	23 (95,8)	65 (94,2)	0,76 †
	da	1 (4,2)	4 (5,8)	
<b>Karcinom</b>	ne	15 (71,4)	61 (92,4)	0,01*
	da	6 (28,6)	5 (7,6)	

Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; \*  $\chi^2$  test; † Hi kvadrat test

Tablica 11.5.11. Raspodjela komorbiditeta prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID - 19

Rezultati su pokazali kako nema značajne razlike u raspodjeli pojavnosti endokarditisa prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 prema lokalizaciji zahvaćenosti endokarditisa. Pod ostalo smatraju se pacijenti koji imaju neki oblik implantirane valvuloplastike, kao što su transkateterska implantacija aortalnog zaliska, zatvaranje ventrikularnog septalnog defekta, torakalna endovaskularna aortna reparacija i slično (Tablica 11.5.12.).

		Razdoblje		p <sup>†</sup>
		Prije pandemije bolesti COVID – 19	Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19	
		n (%)	n (%)	
<b>Zahvaćena valvula</b>	Aortalna	9 (37,5)	35 (53,8)	0,119 <sup>†</sup>
	Mitralna	10 (41,7)	16 (24,6)	
	Aortalna i mitralna	0 (0)	2 (3,1)	
	Elektrostimulator	3 (12,5)	6 (9,3)	
	Ostalo	0 (0)	6 (9,3)	

Napomena: n – broj ispitanika, % - postotak, p – statistička značajnost; <sup>†</sup> Hi kvadrat test

Tablica 11.5.12. Raspodjela pojavnosti endokarditisa prije i tijekom pandemije bolesti COVID – 19 prema lokalizaciji endokarditisa

## 11.6. Rasprava

U istraživanje bilo je uključeno sveukupno 93 bolesnika, od kojih je 24 bolesnika (25,8 %) bilo prije pandemije bolesti COVID – 19, a tijekom pandemije bolesti COVID – 19 69 bolesnika (74,2 %). Prosječna dob bolesnika bila je 69. 17 bolesnika (70,8 %) bilo je muškog spola prije pandemije bolesti COVID – 19, dok je 55 osoba muškog spola (79,7 %) bilo za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19. Ženskog spola bilo je 7 bolesnica (29,2 %) tijekom razdoblja prije pandemije, dok je za razdoblje pandemije bilo 14 ispitanica (20,3 %).

Najčešći uzročnik bio je stafilokok, od ukupnog broja ispitanika, u 34 (41,5 %) slučajeva, zatim streptokok kod 5 ispitanika (6,1 %), enterokok kod 11 ispitanika (13,5 %), dok je sterilan nalaz hemokultura bio kod 30 ispitanika (36,6 %), a kod 5 ispitanika (6,1 %) nisu uzrokovane hemokulture. Prije pandemije bolesti COVID – 19 najčešći uzročnik bio je stafilokok; kod njih 12 (63,2 %), zatim enterokok kod njih 3 (15,8 %), sterilan nalaz hemokultura bio je kod 4 ispitanika (21,1 %), dok streptokoka i ostalog nije bio slučaj. Tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19 najviše slučajeva je bilo s uzročnikom stafilokoka, njih 23 (36,5 %), zatim enterokoka kod njih 8 (12,7 %), streptokoka kod njih 5 (7,9 %), zatim uzročnik gram negativnih bakterija odnosno *Pseudomonas Aeruginosae* kod njih 5 (7,9 %), dok je kod 22 ispitanika (34,9 %) nalaz hemokultura bio sterilan.

