Opravdanost antibiotske terapije u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split prema izolatima iz aspirata traheje i urinokultura u 2017. godini

Drušković Ristić, Maša

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:353139

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Maša Drušković Ristić

OPRAVDANOST ANTIBIOTSKE TERAPIJE U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KLINIKE ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO LIJEČENJE KBC-a SPLIT PREMA IZOLATIMA IZ ASPIRATA TRAHEJE I URINOKULTURA U 2017. GODINI

Diplomski rad

Akademska godina

2017./ 2018.

Mentor:

Izv. prof. prim. dr. sc. Nenad Karanović, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Maša Drušković Ristić

OPRAVDANOST ANTIBIOTSKE TERAPIJE U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KLINIKE ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO LIJEČENJE KBC-a SPLIT PREMA IZOLATIMA IZ ASPIRATA TRAHEJE I URINOKULTURA U 2017. GODINI

Diplomski rad

Akademska godina:

2017./ 2018.

Mentor:

Izv. prof. prim. dr. sc. Nenad Karanović, dr. med

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Jedinice intenzivnog liječenja 2

1.2. Povijest intenzivnog liječenja 2

1.3. Intenzivno liječenje u Splitu 4

1.4. Bolničke infekcije 4

1.5. Infekcije u JIL-u 5

1.6. Izvori i putevi prijenosa infekcija 7

1.7. Kontrola infekcija 9

1.8. Antibiotska rezistencija 12

1.9. Racionalna primjena antibiotika u JIL-u 16

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 18

2.1. Cilj istraživanja 19

2.2. Hipoteze 19

3. MATERIJALI I METODE 20

3.1. Vrsta istraživanja 21

3.2. Ustroj i protokol istraživanja 21

3.3. Subjekti istraživanja 21

3.4. Statistička analiza 22

4. REZULTATI 23

4.1. Skupni rezultati za sve pacijente u JIL- u 2017.godine 24

4.2. Rezultati za pacijente s pozitivnom kulturom 28

4.2.1. Opći podaci 28

4.2.2. Aspirati traheje 32

4.2.3. Urinokulture 44

5. RASPRAVA 59

6. ZAKLJUČCI 66

7. POPIS CITIRANE LITERATURE..... 69

8. SAŽETAK..... 77

9. SUMMARY..... 79

10. ŽIVOTOPIS..... 81

Veliko hvala mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Nenadu Karanoviću na ukazanom povjerenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Hvala i svima onima koji su me podržavali na ovom putu, a posebno mojim roditeljima jer je ovo njihov uspjeh koliko i moj.

1. UVOD

1.1. Jedinice intenzivnog liječenja

Intenzivno liječenje je multidisciplinarna i multiprofesionalna klinička specijalnost koja se bavi sveobuhvatinim liječenjem najtežih pacijenata. Takvi pacijenti razvijaju, ili imaju rizik za razvoj, akutnog i životno ugrožavajućeg zatajenja organa što u konačnici može dovesti do smrti. U intenzivnom se liječenju koristi niz tehnologija koje pružaju potporu organskim sustavima koji su zatajili, a posebno kardiovaskularnom i respiratornom sustavu te bubrezima. Svrha je intenzivnog liječenja prepoznati ugrožene bolesnike, stalno ih nadzirati, prepoznati znakove nadolazećeg kritičnog stanja te brzo i učinkovito suzbiti i liječiti poremećaje rada organa i organizma u cijelosti (1).

Jedinice intenzivnog liječenja (JIL) specijalizirani su bolnički odjeli koji provode intenzivno liječenje i nadzor teških bolesnika. Pacijenti u JIL-u trebaju stalnu liječničku pomoć te podršku organskim sustavima kako bi se održala homeostaza. Mogu biti otvorenog tipa, u kojem svaki pacijent ima svog liječnika koji dolazi na poziv, a tu ne radi, te zatvorenog tipa u kojem o bolesnicima skrbi osoblje koje je stalno zaposleno u jedinici. Oprema u JIL-u zahtjeva najvišu razinu tehnoloških dostignuća. Obuhvaća monitore uz svaku postelju (12-odvodni EKG, intravaskularni i intrakranijalni tlak, plućna funkcija, zasićenost krvi kisikom…), strojeve i pribor za potporu ventilacije (ventilatori, pribor za intubaciju, pribor za sukciju…), opremu za anesteziju, opremu za reanimaciju, opremu za dijalizu, radiološku opremu i drugo. Osim strojeva, neophodni su i ljudski resursi odnosno medicinsko i nemedicinsko osoblje koje je zaposleno u JIL-u. Njihovo zavidno znanje i stručnost najvažniji su faktori koji omogućavaju visok standard ove grane medicine (1).

1.2. Povijest intenzivnog liječenja

Počeci intenzivnog liječenja vežu se uz 1952. godinu, Kopenhagen i epidemiju poliomijelitisa. U Blegdam Hospital, jedinu tadašnju bolnicu za zarazne bolesti glavnog grada Danske, između srpnja i prosinca navedene godine zaprimljeno je 2722 pacijenata zaraženih polio virusom, od čega je 316 pacijenata razvilo i paralizu respiratorne muskulature s posljedičnim zatajenjem disanja i smrću. Sukladno tadašnjim tehnološkim dostignućima bolnica je raspolagala jednim respiratorom sa spremnikom i šest oklopnih respiratora, što nije ni blizu zadovoljavalo potrebe. Smrtnost se kretala između 85 i 90 posto i stanje je bilo vrlo zabrinjavajuće. Profesor Lassen, glavni liječnik bolnice, kontaktirao je anesteziologa Bjorna

Ibsena s ciljem unaprjeđenja liječenja zaraženih pacjenata. Ibsen je u ansesteziji koristio ventilaciju pozitivnim tlakom, što je u to vrijeme bio standard u modernoj anesteziologiji, a Lassen se nadao da to može pomoći i pacijentima s respiratornom paralizom. Samo nekoliko dana poslije plan je proveden u djelo. Na dvanaestogodišnjoj pacijentici izvedena je traheotomija (koja se počela izvoditi samo 4 godine prije i s malim uspjehom) ispod larinksa kroz koju je uveden tubus, a pluća su se ventilirala napuhivanjem gumenog balona koji je bio na drugom kraju tubusa. Metoda se pokazala uspješnom i primjenjivana je poslije i na drugim pacijentima. S obzirom na velik broj onih na kojima je izvođena, za manualnu ventilaciju bili su angažirani, osim liječnika, brojni studenti medicine i dentalne medicine koji su za posao bili honorarno plaćeni. Uvođenjem ove strategije liječenja, smrtnost se smanjila na 40 do 80 posto (2).

Dr. Ibsen je imao ideju zbrinjavanja svih teških pacijenata na jednom odjelu gdje bi svaki pacijent imao svoju medicinsku sestru. Ta je ideja rezultirala „rođenjem“ intenzivnog liječenja kao nove grane kliničke medicine u prosincu 1953. godine (2).

Dr. Henning Sund Kristensen preuzeo je vodstvo nad Jedinicom intenzivnog liječenja u Kopenhagenu i zapazio da mnogi ne uspijevaju povratiti respiratornu funkciju i zahtijevaju dugotrajnu ventilaciju. U to vrijeme je od strane pivske industrije razvijen monitoring pH tekućine što je omogućilo plinsku analizu krvi. Taj izum, uz uključenost fizioterapeuta koji su s pacijentima provodili vježbe disanja, doveo je do povećanja stope preživljenja u pacijenata na dugotrajnoj ventilaciji. Također, pokazalo se i da je timski rad ključ intenzivnog liječena (2).

„Ocem“ intenzivnog liječenja na zapadu smatra se Max Harry Weil. On je ustanovio četverokrevente „šok- sobe“ u Okružnom/ Sveučilišnom medicinskom centru Južne Kalifornije u Los Angelesu početkom 1960-ih. Tijekom šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog stoljeća ustanovljene su i jedinice intenzivnog liječenja diljem Ujedinjenog Kraljevstva, a prvim se specijalistom intenzivnog liječenja na tim prostorima smatra profesor Ron Bradley koji je vodio JIL londonske bolnice St. Thomas. Profesor Bradley kasnije je postao poznat zbog izuma prvog katetera za plućnu arteriju zajedno s dr. Margaret Branthwaite (2).

Godine 1971. izumljen je prvi računalom kontroliran stroj za mehaničku ventilaciju što je s razvojem nove opreme i lijekova dovelo do brzog napretka intenzivnog liječenja. Tijekom narednih dvadesetak godina ova je specijalnost postala multidisciplinarna, kao što je i danas (2). Devedesetih godina 20. stoljeća prepoznata je važnost intenzivnog liječenja u bolnicama. Od tada dolazi do uspostavljanja JIL-ova kao neovisnih i zasebnih bolničkih odjela, a

intenzivno liječenje službeno postaje posvuda prepoznato kao nova medicinska specijalizacija. Uskoro dolazi do pojave udžbenika, časopisa, konferencija i priznanja posvećenih intenzivnom liječenju. To nam govori mnogo o potrebi i važnosti ove, relativno mlade, grane kliničke medicine (3).

1.3. Intenzivno liječenje u Splitu

Intenzivno liječenje u Splitu započinje 1970. godine kada je osnovan Odjel za anesteziju u tadašnjoj Općoj bolnici Split (današnji KBC Firule). Pod njim su djelovali Odsjek za anesteziju i Odsjek za intenzivno liječenje. Tek se 1976. godine osniva Jedinica intenzivnog liječenja. U Vojnoj bolnici (današnji KBC Križine) razvoj je išao nešto sporije i Jedinica intenzivnog liječenja osnovana je 1984. godine. Odjeli obiju bolnica objedinjeni su devedesetih godina prošlog stoljeća, a 2012. godine Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje mijenja ime u Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje (4).

Pod klinikom su dvije jedinice intenzivnog liječenja: lokalitet Križne te lokalitet Firule unutar kojeg djeluje i Kardio JIL. Sva 3 JIL-a raspolažu s ukupno 23 kreveta, a godišnje je u njima stacionirano oko tisuću najtežih i najugroženijih bolesnika (4).

1.4. Bolničke infekcije

Svaka infekcija stečena u zdravstvenoj sredini, a razvija se do 48 sati od bolničkog ili ambulantnog liječenja, naziva se bolnička, hospitalna ili nozokomijalna infekcija. U te infekcije ubrajamo sve one infekcije koje nastaju poslije provedenih dijagnostičkih ili terapijskih postupaka, ili su pak posljedica same hospitalizacije, ali i sve infekcije koje su stečene nakon neke medicinske intervencije koja je provedena u vanbolničkoj zdravstvenoj ustanovi (ambulante, domovi zdravlja). Isto tako, bolničkim infekcijama smatramo infekcije čija se pojava očitovala i neko dulje vrijeme nakon otpusta iz bolnice, a svaka infekcija medicinskog osoblja koja se razvija kao posljedica njege i liječenja pacijenata, također se ubraja među bolničke infekcije. Učestalost i tipovi bolničkih infekcija ovise o više čimbenika kao što su profil bolnice, imunološki status bolesnika, higijenske mjere osoblja koje provodi liječenje, primjena antibiotske terapije, kako u preventivne, tako i u kurativne svrhe, broju posjetioca i

ostalome. Njihova pojava znatno produljuje vrijeme hospitalizacije, utječe na stopu smrtnosti, ali i na ekonomske aspekte odnosno financije i troškove liječenja (5).

Incidenciju bolničkih infekcija teško je precizno utvrditi. Smatra se da 8 do 10% pacijenata tijekom liječenja razvije neku infekciju. Među njima najčešće su infekcije mokraćnih puteva koje čine 40 do 45% svih bolničkih infekcija. Slijede ih infekcije kirurških rana s 25 do 30% , a bakterijemija se razvija u 5 do 7% pacijenata. Međutim, pneumonije, koje se javljaju u 15 do 20% pacijenata, imaju najvišu stopu smrtnosti koja se kreće između 30 i 50% (5).

1.5. Infekcije u JIL-u

Među bolničkim odjelima Jedinice intenzivnog liječenja imaju najvišu stopu bolničkih infekcija, iako se na njima liječi manje pacijenata nego na drugim odjelima. Tomu ima više razloga. Pacijenti u JIL-u su najteži pacijenti koji zahtijevaju najviši standard liječenja, a zbog težine svog stanja podložniji su infekcijama od opće populacije bolesnika. Nadalje, nerijetko se radi o starijim, imunokompromitiranim pacijentima s kroničnim ili zloćudnim bolestima. Različiti dijagnostički i terapijski postupci koji se provode nad pacijentima, širok spektar antibiotika koji se koriste, ali i osobitosti intenzivnog liječenja, kao što su intubacija za potrebe mehaničke ventilacije ili kateterizacija mokraćnog mjehura te postavljanje različitih vaskularnih katetera, otvaraju puteve za ulazak mikroorganizama (6).

EPIC (engl. *The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*) studija iz 1992. godine uključivala je 10038 pacijenata iz 17 europskih zemalja i 1147 jedinica intenzivnog liječenja. Čak 44,8% pacijenata imalo je neku infekciju od čega je 20,3% odgovaralo infekcijama koje su karakteristične za JIL. Među njima 64,7% pacijenata imalo je plućnu infekciju, 17,6% infekciju mokraćnih puteva, a 12% bakterijemiju. Studija, generalno gledajući, kao najčešće infekcije navodi pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom (engl. *Ventilator-associated pneumonia*- VAP), infekcije mokraćnih puteva, sinusitis, bakteriemiju, bolnički proljev te infekciju kirurške rane. Od rizičnih čimbenika razvoja infekcije ističu se boravak na JIL-u dulji od 24 sata, mehanička ventilacija, patološka trauma, profilaksa stresnih ulkusa, kateterizacija mokraćnog mjehura, kateterizacija plućne vene i centralna venska kateterizacija. Pneumonija stečena na JIL-u te klinička prezentacija sepse ili bakterijemije bile su povezane sa značajno većim rizikom smrtnosti (7).

Petnaest godina kasnije provedena je studija EPIC II. Uključivala je se 14414 pacijenata smještenih u jednu od 1265 jedinica intenzivnog liječenja diljem 75 zemalja. 51% pacijenata imalo je neku infekciju, međutim, nije bilo razlike među bolničkim i infekcijama stečenim u zajednici. Najčešće su ponovno bile plućne infekcije (63,5%), zatim intraabdominalne infekcije (19,6%) te bakterijemija (15,1%). Zapažena je 14% veća smrtnost među pacijentima koji su imali neku infekciju od onih koji nisu (7).

Incidencija i prevalencija infekciija u JIL-u ovisi o otpornosti pacijentova organizma i duljini boravka, a invazivni uređaji koji se koriste značajan su čimbenik razvoja infekcija na tim odjelima. National Healthcare Safety Network, američka organizacija za praćenje infekcija u zdravstvenoj njezi, prikazala je stope infekcija koje su povezane s uređajima na JIL-u. Koristio se prikaz brojem epizoda na 1000 dana korištenja stroja za mehaničku ventilaciju, centralnog venskog katetera te urinarnog katetera. Zabilježena je srednja stopa od 3,2 epizode pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom, 2 epizode infekcije krvne struje povezane s centralnim venskim kateterom i 5,5 epizoda infekcije mokraćnih puteva povezanih s kateterizacijom mokraćnog mjehura na 1000 uređaj-dana među različitim tipovima jedinica intenzivnog liječenja. Na intenzivnoj njezi opeklina ove su stope bile najviše (10,7, 7,4 i 5,5 na 1000 uređaj dana) (8).

Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (VAP) javlja se u 19% ventiliranih pacijenata. Pojavnost ovisi o vrsti i težini podležeće bolesti a stopa infekcije kreće se od 1,9 do 49 infekcija na 1000 dana ventilacije. U 80% slučajeva uzročnici su *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.* i *Klebsiella spp.* Smrtnost je dvostruko veća nego kod nezaraženih pacijenata. Taj podatak, međutim, nije relevantan s obzirom da pacijenti na mehaničkoj ventilaciji obično imaju težu podležeću bolest (8).

Srednje stope infekcija krvne struje povezanima s centralnim venskim kateterom (engl. *Central line-associated bloodstream infection*- CLABSI) kreću se između 1,3 i 5,5 infekcija na 1000 dana kateterizacije. Zbog boljeg nadzora infekcija od 2008. godine više se među izolatima ne pronalaze slučajne kontaminacije s kože. Od uzročnika najčešći su koagulaza negativni *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* te *Enterococcus spp*. U pacijenata s ovim infekcijama također je zabilježena veća smrtnost nego u onih koji nisu imali infekciju (8).

Najveći rizični čimbenik za infekcije mokraćnih puteva povezane s kateterizacijom (engl. *Catheter-associated urinary tract infection*- CAUTI) je sama instrumentarizacija njih odnosno kateterizacija jer slučajne kontaminacije katetera nisu rijetke. Srednje stope broja infekcija na 1000 dana kateterizacije kreću se između 3,1 i 7,4. Studija navodi gljive roda *Candida spp.* kao najčešćeg uzročnika (51%). Gram-negativne bakterije su na drugom (33,5%), a Gram-pozitivne na trećem mjestu po učestalosti (17,4%). Među bakterijama *Klebsiella pneumoniae* (56%) *i Escherichia coli* (78,6%) česti su i sojevi koji luče beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *Extended spectrum beta-lactamase*- ESBL), a pronađena je i rezistencija na karbapeneme među istima (*Escherichia coli* 4%, *Klebsiella pneumoniae* 10,1%) te kod bakterije *Acinetobacter baumannii* (25,6%). Smrtnost je niža kod ovih infekcija nego kod VAP i CLABSI, ali često dolazi do sekundarne bakterijemije (8).

Drugi su uređaji koji se koriste u JIL-u također povezani s nastankom infekcija, međutim nadzor kontrole infekcija se još uvijek ne provodi na njima. Kateter postavljen interkostalno povezuje se s pneumonijama i bakterijemijom. Postavljanje uređaja za ventrikulsku potporu također se može komplicirati infekcijom. Prijavljene su i infekcije u pacijenata kojima je postavljen kardioverter defibrilator. Sinusitis može biti komplikacija postavljanja nazotrahealnog tubusa. Kateteri za vanjsku ventrikulostomiju također mogu biti inficirani ili kontaminirani postoperativno u neurokirurških pacijenata u JIL-u. Kod njih su rizični čimebnici prolongirana kateterizacija, ponavljane insercije, intraventrikularno i subarahnoidalno krvarenje te kraniotomija (8).