Svih 93 ispitanika primalo je antibiotsku terapiju, što empirijsku, što prema antibiogramu po dolasku nalaza hemokultura, a njih 20 (22,2 %) bilo je liječeno samo antibiotskom terapijom, 9 ispitanika je otpušteno na kućno liječenje; njih 9 (9,7 %), 2 (2,2 %) kao premještaj u drugu ustanovu. Kardiokirurško liječenje kao nastavak liječenja nakon antibiotskog liječenja zahtijevalo je 19 (20,4 %) ispitanika, dok je žurno kardiokirurško liječenje radi nastalih komplikacija zahtijevalo njih 25 (26,9 %). Smrtni ishod bio je kod 7 ispitanika (7,8 %), dok njih 2 (2,2 %) odbija liječenje i na vlastitu odgovornost napušta ustanovu, a njih 3 (3,2 %) odbija kardiokirurško liječenje. Prije pandemije bolesti COVID – 19 svi su bolesnici liječeni antibiotskom terapijom, nakon koje ih je 7 (29,2 %) otpušteno na kućno liječenje, njih 2 (8,3 %) otpušteno kao premještaj u drugu ustanovu na nastavak liječenja, dok njih 13 (54,2 %) nastavlja s liječenjem kardiokirurške intervencije, a 1 ispitanik (4,2 %) zahtjeva žurnu kardiokiruršku intervenciju radi komplikacija bolesti. Tijekom tog razdoblja nije bilo smrtnog ishoda. Tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19; njih 23 (20,3 %) liječeno je samo antibiotskom terapijom, 2 (3 %) ih je otpušteno na kućno liječenje, 2 (3 %) odbija liječenje te niti jedan ispitanik nije otpušten kao premještaj u drugu ustanovu radi nastavka liječenja. Kardiokiruršku intervenciju nakon ciklusa antibiotske terapije zahtijevalo je 6 ispitanika (9,1 %), dok je radi nastalih komplikacija bolesti, žurno kardiokirurško liječenje zahtijevalo njih 24 (26,4 %). Smrtnog ishoda je bilo 7 (10,6 %).

Prema lokalizaciji endokarditisa, najčešće zahvaćen zalistak bio je aortalni zalistak kod njih 44 (47,3 %), mitralni zalistak kod njih 26 (28 %), zatim aortalni i mitralni zalistak kod njih 2 (2,2 %). Kod njih 9 (9,7 %) bila je infekcija elektrode elektrostimulatora, dok je ostale valvuloplastike bilo zahvaćeno kod njih 3 (3,2 %) ispitanika. Tijekom razdoblja prije pandemije bolesti COVID – 19, kod 10 ispitanika (41,7 %) zahvaćen je bio mitralni zalistak, aortalni zalistak kod njih 9 (37,5 %), a elektrostimulator kod 3 ispitanika (12,5 %). Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19, najčešće je zahvaćen aortalni zalistak, kod 35 ispitanika (53,8 %), zatim mitralni zalistak kod 16 ispitanika (24,6 %) te kod njih 6 (9,3 %) bio je zahvaćen dio elektrostimulatora.

Svih 93 ispitanika imalo je neke od općih simptoma bolesti koje su uključivale subfebrilne do febrilne epizode, zimice, tresavice, opća slabost, bolovi u mišićima i zglobovima, anoreksiju, umor, glavobolju, grlobolju, noćno znojenje, kašalj. Njih 5 (5,4 %) imalo je neke od simptoma embolijskih incidenata koji su uključivali poremećaj svijesti, neurološke ispade, hematuriju, razvoj sepse, dok je njih 32 (34,4 %) imalo kardiovaskularne simptome koji su uključivali simptome dekompenzacije srca; dispneja, ortopneja, tahipneja, otežano disanje, bolove u prsima. Tijekom razdoblja prije pandemije bolesti COVID – 19 njih 4 (16,7 %) imalo je neke od simptoma embolijskih incidenata, a njih 9 (37,5 %) imalo neke od kardiovaskularnih simptoma uz prisutne opće simptome bolesti. Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19, samo 1 bolesnik (1,4 %) imao je uz opće simptome bolesti i prisutne neke od simptoma embolijskih incidenata, dok je njih 23 (33,3 %) imalo kardiovaskularne simptome uz opće simptome bolesti.