1.6. Izvori i putevi prijenosa infekcija

Po svom porijeklu bolničke infekcije mogu biti endogene i egzogene. Endogene infekcije potječu od samog pacijenta. To su infekcije izazvane pacijentovom mikroflorom. Tada komenzali postaju patogeni u uvjetima smanjene imunološke obrane ili pak dođe do slučajne kontaminacije instrumentarija od strane mikroflore pacijenta. Egzogene infekcije su uzorkovane mikroorganizmima iz bolničke sredine. Oni mogu biti s drugih pacijentata, zdravstvenog osoblja, posjetioca, bolničkih prostora, opreme i instrumenata u JIL-u. Česte su egzogene infekcije od strane korištenih instrumenata posebice katetera. Infekcije koje su

posljedica kateterizacije razvijaju se već nakon trećeg dana, a gotovo je pravilo da svi pacijenti koji imaju urinarni kateter 30 dana ili dulje razvijaju neku infekciju (5).

Kao i u vanbolničkim uvjetima, bolničke se infekcije šire izravnim kontaktom, zrakom, kapljičnim i fekalno-oralnim putem. Međutim, za njih su karakteristični i drugi putevi širenja. Dijagnostički postupci, poput endoskopije, mogu dovesti do prijenosa infekcije s jednog pacijenta na drugog, ako se ne slijede pravila asepse i antisepse prilikom izvođenja zahvata. Također, i terapijski postupci mogu biti izvor infekcija, posebno u JIL-u. Svako plasiranje katetera i tubusa, uključivanje pacijenata na mehaničku ventilaciju ili na sustav za hemodijalizu, potencijalni su putevi širenja infekcija. Iako se danas provode puno veće kontrole nego prije, valja spomenuti i mogućnost prijenosa infekcije preko transfuzije krvi i krvnih preparata, ali isto tako i preko transplantiranih tkiva i organa (5).

Vrlo često je i sama operacijska sala izvor infekcija. U Sjedinjenim Američkim Državama 2 do 5 posto kirurških pacijenata razvije postoperativnu infekciju, a velik dio njih posljedica je infekcije iz operacijske sale (engl. *Surgical site infection*- SSI). Takvih je pacijenata oko pola milijuna godišnje i, osim produljenog boravka i komorbiditeta koje razvijaju, predstavljaju značajan trošak za zdravstvo. Većina infekcija u operacijskoj sali potječe od samih bolesnika ili osoblja, a pola od tih infekcija su one uzrokovane oportunističkim patogenima s kože i dovode do infekcije kirurške rane (9).

I samo okruženje operacijske sale izvor je brojnih infekcija. Jedno je istraživanje pregledalo površine 35 operacijskih sala kroz devet mjeseci. Iako su sve površine i instrumenti čišćeni prema standardiziranim protokolima, 16,6% od 283 pregledana objekta bilo je pozitivno na mikroorganizme. Nađeni su Gram-negativni bacili, *Staphylococcus aureus*, uključujući i meticilin rezistentni soj MRSA (engl. *Methicillin-resistant Stapyhlococcus aureus*), i *Enterococcus spp.* te 57,6% kultura koje čine floru kože (10). Također, i podovi su bili kontaminirani, patogeni su pronađeni na 65% površine. Njihova kontaminacija je vrlo ozbiljna. Hambraeus i suradnici izračunali su da 15% bakterija koje se nalaze u zraku operacijske sale su tu dospjele upravo s podova. Često je i instrumentarij pacijenta u doticaju s podom, a ako nešto i padne, obično se vrati na horizontalne površine ili na samog pacijenta bez da je na ikakav način tretirano (11). Munoz-Price i suradnici promatrali su 7 zahvata tijekom 8 sati i zabilježili su 17 puta da je nešto od opreme bilo u doticaju s podom te ništa od kontaminiranog nije izuzeto iz upotrebe (10, 12). Duhaime i suradnici prikupili su uzorke okoliša operacijskog stola nakon

rutinske pripreme kože bolesnika u 111 zahvata. Bakterije su pronađene ispod pokrivača, na njihovoj površini u blizini operacijskog polja i na sterilnom stoliću s instrumentima. Pozitivne kulture otkrivene su na 13,5% pokrivača i na 9,1% operacijskih stolića. Među mikroorganizmima bili su koagulaza negativni *Staphylococcus*, a *Staphylococcus aureus* pronađen je i na stoliću s instrumentima (13). Heinmann i suradnici proveli su mikološko istraživanje zraka i površina kirurških i drugih odjela bolnica. Na kirurškim odjelima, uključujući operacijske sale pronađeno je više od 100 jedinica koje oblikuju kolonije (engl. *Colony- forming unit*- CFU). Uspoređujući genom izolata pronađenih kod pacijenata i ovih iz zraka pokazano je da se radi o istom genotipu. To govori u prilog intraoperativnoj klonalnoj diseminaciji uzročnika i stjecanju infekcije gljivicom *Aspergillus flavus* (14).

1.7. Kontrola infekcija

S obzirom da su infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja čest uzrok pobola i smrtnosti, važno je poduzeti mjere kojima će se one kontrolirati i svesti na što manju moguću razinu. Zadnjih nekoliko godina postignuti su veliki napreci u praksi kontrole infekcija kako bi se one prevenirale. One uključuju nova saznanja u tradicionalnim općim mjerama koje preveniraju križnu kontaminaciju patogena sa zdravstvenih radnika na pacijente te s pacijenta na pacijenta u JIL-u, novi pristup higijeni ruku, izolacijskoj predostrožnosti i čišćenju prostora i objekata koji čine okolinu jedinice intenzivnog liječenja. Također, govore i o novom pristupu saznanjima o prevenciji bolničkih infekcija općenito (15).

Higijena ruku je najučinkovitiji i najjeftiniji način prevencije širenja infekcija u zdravstvenim ustanovama. U novije vrijeme koriste se preparati na bazi alkohola koji se utrljavaju u ruke umjesto tradicionalnog pranja ruku sapunom. Pokazalo se da se na ovaj način na rukama zdravstvenih radnika zadržava manje mikroorganizama, a ova metoda i štedi više vremena. Osim toga, spremnici i raspršivači s ovim preparatima mogu se postaviti na više važnih mjesta (primjerice uz bolesnički krevet) bez potrebe postojanja umivaonika i papirnatih ručnika. Centar za kontrolu bolesti (engl. *Control-Disease Center*- CDC) preporuča ovu metodu higijene ruku u svim prilikama osim kada su ruke vidljivo prljave. Kontroverzna je primjena ovih sredstava u slučaju bakterije *Clostridium difficile* i norovirusa. Sredstva na bazi alkohola ne djeluju na spore *Clostridiuma*, no nema povezanosti između njihovog korištenja i razvoja

bolesti. Slično tome, *in vitro* istraživanja na norovirusu su pokazala da su više koncentracije etanola potrebne pri postkontaminacijskom tretmanu. Ipak, CDC i dalje preporučuje pranje ruku sapunom i vodom kad je riječ o norovirusu (15). U usporedbi s drugim sredstvima koja se koriste za pranje ruku, nije pronađena značajna statistička razlika u broju kolonija na rukama djelatnika JIL-a koji su prali ruke klorheksidinom i onih koji su ih prali ruke pjenom na bazi alkohola. Potonja su sredstva izazivala iritacije kože ruku, a i pokazala su se financijski manje isplativima (16).

Mjere opreza odnose se i na zdravstvene radnike koji su u kontaktu s pacijentima u JIL-u kako bi sebe zaštitili od potencijalnih infekcija, a isto tako i spriječili širenje istih. Prilikom kontakta sa zaraženim pacijentima ili kontaminiranim površinama koje okružuju pacijenta, svaki zdravstveni radnik treba imati zaštitni ogrtač te zaštitne rukavice, oboje samo za jednokratnu uporabu. Za prevenciju širenja infekcija koje se prenose kapljičnim putem nosi se zaštitna maska. Još se uvijek vode polemike oko zaštite od rezistentnih patogena (engl. *multidrug resistant*- MDR). Pacijente kolonizirane nekim od ovih bakterija, primjerice MRSA-om, možemo previdjeti i na taj način se izložiti (15). Tri su studije istraživale nadzor infekcije MRSA-om i posljedičnu incidenciju. U prvoj je proveden probir na MRSA-u svih pacijenata u JIL-u. Mjere opreza provedene su prema pacijentima koji su bili kolonizirani bakterijom što je dovelo do značajnog smanjenja oboljenja na samom JIL-u, ali i širom bolnice (17). U drugoj se također provodio probir, a primijenjene mjere opreza dovele su do smanjenja broja MRSA oboljenja i 30 dana nakon otpusta iz bolnice (18). Treća pak studija nije pokazala značajnu uzročno- posljedičnu vezu između provođenih mjera opreza i incidencije MRSA-e (19).

Mnogi bolnički patogeni prenose se na pacijente s okolnih površina, a isto tako, s obzirom da su pacijenti najčešći izvor infekcija, površine u okolini pacijenata često su kontaminirane. Radi se o s površinama koje pacijenti često dodiruju, poput kreveta, daljinskog upravljača za televizor, gumba za poziv sestara i stolića s pacijentovim stvarima (15). Jedna je velika multicentrična studija istraživala standarde čišćenja jedinica intenzivnog liječenja u 27 različitih bolnica. Korišteni su lako otklanjajući flourescentni gelovi za čišćenje svih površina koje se često dodiruju od strane pacijenata. Učinkovitost je čišćenja porasla s 49,5% na 82% (20). Danas se razvijaju mnoge tehnologije kako bi se unaprijedili standardi čišćenja. Koriste se pare hidrogen peroksida, ultraljubičasta svjetlosna dekontaminacija za završno čišćenje te ultramikrovlakna s biocidom na bazi bakra za dnevno čišćenje. Pet je studija istraživalo učinkovitost pare hidrogen peroksida za čišćenje površina na JIL-u (21-25). Tri su studije

gledale učinak na MRSA-u, jedna na *Clostridium difficile*, a jedna na više organizama uključujući MRSA, VRE (engl. *Vancomycin-resistant Enterococci*- VRE) i gentamicin-rezistenzne Gram-negativne sojeve. Sve su studije pokazale značajno smanjenje kontaminacije dodirnih površina u okruženju pacijenata. Kao manjak ove metode se, osim skupe cijene, izdvaja i dugo vrijeme (270 minuta) koje je potrebno od čišćenja do prijema sljedećeg pacijenta u sobu. Tri su se studije bavile učinkovitošću dekontaminacije ultraljubičastim svjetlom (26-28). Sve su dokazale smanjenje kontaminacije bakterijama MRSA, VRE i *Clostridium difficile*, a jedna je čak pokazala pad kontaminacije bakterijom *Acinetobacter baumannii*. Bez obzira na učinkovitost, u mane ove metode ubrajaju se potreba za predčišćenjem prije korištenja ultraljubičastog svjetla, štetan učinak ultraljubičastih zraka, stručno osposoljeno osoblje koje bi moralo obavljati ovo čišćenje i, naravno, sama cijena. Čistači s ultramikrovlaknima imaju bolji učinak u dnevnom čišćenju prostorija od ranije korištenih mirkovlakana (29). Također pokazano je smanjenje od 56,3% održivih brojivih čestica na čišćenim površinama kad se koristio čistač s mikrovlaknima i biocid na razini bakra prema smanjenju od 30% pri korištenju istog čistača i vode. Daljnja istraživanja biocida na bazi bakra tek slijede (16).

Za prevenciju infekcija kojima je izvor sam pacijent, posebno rezistentnim uzročnicima, trebale bi se provoditi kupke u krevetu za pacijente u JIL-u. Na taj način smanjuje se širenje bolničkih infekcija i povećava se otpornost pacijenata čime se smanjuju šanse da uopće budu kolonizirani. Nekoliko je skupina istraživalo učinke dnevne kupke pacijenata (30-33). Iako su se koristili različiti protokoli samog kupanja, upotreba klorheksidina i nazalno primijenjenog mupirocina pokazale su smanjenje stjecanja MRSA-e kao i prisutnost MRSA infekcije u JIL-u. Slično tome, pokazale su smanjenu pojavnost primarnih infekcija krvne struje povezane s centralnim kateterom (CLABSI), ali nije bilo značajnih razlika u sekundarnim CLABSI, pneumoniji povezanom s mehaničkom ventilacijom (VAP), infekcijama mokraćnih puteva povezanih s kateterizacijom (CAUTI) ili infekcijama bakterijom *Clostridium difficile* (16).

Od ostalih općih mjera kontrole infekcije koriste se optimizacija nutricijskog statusa, kontrola glikemije i edukacija osoblja (16).

Loš nutricijski status dovodi do smanjenja otpornosti imuosnog sustava i podložnosti organizma za stjecanje infekcije. Kritični pacijenti koji imaju suboptimalan kalorijski unos imaju veći rizik od razvoja bolničke infekcije. Isto tako, parenteralna prehrana koja ide preko centralnog katetera povećava rizik od infekcija krvne struje povezane s centralnim kateterom

(CLABSI). Nasuprot toga enteralna prehrana, posebice u supinacijskom položaju, povećava rizik od nastanka pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (VAP). Ipak, generalno gledajući, enteralna prehrana smanjuje rizik od pojavnosti infekcija uopće, a njena rana primjena (kada je to moguće) umanjuje i šanse za razvoj sepse i septičkog šoka čime se znatno smanjuje smrtnost u JIL-u (16).

Visoke razine glukoze u krvi u dijabetičara, ali i u nedijabetičara, povezane su s većim rizikom za razvoj bolničkih infekcija. Dijabetičari koji su podvrgnuti operacijama srca često razvijaju infekcije kirurške rane, a pacijenti koji su primljeni u JIL pod dijgnozom traume, a uz to imaju i visoke razine glukoze u krvi, češće razvijaju plućne i krvne infekcije. Budući da je glikemija individualan čimbenik, studije povezane s ovim trebaju se tek provesti (16).

Za dobro funkcioniranje JIL-a potrebno je kvalificirano osoblje koje međusobno surađuje. Njihova educiranost i profesionalnost čimbenik je koji također utječe na širenje infekcija u JIL-u. S vremena na vrijeme trebali bi se provoditi edukacijski programi za osoblje, upozoravajući na poštivanje uvjeta asepse i antisepse kako bi se preveniralo moguće širenje infekcija. Također, osoblje mora biti dovoljno i brojčano jer velik broj pacijenata na jednog člana osoblja zaduženog za njegu povećava rizik od prijenosa i širenja bolničkih infekcija (16).

1.8. Antibiotska rezistencija

Antibiotska je rezistencija velik globalni problem s tendencijom daljnjeg rasta. Ovaj je problem posebno izražen u jedinicama intenzivnog liječenja. U njima je pojavnost multirezistentnih organizama (engl. *Multidrug-resistant organisms*- MDROs) visoka i vrlo često takvi uzročnici izazivaju infekcije u teško oboljelih pacijenata. Ozbiljne bolesti, uređaji povezani s pacijentom, izloženost neprilagođenim dozama antibiotika, nepotrebno produljena antibiotska terapija i česti kontakti medicinskog osoblja s pacijentima čimbenici su koji dovode do pojave, prijenosa i kolonizacije multirezistentnih mikroorganizama s rizikom od posljedičnog razvoja infekcije. Preventivne mjere poput higijene ruku, dekolonizacije kože antisepticima, probira pacijenata na multirezistentne patogene i izolacija nosioca koriste se u jedinicama intenzivnog liječenja kako bi se spriječilo širenje ovih uzročnika među pacijentima. Međutim, usprkos svim tim mjerama, antibiotska je rezistencija u porastu, a, nažalost, nije

praćena usporednim razvojem novih generacija antibiotika koji bi bili učinkoviti protiv otpornih patogena (34).

Posebno je velik problem rezistencije Gram-negativnih uzročnika. Te bakterije imaju mogućnost čestog mijenjanja vlastitog genetskog koda čime se konstanatno povećava njihova rezistencija na lijekove. Također, već je danas smanjen broj antibiotika kojima se ovi uzročnici tretiraju, a, iako je nedavno i odobreno par novih antibiotika za njihovo liječenje, daljnji razvoj novih velik je izazov i ne obećava značajan napredak (35).

Općenito, mikroorganizam se definira osjetljivim prema razini antimikrobne aktivnosti koja je povezana s velikom mogućnošću terapijskog uspjeha. S druge strane, rezistentan je onaj mikroorganizam koji je prema razini antimikrobne aktivnosti povezan s velikom mogućnošću terapijskog neuspjeha. Ove definicije uzimaju u obzir farmakokinetiku i farmakodinamiku antibiotika i prema tome određuju dozu koja je potrebna kako bi se postigla eradikacija infekcije u organizmu. U pravilu, antibiotska se rezistencija razvija tek nakon što lijek uđe u upotrebu, a za otpornost mikroorganizama odgovorna su dva mehanizma. Prvi mehanizam su mutacije. One se događaju u 3 regije: regiji koja kodira antibiotsku metu, regiji koja kodira antibiotske nosače i regiji koja potiskuje ekspresiju nosača ili antibiotsko-dekontaminacijskih elementata. Iako mutacije u ovim regijama dovode do rezistencije, ovi geni nisu rezistencijski geni sami po sebi (kao što bi to bili regulacijski geni). Drugi je mehanizam horizontalni genski prijenos (engl. *Horizontal gene-transfer*- HGT)koji je, u stvari, rezultat korištenja antibiotika jer se nije nalazio u ljudskim patogenima u predantibiotskoj eri. Budući da se velik broj antibiotika sintetizira u okolišnim bakterijama, geni rezistencije moraju postojati u njima jer, da ne posjeduju takve gene, njihov bi ih proizvod uništio. Iako ova teorija nije još dokazana, geni za antibiotsku rezistenciju u ljudskim patogenima ukazuju da je spektar mikroorganizama koji posjeduju ove gene mnogo širi, a poznaje se porijeklo samo 2 od svih gena rezistencije u ljudi (36).