Najčešći komorbiditeti bili su kardiološke bolesti, kod 69 ispitanika (81,2 %) koje su uključivale najčešće arterijsku hipertenziju, fibrilaciju atrijsku, kardiomiopatiju, već poznatu bolest zalistaka, urođenu srčanu grešku, koronarnu bolest, hiperlipidemiju. Zatim, njih 19 (22,4 %) imalo je ugrađen elektrostimulator, a njih 32 (38,6 %) od ranije ugrađenu mehaničku valvulu. Nefrološke bolesti imalo je njih 14 (7,6 %) od kojih je najčešća renalna insuficijencija s ili bez programa hemodijalize. Neurološke bolesti imalo je njih 17 (9,2 %), a one su uključivale prethodno preboljen cerebrovaskularni inzult, epilepsija, ili tranzitorna ishemijska ataka te prethodne

epizode sinkope. Pulmološke bolesti imalo je njih 5 (6 %), a one su uključivale astmu i kronično opstruktivnu bolest pluća. Hematološke bolesti imalo je njih 5 (6 %), one su uključivale anemiju ili trombofiliju. Trenutno upalno stanje koje je uključivalo uroinfekt, upalu pluća imalo je njih 7 (8,4 %), dok je njih 5 (6%) bilo ovisno o intravenskim opioidima. Karcinom je bio zastupljen kod njih 11 (12,9 %), a on je uključivao karcinom prostate, maternice, jajnika, dojke, kolona i Hodgkinov limfom. Tijekom razdoblja prije pandemije bolesti COVID – 19, najviše ispitanika imalo je kardiovaskularne komorbiditete, njih 15 (71,4 %), zatim njih 6 (28,6 %) imalo je prethodno ugrađenu mehaničku valvulu, a njih 3 (14,3 %) imalo je ugrađen elektrostimulator. Zatim pulmološke bolesti imalo je njih 4 (19 %), njih 3 neurološke bolesti (14,3 %), nadalje hematološke bolesti njih 4 (19 %), njih 3 (14,3 %) nefrološke bolesti, dok je njih 6 (28,6 %) imalo karcinom, a njih 2 (9,5 %) bilo ovisno o intravenskim opioidima. Za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 bolesti, također je bilo najviše ispitanika sa kardiološkim komorbiditetima, njih 54 (81,8 %), njih 16 (18,2 %) imalo je ugrađen elektrostimulator, a njih 26 (39,4 %) imalo je već ugrađenu mehaničku valvulu. Zatim neurološke komorbiditete imalo je njih 14 (21,2 %), nefrološke komorbiditete njih 11 (16,7 %), pulmološke komorbiditete samo 1 ispitanik (1,5 %), dok je hematološke komorbiditete imalo također 1 ispitanik (1,5 %). Trenutno upalno stanje imalo je njih 5 (7,6 %), karcinom njih također 5 (7,6 %), a njih 4 (5,8 %) bilo je ovisno i intravenskim opioidima.

Tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, 26 ispitanika (51 %) cijepilo se protiv bolesti COVID – 19, dok je njih 17 (24,64 %) preboljelo bolest COVID – 19 bolest, njih 34 (49,28 %) nije preboljelo bolest COVID – 19, a kod njih 18 (26,09 %) nedostaju podaci o preboljenju i cijepljenju protiv bolesti COVID – 19. Iako su navedena istraživanja pokazala povećanu incidenciju endokarditisa tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, u ovom istraživanju je pokazano kako je značajno više oboljelih bilo za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19, iako značajno više njih nije preboljelo bolest COVID – 19 tijekom razdoblja pandemije, njih 34 (66,7 %), dok nije bilo značajne razlike u raspodjeli cijepljenja protiv bolesti COVID – 19. Taj podatak bi se možda mogao objasniti asimptomatskih slučajevima bolesti COVID – 19, iako nema nađenih studija koje bi to potvrdile ili demantirale, te također ostaje podatak kako kod njih 18 (26,09 %) nedostaje epidemiološka anamneza. Infekcija

SARS – CoV – 2 izaziva dugotrajni tromboendokarditis ili infektivni endokarditis (38). Dugotrajna perzistencija koronavirusa u miokardu također se može smatrati etiološkim faktorom endokarditisa (38). U prilog ovoj hipotezi ide parijetalna tromboza u odsutnosti bakterijske infekcije (38).