Među Gram-pozitivne multirezistentne bakterije ubrajamo meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-djelomično rezistentni *Staphylococcus aureus* (VISA), vankomicin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, vankomicin-rezistentni *Enterococci* (VRE). MRSA osim rezistencije na meticilin, koja je poznata odavno, pokazuje rezistenciju na većinu beta- laktamskih antibiotika. U jedinicama intenzivnog liječenja 2003. je u Sjedinjenim Američkim Državama rezistencija na meticilin bila 59,5% dok noviji podaci nisu poznati. Istraživanja iz 2008. pokazuju također poražavajuće rezultate za Europu. Opća rezistencija

MRSA- e bila je 21% s tim da je na sjeveru bilo manje od 1% rezistentnih uzročnika, a među Mediteranskim zemljama više od 50%, a vrijednosti su vjerojatno puno više gledajući samo JIL zasebno. Od devedesetih godina prošlog stoljeća pojavljuju se sojevi bakterije *Staphylococcus aureus* djelomično osjetljivi na vankomicin (VISA). Nekoliko je izbijanja VISA infekcije zabilježeno među jedinicama intenzivnog liječenja, a osoblje je identificirano kao nosioc bakterije u nosu. Kod kompletne rezistencije na vankomicin i teikoplanin (VRSA) došlo je horizontalnim prijenosom gena s vankomicin-rezistentnih enterokoka (VRE). No, dosad je samo 11 VRSA izbijanja zabilježeno. VISA i VRSA predstavljaju velik problem jer se upravo vankomicin korsisti za liječenje MRSA infekcija. Čak je zabilježena i rezistencija na neke antibiotike Gram-negativnog spektra (linezolid, daptomicin), iako dosta rijetko. No, s obzirom da je već zabilježena rezistencija koagulaza- negativnih stafilokoka na linezolid (10%), može se očekivati sličan trend za *Staphyloccocus aureus* u budućnosti. Vankomicin-rezistentni enterokoki (VRE) bili su uzročnici 28,5% infekcija enterokokima u SAD-u 2004.godine. U Europi njihova incidencija varira od manje od 1% do preko 35%, ovisno o pojavnosti izbijanja predominantnog klona (37).

Od Gram-negativnih bakterija, među česte MDR patogene ubrajaju se *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriaceae* koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL+ sojevi) i *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pseudomonas aeruginosa* oportunistička je bolnička bakterija. U SAD-u je otprilike 30% sojeva te bakterije koji uzrokuju invazivne infekcije rezistentno na kinolone i cefalosporine treće generacije, dok je rezistencija na imipenem bila 21% (podaci za 2004. godinu). U sjevernoj je Europi rezistencija na karbapeneme još uvijek ispod 10%, dok na jugu i istoku raste i doseže 57% u Latviji, 49% u Grčkoj i 33% u Italiji. Problem je što je do sad 17% *Pseudomonas aeruginos*a rezistentno na 3, a 6% na čak 5 antibiotika, a očekuje se da će ta brojka i rasti. *Acintectobacter spp.* bili su odgovorni za 7% pneumonija u SAD-u, od čega je 42% izolata bilo rezistentno na imipenem. U Europi je 2006. godine 35% bilo rezistentno na karbapeneme. Već se godinu kasnije ta brojka smanjila na 12%, ne računajući Tursku i Grčku koje imaju jako visoku stopu rezistencije na karbapeneme. Sojevi enterobakterija luče enzim beta-laktamaze proširenog spektra koje dovode do hidrolize penicilina, cefalosporina i aztreonama, ali ne i karbapenema. Razmjer rezistentnih bakterija *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* u SAD-u 2003. godine bio je 5,8% za sve skupa i 20,6% za ESBL+ sojeve. Iako mnoge Europske zemlje i dalje prijavljuju malen broj invazivnih sojeva bakterije *Escherichia coli* rezistentnih na treću generaciju cefalosporina, u zadnjih par godina taj broj raste posebno u jugoistočnoj Europi (Bugarska,

Grčka). Za invazivne sojeve bakterije *Klebsiella pneumoniae* postoje vrlo različiti podaci. Manje od 5% rezistentnih uzročnika prijavljuju skandinavske zemlje i Švicarska dok se taj razmjer u Bugarskoj, Grčkoj, Latviji i Hrvatskoj kreće preko 50%. Ipak, gledajući cijelu Europu, u zadnjih par godina došlo je do porasta rezistencije na cefalosporine treće generacije posvuda. *Stenotrophomonas maltophilia* uzrokuje oportunističke bolničke infekcije. Pokazuje intrinzičke mehanizme rezistencije na beta- laktame, kinolone i karbapeneme. Posebno zabrinjava porast rezistnecije na kotrimoksazol jer je taj antibiotik emprijski zlatni standard. Rezistencija se kreće oko 8 % na području Azije i Pacifika te 10% na području Europe (37).

Selektivna dekontaminacija probavnog trakta (engl. *Selective decontammination of the digestive tract*- SDD) i selektivna dekontaminacija orofarinksa (engl. *Selective decontammination of oropharynx*- SOD) jedan je od novijih pristupa smanjenju antibiotske rezistencije upravo korištenjem antibiotika. Koriste se visoke koncentracije profilaktičkih topičkih antibiotika za eradikaciju i prevenciju kolonizacije takozvanih potencijalno patogenih mikroorganizama kako bi se smanjio broj infekcija uzrokovanih njima. Naziv „selektivni“ upućuje na to da ti antibiotici ne djeluju na anaerobnu floru probavnog trakta i orofarinksa jer ona štiti domaćina od kolonizacije ovim patogenima. U zemljama s niskom stopom antibiotske rezistencije, poput Nizozemske, ovaj se pristup koristi kao standard. Povezuje se sa smanjenjem duljine boravka u JIL-u te smanjenjem smrtnosti u JIL-u, ali i u cijeloj bolnici općenito. Podijeljena mišljenja o ovom pristupu posljedica su nepostojanja dovoljno istraživanja s dugoročnim utjecajima. Međutim, i studije koje su pokušale poreći uspjeh korištenja antibiotika u borbi protiv antibiotske rezistencije, u tome nisu uspjele. Nije bilo dokaza da su SDD i SOD dovele do pojave većeg broja infekcija ili više stope nosioca multirezistentnih patogena. Nizozemske su studije, pak, korištenje ovih metoda dovele u vezu s posljedičnim smanjenjem antibitoske rezistencije te desetpostotnim smanjenjem korištenja intravenskih antibiotika u jedinicama intenzivnog liječenja. Međutim, pozitivni učinci ovih metoda dosada su pokazale uspjeh samo u zemljama niske antibiotske rezistencije. Iz tog razloga ne možemo ih smatrati standardom za borbu protiv antibiotske rezistencije sve dok se ne pokaže uspjeh i u državama s većim stopama rezistencije (34).

Do razvoja novih antibiotika, ali i novih načina borbe protiv antibiotske rezistencije, treba se pridržavati dosadašnjih spoznaja. Korištenje pravih antibiotika i u pravim mjerama, izbjegavanje kombinirane terapije, ukoliko je moguće, izbjegavanja primjene premalih doza, prepisivanje antibiotika samo onim pacijentima koji ih zaista trebaju te skraćenje trajanja

liječenja samo su neki od principa kojih bi se liječnici u jedinicama intenzivnog liječenja trebali pridržavati u borbi protiv ovog trenda. Također, treba voditi računa o epidemiologiji rezistentnih mikroorganizama na određenom području, nadzirati upotrebu antibiotika i provoditi mjere kontrole infekcija (37).

1.9. Racionalna primjena antibiotika u JIL-u

Primjena prave terapije u pravoj dozi i na vrijeme važna je odrednica preživljenja pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja koji su razvili neku bolničku infekciju. Međutim, pretjerana i nepromišljena upotreba antibiotika može dovesti do porasta antibiotske rezistencije, promjena u endemskoj flori i visokih stopa infekcija koje mogu značajno naštetiti pacijentima. Stoga je medicinsko osoblje na JIL-u konstantno suočeno s izazovom za postizanjem ravnoteže između potencijalnog porasta antibiotske rezistencije zbog pretjerane upotrebe antibiotika i pravovremeno postavljene dijagnoze kojoj slijedi primjena pravog antibiotika u pravoj dozi. Rana dijagnostika infekcija može biti prekrivena drugim simptomima neinfektivnog porijekla odnosno dijagnozom koja je dovela pacijenta u jedinicu intenzivnog liječenja. Također, za rast patogena iz kulture potrebno je barem 48 sati što rezultira vremenskim periodom u kojem dijagnoza ostaje nejasna (38).

Racionalna uporaba antibiotika u jedinicama intenzivnog liječenja uključuje izbjegavanje liječenja same kolonizacije, monitoriranje serumskih razina lijekova, prikladno trajanje terapije, praćenje parametara upale. Uz sve to važno je terapiju uskladiti s nalazima pozitivnih kultura. To podrazumijeva zamijeniti empirijsku terapiju ciljanom odnosno režim s više lijekova ili lijekova širokog spektra djelovanja zamijeniti za manje lijekova koji imaju uži spektar i veću osjetljivost prema antibiogramu (39).

Čest je problem pogrešno korištenje antibiotika uzimajući u obzir samo nalaz pozitivne kulture. Ako pacijent nema znakove infekcije, bilo kliničke ili laboratorijske, pozitivan nalaz ukazuje samo na kolonizaciju. Poznavanje mikroflore koja kolonizira pacijenta važno je u slučajevima u kojima je empirijska terapija neophodna. Također, činjenica da je infekciji prethodila kolonizacija povezana je s boljom stopom primjene prikladne terapije u pacijenata s bakterijemijom (39).

Empirijska terapija korištenjem antibiotika širokog spektra djelovanja ima za cilj pokriti što više mogućih uzročnika. Na taj način poboljšava se učinak samog lijeka i smanjuje se smrtnost. No, postoji mogućnost toksičnog oštećenja i interakcije lijekova, a dugoročno dolazi do veće pojave proljeva izazvanog bakterijom *Clostridium difficile*. Nažalost, ne postoje službene smjernice koje govore o lijekovima koji bi bili najbolja empirijska terapija za pojedina mjesta infekcije. Ona se bira individualno od strane iskusnih liječnika intenzivne medicine, a uzimaju se u obzir lokalna epidemiologija, klinička prezentacija infekcije i rizični faktori (39).

Za izbor pravog lijeka važan je nalaz uzročnika infekcije. Ovisno o potencijalnom mjestu infekcije, uzorkuje se određeno tkivo ili tkivna tekućina koja se šalje na mikrobiološku analizu. Nalaz uzročnika s pripadajućim biogramom i antibiogramom stiže za najmanje 48 sati jer je to vrijeme potrebno za rast kulture. U današnje vrijeme težnja je postavljena na razvoj novih tehnologija kako bi se ranije moglo prepoznati uzročnika i djelovati jer i ranije uvođenje terapije ima bolji utjecaj na samo liječenje. Rana identifikacija patogena uz prikaz njegove osjetljivosti na terapiju mogla bi povećati primjenu odgovarajućeg antibiotika istodobno dovodeći na minimum nepotrebnu izloženost njihovim štetnim učincima. Nove tehnologije uključuju primjenu molekularnih metoda i automatske mikroskopije. Molekularne metode koje se počinju koristiti su lančana reakcija polimeraze (engl. *Polymerase chain reaction*-PCR), ionizacijska masena spektometrija i MALDI-TOF (engl. *Matrix assisted laser desorption/ ionisation time-of-flight*) metoda. S druge strane, automatske bi mikroskopske tehnike omogućile identificiranje bakterijskih vrsta, dokazivanje prisutnosti gena za antibiotsku rezistenciju i ubijanje samih bakterija specifičnim antibioticima. Točnim i pravovremenim prepoznavanjem uzročnika infekcije izbjegla bi se potreba za produljenom empirijskom terapijom u kritičnih bolesnika koja koristi antibiotsku politerapiju i širok spektar kako bi se pokrilo što više mogućih patogena, ali potencijalno i ograničava trajanje liječenja antibioticima. Ove se metode trenutno razvijaju za komercijalnu upotrebu. Smatra se da bi kroz sljedećih 5 do 7 godina mogle ući u rutinsku praksu (40) .

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je pokazati učinkovitost antibiotske terapije za pacijente s respiracijskim i urinarnim infektom u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split analizirajući kretanje njihovih parametara upale tijekom trajanja liječenja. Također pokazat ćemo koliko se opravdano propisuju antibiotici za liječenje infekcija rezistentnim uzročncima.

2.2. Hipoteze

1.Očekuje se veći udio gram negativnih u odnosu na gram pozitivne uzročnike u izolatima iz aspirata traheje.

2.Očekuje se veći udio gram negativnih u odnosu na gram pozitivne uzročnike u izolatima iz urinokultura

3.Očekuje se značajan udio gljiva kao uzročnika urinarnih infekcija.

4.Očekuje se značajna pojavnost multirezistentnih sojeva i visoka antibiotska rezistencija.

5.Očekuje se brži pad upalnih parameatra što je prije djelotvorni antibiotik uključen u terapiju.

6.Očekuje se veća smrtnost skupini s pozitivnim aspiratima traheje nego u skupini s pozitivnim urinokulturama.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Vrsta istraživanja

Provedeno je istraživanje prema razini biomedicinskih istraživanja primijenjeno istraživanje jer se rezultati ovog istraživanja mogu izravno primijeniti u kliničkoj praksi. Nadalje, govoreći o intervenciji, radi se o opažajnom istraživanju u kojem istraživač ni na koji način ne utječe na ispitanike. Budući da su subjekti istraživanja pacijenti kojima je jedna stvar zajednička, a to je hospitalizacija u JIL-u, radi se o kohortnom istraživanju, a s obzirom na vremenski period, ovo je retrospektivno istraživanje jer su prikupljeni podaci iz 2017. godine. Što se tiče obrade podataka, govorimo o analitičkom istraživanju u kojem se provodi raščlamba istraživanih varijabli, dok je prema izvoru podataka riječ o primarnom istraživanju koje se koristi izravno prikupljenim iz bolničkih arhiva.

3.2. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije iz arhiva Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Istraživanje je provedeno u nekoliko koraka:

- prikupljanje podataka za populaciju pacijenata liječenih u JIL-u u 2017.godini

- grupiranje podataka prema zajedničkim karakteristikama

- grafički i tabelarni prikaz podataka

- obrada podataka

- tumačenje rezultata.

3.3. Subjekti istraživanja

Subjekti istraživanja su pacijenti koji su primljeni u Jedinicu intenzivnog liječenja KBC-a Split u periodu od 1. siječnja do 31. prosinca 2017. godine. Među njima je posebno prikazana skupina koja je imala pozitivan nalaz urinokulture, aspirata traheje ili pak obje kulture.

Prikupljeni podaci uključuju: opće podatke o pacijentu (ime i prezime, dob spol), datum prijema u JIL, glavnu dijagnozu, ishod liječenja, datum otpusta, nalaze pozitivnih kultura i

pripadajuće antibiograme, antibiotsku terapiju te pregled upalnih parametara za vrijeme trajanja antibiotske terapije.

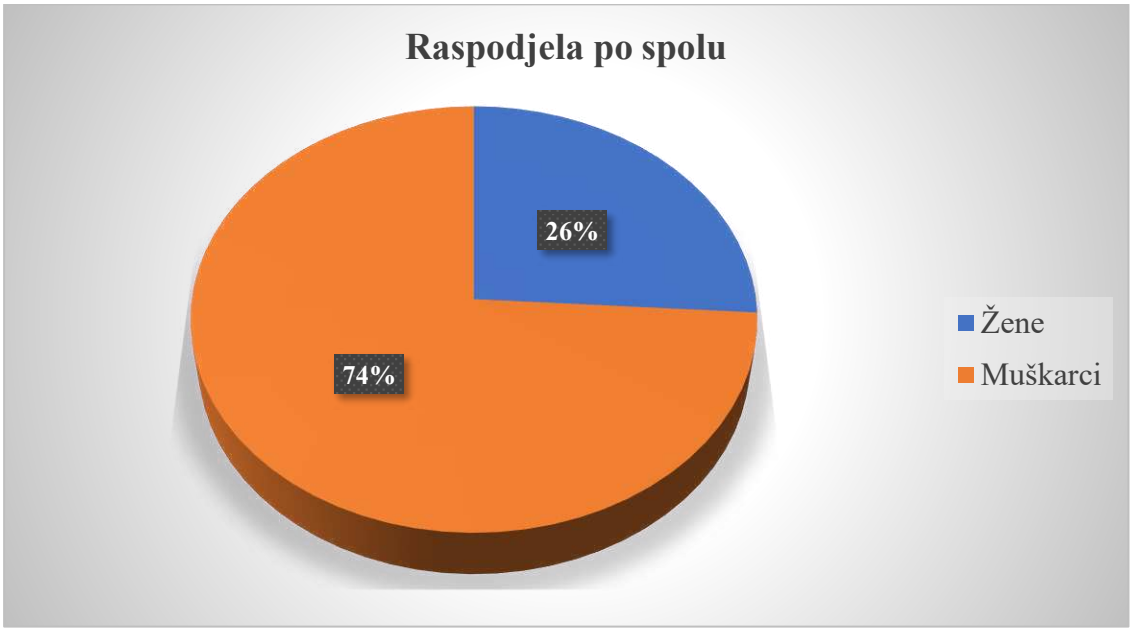
3.4. Statistička analiza

Unos podataka, grupiranje prema zajedničkim karakteristikama, izrada tablica i grafikona za grafički prikaz rezultata te obrada podataka rađeni su u programu Microsoft Office Excel 2016 za Windows 10 (Microsoft Corporation, Redmond WA, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Opći podaci pacijente u JIL-u 2017.godine