Kao što su do sad navedena istraživanja pokazala, postoji povećana pojavnost infektivnog endokarditisa tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, između kojih je i istraživanje u Francuskoj čiji su rezultati zabilježili porast za 7 % u 2020. godini nego prethodnih godina, iako navode kako u slučaju endokarditisa priljev bolesnika odnosno porast oboljelih od endokarditisa za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 ne mora nužno biti radi navedenih razloga koji povezuju endokarditis i bolest COVID – 19 već kako razlozi mogu biti povezani radi promjene zdravstvenog sustava uslijed mjera koje su zdravstveni sustavi morali donijeti radi priljeva bolesnika oboljelih od bolesti COVID – 19 kao što su otkazivanje, odnosno odgađanje ehokardiografije, sličnost simptoma endokarditisa i bolesti COVID – 19 te pogreške dijagnoze. Sve to objašnjavaju činjenicom kako iako su brojke primljenih pacijenata porasle u 2020. godini u usporedbi s prijašnjim godinama koje su istraživali, odnosno od 2017. – 2019., u kolovozu 2020. broj pacijenata sa endokarditisom se vratio prijašnjim razdobljem prije pandemije bolesti COVID – 19, a navedeno se odnosi na pacijente s dijagnozom endokarditisa, ali bez prethodne infekcije bolešću COVID – 19. Osim toga, infekcija COVID – 19 povećala je stopu smrtnosti ovih pacijenata iz nekardioloških razloga, kao što je respiratorno zatajenje ili trombotske komplikacije i vjerojatno pacijenti bez pridružene infekcije COVID – 19 (29). Također navode, kako je potrebno nastaviti pratiti stanja poput miokarditisa, endokarditisa i same bolesti COVID – 19 radi boljeg razumijevanja mogućih korelacija te radi boljeg razumijevanja dugotrajnije promjene u navedenim bolestima nakon pojave bolesti COVID – 19.

Nadalje, studija iz Italije, objavljena 2024. godine istraživala je incidenciju, karakteristike i ishode kirurškog liječenja infektivnog endokarditisa prije i nakon pandemije bolesti COVID – 19. Uključivala je 535 pacijenata u razdoblju između 2010. i 2022. godine koji su bili podvrgnuti kirurškim zahvatom. Pacijenti iz post – COVID – 19 kohorte imali su veći broj komorbiditeta kao što je dijabetes (29,6 %),



hipertenzija (71,1 %) i prijeoperacijska ozljeda bubrega koja zahtijeva dijalizu (9,2 %) (39). Nakon pandemije bolesti COVID – 19 primijetili su da je vodeći uzročnik bio iz roda *Staphylococcus*, te povećani broj popravka mitralnog zaliska. Zaključili su kako je nakon razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, učestalost kirurškog zbrinjavanja endokarditisa značajno porasao te kako je najčešće bio zahvaćen mitralni zalistak u odnosu na prije kada je bio najčešće zahvaćen aortalni zalistak, iako nisu ponudili mogući razlog što se tiče zahvaćenog zaliska endokarditisom. Podaci o smrtnim ishodima između dva razdoblja ostali su nepromijenjeni. Napominju kako je sve veći priljev pacijenata s endokarditisom koji su povezani sa protetikom i ostalim ugrađenim pomagalima. Navode komorbiditete arterijske hipertenzije, dijabetesa, prethodnih neuroloških oboljenja i akutnih bubrežnih ozljeda ili korištenja hemodijaliza. Nakon razdoblja pandemije bolesti COVID – 19, navode povećan broj pacijenata s endokarditisom koji već imaju ugrađen elektrostimulator. U svom istraživanju navode kako je stopa smrtnih ishoda čak bila i smanjena, u razdoblju prije pandemije bolesti COVID – 19 iznosila je 12 %, dok je u razdoblju pandemije bolesti COVID – 19 iznosila 9,9 %, što objašnjavaju važnosti kirurške intervencije neovisno o aktualnoj pandemiji.

## 12. ZAKLJUČAK

Pandemija bolesti COVID – 19 izazvana virusom SARS – CoV – 2 postavila je bezbroj izazova zdravstvenom sistemu diljem zemlje, uključujući i pojavu endokarditisa. Iako prvenstveno pohađa respiratorni sustav, također može imati značajan utjecaj na kardiovaskularni sustav radi svoje prirode. Bolest COVID – 19 uzrokuje snažnu upalnu reakciju koja zahvaćeni organizam može dovesti do systemske upale i citokinske oluje koja kao posljedica može oštetiti krvožilni endotel i dovesti do disfunkcije endokarda. Također, virus bolesti COVID – 19 uzrokuje koagulopatiju, koja također može biti predispozicija za nastanak endokarditisa stvaranjem tromba na srčanim zaliscima te posljedično nastankom vegetacije. Nadalje, virus bolesti COVID – 19 može izravno inficirati srčano tkivo što rezultira upalom koja potencijalno može izazvati oštećenje koje može predisponirati nastanku endokarditisa. Endokarditis kao rijetka bolest predstavlja ozbiljno stanje koje zahtijeva pravovremenu dijagnozu i liječenje kako bi se smanjio rizik od komplikacija i smrtnosti. Može se razviti kao rezultat bakterijske, gljivične te virusne infekcije. Najčešći uzročnik je iz roda *Staphylococcus*, a najčešće ulaze u organizam s posljedicom razvitka bolesti kroz krvotok kroz ozlijeđenu kožu, stomatoloških zahvata, intravenskih katetera preko čega se ako nastane bakterijemija, vežu za oštećeni endokard uzrokujući nastanak vegetacija. Infektivni endokarditis se manifestira s nespecifičnim simptomima poput zimice, tresavice, stalnog subfebriliteta do febriliteta, umora, bolova u mišićima i zglobovima te noćnog znojenja. Napredovanje bolesti može dovesti do niza komplikacija od kojih je najčešća pojava srčano popuštanje, nastanak embolijskih incidenata. Dijagnosticira se ehokardiografijom, uzrokovanjem hemokultura i laboratorijskim testovima. Liječi se dugotrajnom primjenom antibiotika, a nastankom komplikacija i kardiokirurškim zahvatima. Prvotna antibiotska terapija zamjenjuje se po dolasku nalaza hemokultura radi izbora antibiotika prema uzročniku i osjetljivosti. Indikacija za kardiokirurško liječenje ovisi o disfunkciji zalistaka, prisutnosti velikih vegetacija ili razvojem apscesa. U liječenje se uključuje multidisciplinarni tim koji uključuje kardiologe, kardijalne kirurge, mikrobiologe, infektologe, medicinske sestre i ostalo medicinsko osoblje. Prevencija endokarditisa uključuje mjere smanjenja rizika od bakterijemije

kod pacijenata s prisutnim rizičnim čimbenicima antibiotskom profilaksom, redovitom oralnom higijenom, pravilnim postupanjem s kroničnim ranama. Također poštivanje protokola za kontrolu infekcija kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija u bolnicama te redovito praćenje pacijenata na znakove kardiovaskularnih i ostalih komplikacija bolesti. Visokoobrazovne medicinske sestre imaju ključnu ulogu kod pacijenata i s endokarditisom i s bolesti COVID – 19. Pružanje specijalizirane zdravstvene skrbi s holističkim pristupom pacijentu koja uključuje praćenje kardiovaskularnih funkcija, prepoznavanja stanja i ranih znakova endokarditisa kao i njegovih komplikacija. Educiranje pacijenata i njihovih obitelji o novonastalom stanju, rizicima, simptomima bolesti te važnosti prevencije i praćenja. Sudjeluje kao član u multidisciplinarnom timu, što može uključivati koordinaciju između ostalih stručnjaka među timom. Također, sudjelovanje u istraživačkim projektima radi boljeg razumijevanja bolesti te razvoja novih smjernica djelovanja i samog pružanja kvalitetnog holističkog pristupa pacijentu.