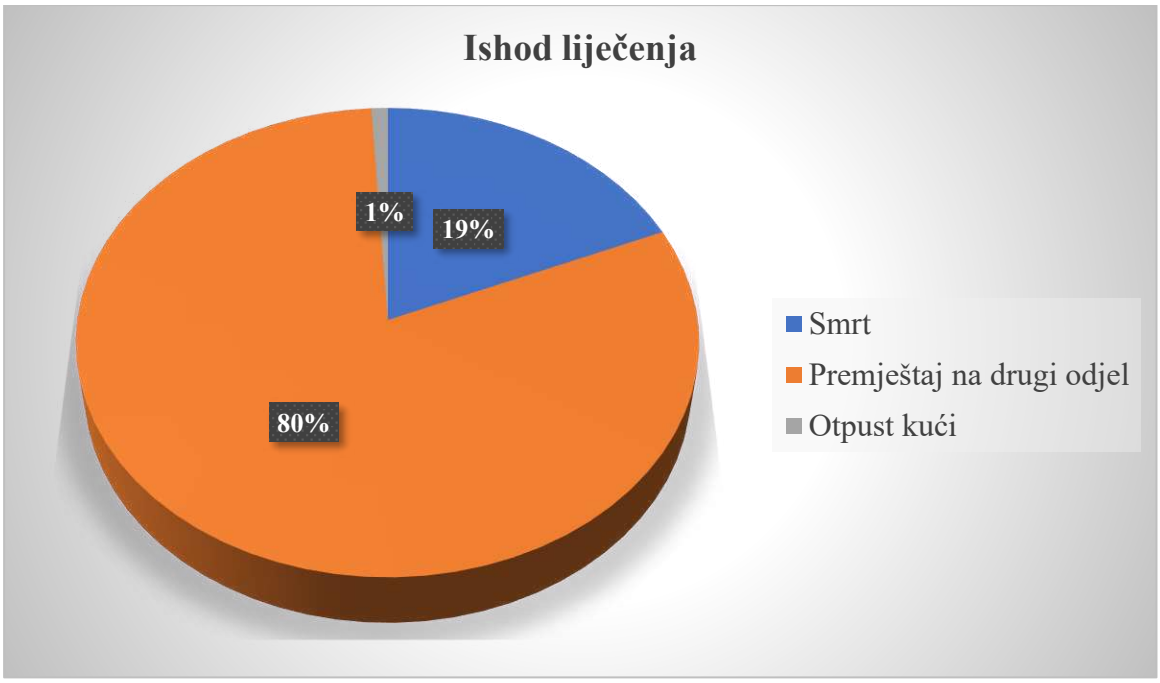
U općem JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split 2017. godine liječeno je 323 pacijenata. Veći dio bili su muškarci čineći 74% od svih pacijenata dok su žene bile zastupljene u 24%. Raspodjelu po spolu prikazuje Slika 1.



Slika 1. Raspodjela pacijenata po spolu

Prosječna dob pacijenata je 60 godina, dok je medijan 63. Mod, odnosno vrijednost koja se najčešće pojavljuje u uzorku, također je 63. Najstarijem su pacijentu 92, a najmlađemu 18 godina. Iz toga zaključujemo da je raspon godina 74.

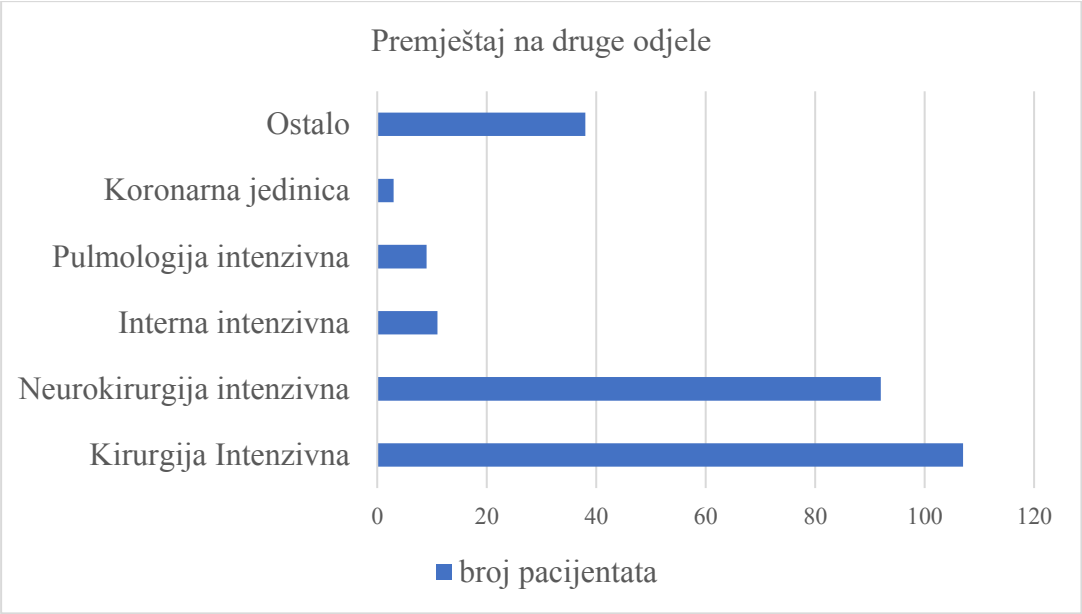
Prosječan boravak u JIL-u bio je 8 dana (8,29). Najviše pacijenata je u JIL-u provelo između nekoliko sati do jednog dana od prijema do ishoda. Najdulja liječenja bila su ona od 141, 104 te 72 dana. Od svih pacijenata njih 18% boravilo je na JIL-u 15 dana ili dulje, a samo 3% dulje od 30 dana.



Slika 2. Ishodi liječenja na JIL-u

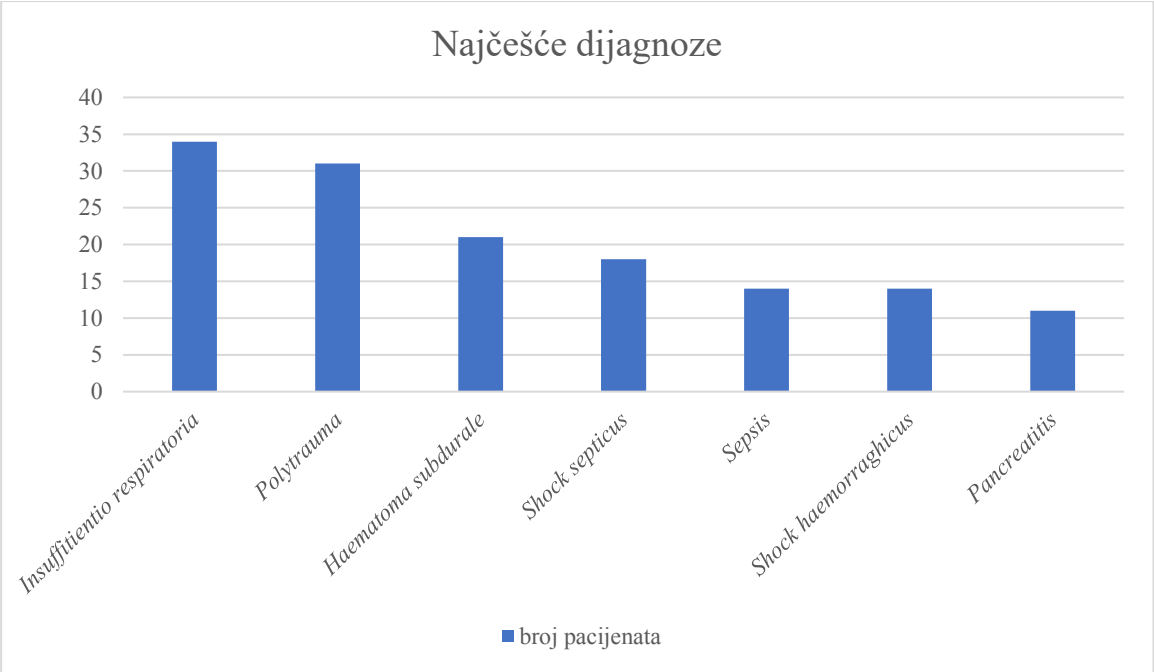
Slika 2 prikazuje raspodjelu među ishodima liječenja na JIL-u. Za 60 (19%) pacijenata ishod je bio letalan. Čak 260 (80%) pacijenata nakon boravka na JIL-u premješteno je na neki drugi odjel zbog potrebe za daljnjim liječenjem, a samo 3 (1%) pacijenta otpuštena su kući.

Što se tiče premještaja na drugi odjel, najviše pacijenata premješteno je u Intenzivnu njegu klinike za kirurgiju. Dalje je po zastupljenosti najčešći premještaj bio na Kliniku za neurokirurgiju. Na odjele interne medicine premještena su 23 pacijenta od čega 11 pacijenata u Intenzivnu jedinicu interne klinike, 9 pacijenata u Intenzivnu jedinicu klinike za pulmologiju te 3 pacijenta u Koronarnu jedinicu klinike za kardiologiju. Za 38 pacijenata premještaj je bio na druge odjele, druge bolnice (Kliničke bolničke centre ili Opće bolnice), ali i u druge države (Austrija, Slovenija) jer se radilo o pacijentima čija matična država nije Republika Hrvatska. Za potrebe grafičkog prikaza svrstani su u skupinu „Ostalo“. Slika 3. prikazuje raspodjelu pacijenata po odjelima na koje su premještani.