## Literatura

1. Yallowitz A.W., Decker L.C., Infectious Endocarditis, StatPearls, Treasure Island StatPearls Publishing, 2023., pristupljeno 19.02.2024., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557641/>
2. Ivanović B., Infektivni endokarditis, Medicinski fakultet, Beograd, 2022., pristupljeno 19.02.2024., dostupno na: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/ipdf/2812-8575/2022/2812-85752204015I.pdf>
3. Gupta A., Mendez M.D., Endocarditis, StatPearls, Treasure Island StatPearls Publishing, 2023., pristupljeno 19.02.2024., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499844/>
4. Tršinski D., Štefinčak M., Sažete smjernice Europskog kardiološkog društva Hrvatsko kardiološko društvo; 2009., pristupljeno 19.02.2024., dostupno na: <https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2011/12/ESC-smjernice-inf-endokarditis.pdf>
5. Vasilj I., Ljevak I., Epidemiološke karakteristike COVID - A 19, Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Mostaru, Zdravstveni glasnik, Vol. 6, No. 1, 2020, pristupljeno 19.02.2024., dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/238970>
6. Dirksen S.R., Lewis S.M., Heitkemper M.M. Medical - surgical nursing. ed. 3. USA: Mosby; 2004., str. 205. - 209.
7. Čustović F., Goldner V., Čikeš I., i suradnici. Klinička kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1995., str. 407. - 421.
8. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A., Pericàs J., Falces C., Tolosana J., i sur., The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century, Curr Infect Dis Rep., 2017., pristupljeno 19.02.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401448/>
9. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International

Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study, *Infectious Diseases, JAMA Internal Medicine*, 2009., pristupljeno 14.03.2024., dostupno na:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/414841>

10. Čustović F., Bergovec M., Banfić LJ., *Kardiovaskularne bolesti*. Zagreb: Školska knjiga; 2006., str. 72. - 74.
11. Delgado V., Marsan Ajmone N., Waha S., i sur. ESC Guidelines for the management of endocarditis, *European Society of Cardiology*, 2023., pristupljeno 13.04.2024., dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
12. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemija-pneumonije-povezana-s-novim-koronavirusom-kina/>, pristupljeno 13.04.2024.
13. Gudeliėnė-Gudelevičienė L., Aizenas M., COVID-19 liga: epidemiologija, virusologija ir prevencija, *Slauga Moksl Ir Prakt*, 2021. T2 Nr. 1 (289), pristupljeno 14.03.2024., dostupno na:  
<https://www.zurnalai.vu.lt/slauga/article/view/22417>
14. Vince A. COVID-19, pet mjeseci kasnije, *Liječnički Vjesnik*, Vol. 142, No. 3 - 4, 2020., pristupljeno 14.03.2024., dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/238504>
15. Mian M.S., Razaq L., Khan S., Hussain N., Razaq M., *Pathological Findings and Management of COVID-19 Patients: A Brief Overview of Modern-day Pandemic*, *Cureus*, 2020., 12(5):e8136, pristupljeno 14.03.2024., dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32550056/>
16. Skitarelić N., Dželalija B., Skitarelić N., Covid-19 pandemija: kratki pregled dosadašnjih spoznaja, *Medica Jadertina*, 2020 Vol. 50, No. 1, pristupljeno 14.04.2024., dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/236685>
17. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C., et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report, *N Engl J Med*, 2020., Nov 5;383(19):1813–26, pristupljeno 14.04.2024., dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/>

18. Jayk Bernal A., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B., Kovalchuk E., Gonzalez A., Delos Reyes V., i sur., Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients, *N Engl J Med*, 2022. Feb 10;386(6):509–20., pristupljeno 14.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914868/>
19. Hammond J., Leister-Tebbe H., Gardner A., Abreu P., Bao W., Wisemandle W., i sur., Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19, *N Engl J Med*, 2022., Apr 14;386(15):1397–408., pristupljeno 14.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35172054/>
20. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Belizna C., Selva-O’Callaghan A., Pardos-Gea J., Quintana A., i sur., Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review, *Autoimmun Rev*, 2020., Jul;19(7):102569., pristupljeno 14.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376394/>
21. Recovery Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., i sur., Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19, *N Engl J Med*, 2021., Feb 25;384(8):693–704., pristupljeno 14.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>
22. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S., The effect of higher-intensity dosing of anticoagulation on the clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.*, 2022., Feb;28(2):257–65., pristupljeno 15.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34840039/>
23. McBane R.D., Torres Roldan V.D., Niven A.S., Pruthi R.K., Franco P.M., Linderbaum J.A., i sur., Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic, *Mayo Clin Proc.*, 2020., Nov;95(11):2467–86., pristupljeno 16.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153635/>

24. Luján M., Sayas J., Mediano O., Egea C., Non-invasive Respiratory Support in COVID-19: A Narrative Review, *Front Med.* ,2022., Jan 4;8:788190., pristupljeno 16.04.2024., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8763700/>
25. Yadav T., Kumar S., Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape, *Hum Vaccin Immunother.*, 2023., Dec31;19(1):2191577., pristupljeno 17.02.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36995773/>
26. Fiolet T., Kherabi Y., MacDonald C.J., Ghosn J., Peiffer-Smadja N., Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review, *Clin Microbiol Infect*, 2022., Feb;28(2):202–21., pristupljeno 20.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34715347/>
27. Hahn W.O., Wiley Z., COVID-19 Vaccines, *Infect Dis Clin North Am.*, 2022., Jun;36(2):481–94., pristupljeno 20.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636910/>
28. Smiljanić E., Lizatović I.K., Perović Mihanović M., Huljev E., Vicković N., Romih Pintar V., i sur., Klinička obilježja i ishodi u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID -19 u klinici za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije, *Acta Medica Croat Časopis Akademije Medicinskih Znanosti Hrvatske*, 2022;76(2–3):87–94., pristupljeno 25.04.2024., dostupno na: <https://repository.medri.uniri.hr/islandora/object/medri:7419>
29. Pommier T., Benzenine E., Bernard C., Mariet A.S., Béjot Y., Giroud M., i sur., Trends of Myocarditis and Endocarditis Cases before, during, and after the First Complete COVID-19-Related Lockdown in 2020 in France, *Biomedicines*, 2022., Jun;10(6):1231., pristupljeno 28.04.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740252/>
30. Lorusso R., Calafiore A., Di Mauro M., Acute infective endocarditis during COVID-19 pandemic time: the dark side of the moon, *Journal of Cardiac Surgery*, 2022., Vol.37, No. 5, p1168 - 1170., pristupljeno 01.05.2024., dostupno na:

<https://www.authorea.com/users/313146/articles/553458-acute-infective-endocarditis-during-covid-19-pandemic-time-the-dark-side-of-the-moon>

31. Roshdy A., Zaher S., Fayed H., Coghlan J.G., COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies, *Front Cardiovasc Med*, 2021. Jan 28;7:626975., pristupljeno 10.05.2024, dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585586/>
32. George A., Venkataramanan S.V.A., John K.J., Mishra A.K., Infective endocarditis and COVID -19 coinfection: An updated review, *Acta Biomed Atenei Parm*, 2022., Mar 14;93(1):e2022030–e2022030., pristupljeno 15.05.2024., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8972860/>
33. Accola K., Ignason A., 42. Impact of COVID - 19 pandemic on infective endocarditis and valve related surgery: Analysis of a National Clinical Database, *The American Association for Thoracic Surgery, 103rd Annual Meeting, the Los Angeles Convention, 2023.*, pristupljeno 20.05.2024., dostupno na:  
<https://www.aats.org/resources/impact-of-covid-19-pandemic-on-infective-endocarditis-and-valve-related-surgery-analysis-of-a-national-clinical-database>
34. Chloubová I., Eisenberger M., Bulava A., Pěnička M., Dieudonne E., The involvement of nurses in clinical echocardiography, *ScienceDirect*, 2015., Nov 20;17(4):e206–10., pristupljeno 05.07.2024., dostupno na:  
<https://kont.zsf.jcu.cz/pdfs/knt/2015/04/05.pdf>
35. Cianetti S., Anderini P., Pagano S., Eusebi P., Orso M., Salvato R., i sur., Oral Health Knowledge Level of Nursing Staff Working in Semi-Intensive Heart Failure Units, *J Multidiscip Healthc.*, 2020. Feb 12;13:165–73., pristupljeno 20.06.2024., dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024767/>
36. van Ramshorst J., Duffels M., de Boer S.P.M., Bos - Schaap A., i sur., Connected care for endocarditis and heart failure patients: a hospital-at-home programme, *Neth Heart J*, 2022., Jun;30(6): 319 - 327, pristupljeno 20.06.2024., dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9123121/>



38. Blagova O., Kogan E.A., Lutokhina Y.U.A., Kukleva A.D., Post-COVID morphologically proved endocarditis: infective and nonbacterial forms, *Eur. Heart J.*, 2021. Oct;42(Suppl 1)., pristupljeno 06.07.2024., dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8767591/>
39. Mikus E., Fiorentino M., Sangiorgi D., Fiaschini C., Tenti E., Tremoli E., i sur., Surgical Treatment of Active Endocarditis Pre- and Post-COVID-19 Pandemic Onset, *Biomedicines*, 2024 Jan;12(1):233., pristupljeno 06.07.2024., dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38275404/>

### **Popis slika**

- Slika 2.1. Prikaz vegetacije mitralnog zalistaka kod infektivnog endokarditisa

Izvor: <https://emedicine.medscape.com/article/1954887-overview?form=fpf>

## Popis tablica

- Tablica 5.1.1. Prikaz antibiotske terapije infektivnog endokarditisa kod uzročnika iz roda *Streptococcus*
- Tablica 5.1.2. Prikaz antibiotske terapije infektivnog endokarditisa kod uzročnika iz roda *Staphylococcus*
- Tablica 5.1.3. Prikaz antibiotskog liječenja infektivnog endokarditisa kod uzročnika iz roda *Enterococcus*
- Tablica 5.1.4. Prikaz empirijskog antibiotskog liječenja infektivnog endokarditisa
- Tablica 11.5.1. Raspodjela demografskih varijabli ispitanika
- Tablica 11.5.2. Raspodjela uzročnika, liječenja i ishoda endokarditisa prije i tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.3. Raspodjela simptoma prije i tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.4. Raspodjela komorbiditeta prije i tijekom razdoblja pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.5. Raspodjela cijepljenja protiv bolesti COVID – 19 i preboljenja kod bolesnika zahvaćenih endokarditisom za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.6. Razlike u dobi prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.7. Raspodjela pojavnosti endokarditisa prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19 prema spolu bolesnika
- Tablica 11.5.8. Raspodjela uzročnika endokarditisa prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.9. Raspodjela ishoda i liječenja prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.10. Raspodjela komplikacija prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19
- Tablica 11.5.11. Raspodjela komorbiditeta prije i za vrijeme pandemije bolesti COVID – 19

- Tablica 11.5.12. Raspodjela pojavnosti endokarditisa prije i tijekom pandemije bolesti COVID – 19

## Suglasnost za provedbu istraživanja

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB**  
**Etičko Povjerenstvo**  
**ZAGREB – Kišpatićeva 12**

Klasa: 8.1-23/181-2  
Broj: 02/013 AG

Zagreb, 10. srpnja 2023. godine

**Paula Kraljić, bacc. med. techn.**  
**Klinika za bolesti srca i krvnih žila**

### **Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja**

Na 254. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 10. srpnja 2023. godine razmotrena je Vaša zamolba za provođenje istraživanja pod nazivom: „Pojavnost infektivnog endokarditisa tijekom i prije pandemije bolesti COVID-19“ u svrhu izrade znanstvenog rada pod mentorstvom dr. sc. Tomislava Meštrovića, dr. med.

Istraživanje će se provesti u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

**Predsjednik Etičkog povjerenstva**

**Prof. dr. sc. Darko Marcinko**



### Dostaviti:

1. Paula Kraljić, bacc. med. techn,  
Klinika za bolesti srca i krvnih žila,
2. Arhiva.

Sveučilište  
Sjever

UNIVERSITY  
NORTH



SVEUČILIŠTE  
SJEVER

MMI

#### IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski/specijalistički rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Paula Kraljić pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog/specijalističkog rada pod naslovom Pojavnost infektivnog endokarditisa tijekom i prije pandemije bolesti COVID - 19 te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
Paula Kraljić

Paula Kraljić

(vlastoručni potpis)

Sukladno članku 58., 59. i 61. Zakona o visokom obrazovanju i znanstvenoj djelatnosti završne/diplomske/specijalističke radove sveučilišta su dužna objaviti u roku od 30 dana od dana obrane na nacionalnom repozitoriju odnosno repozitoriju visokog učilišta.

Sukladno članku 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.