Slika 3. Raspodjela pacijenta na drugim odjelima nakon liječenja na JIL-u

Govoreći o dijagnozama, treba napomenuti da je u većine pacijenata ustanovljeno više dijagnoza, no ovdje je riječ o onima koje su među podacima izdvojene kao glavne. Kao razlog prijema u JIL za gotovo sve pacijente navedena je potreba za mehaničkom ventilacijom i ostalim mjerama intenzivnog liječenja stoga i ne čudi da je najčešća dijagnoza bila respiracijska insuficijencija (10,2%), bilo da se radi o postoperativnom ili naglo nastalom zatajenju disanja. Sljedeća najčešća dijagnoza je politrauma (9,6%) odnosno višestruke ozljede koje su većinom bile posljedica stradavanja pacijenata u prometnim nesrećama Subduralni hematom također je bio vrlo česta dijagnoza (6,5%) i prednjači pred drugim ozljedama glave i moždanog tkiva. Također dosta pacijenata je primljeno pod dijagnozama septičkog šoka (5,6%) i sepse (4,3%) pri tom ne ubrajajući one koji su ta stanja razvili prilikom boravka na JIL-u. Hemoragijski šok (4,3%) i pankreatitis (3,4%), često su bili uzročno- posljedično povezani dok je pankreatitis, odnosno njegove komplikacije, imao i visok mortalitet. Slika 4. prikazuje najčešće dijagnoze u JIL-u 2017. godine.



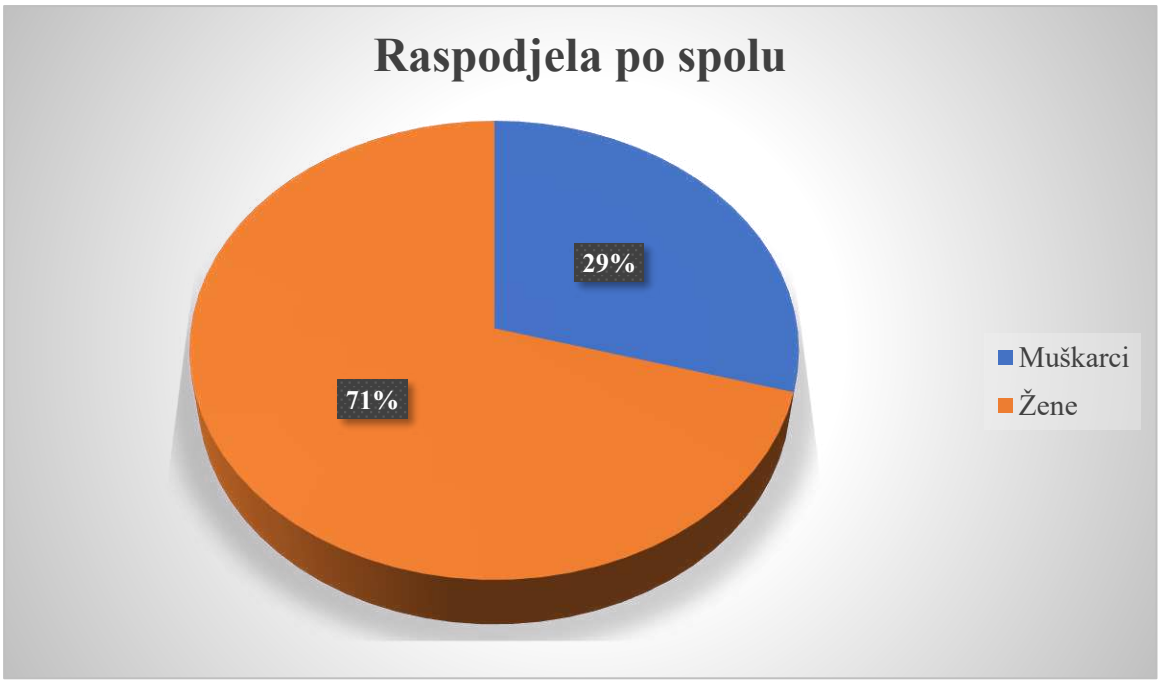
Slika 4. Pregled najčešćih dijagnoza u JIL-u 2017. godine

4.2. Rezultati za pacijente s pozitivnom kulturom

4.2.1. Opći podaci

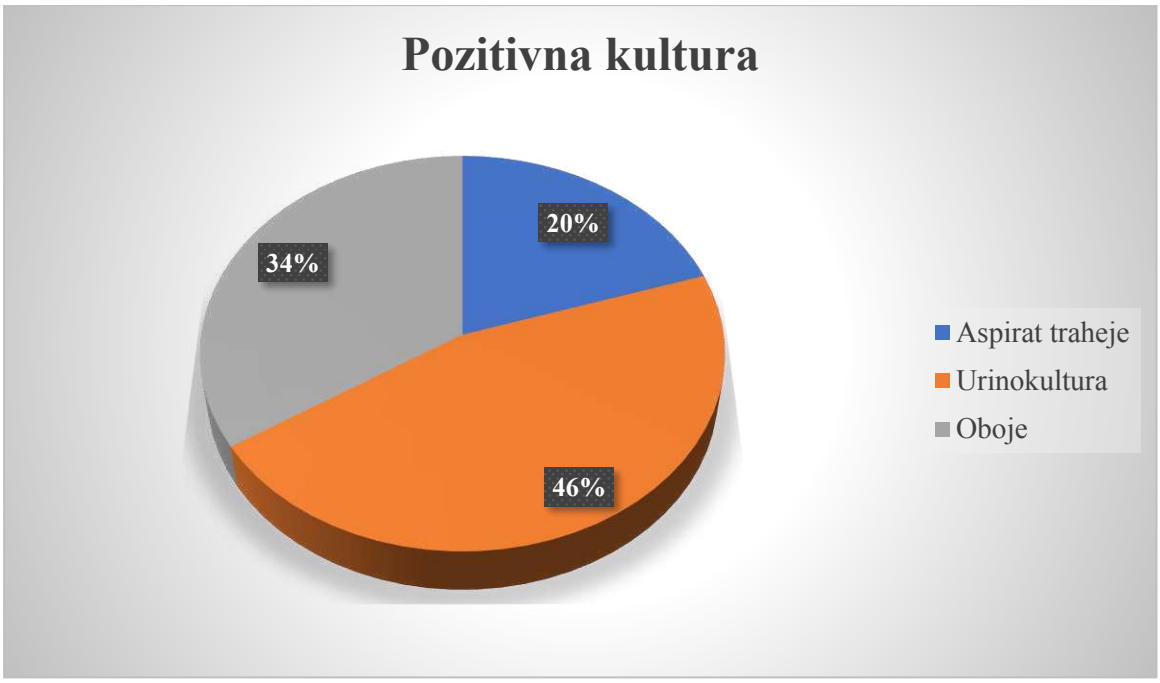
Od 323 pacijenata koji su u 2017.godini boravili u JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split, njih 85 imalo je pozitivnu kulturu urina, aspirata traheje ili urina ili oboje. To čini 27% svih pacijenata liječenih u JIL-u te godine

Od toga, pozitivnu kulturu imalo je 25 (29%) žena te 60 (71%) muškaraca. Slika 5. prikazuje raspodjelu pacijenata s pozitivnim kulturama po spolu.



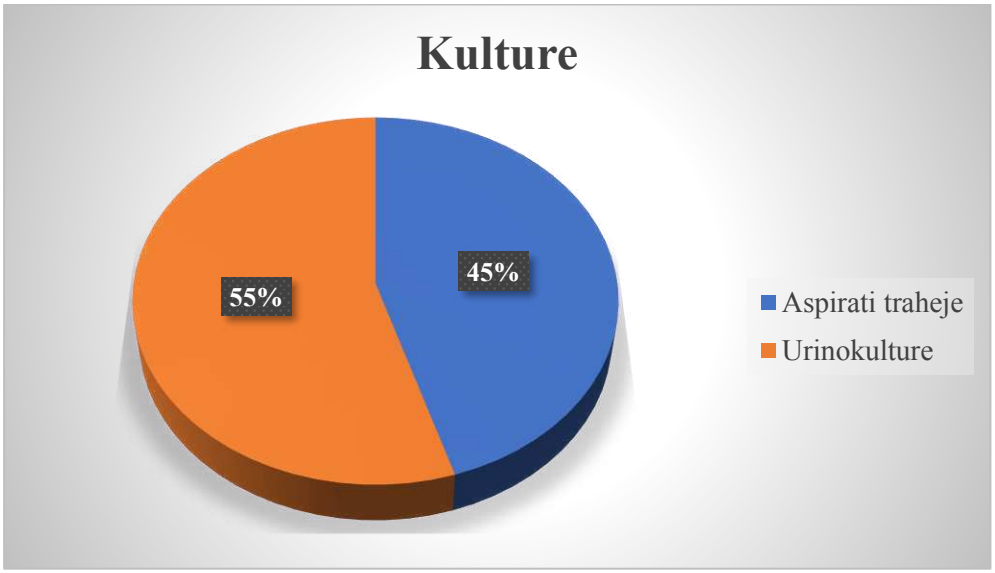
Slika 5. Raspodjela pacijenata s pozitivnim kulturama po spolu

Od 85 pacijenata s pozitivnom kulturom, 17 (20%) je imalo pozitivan aspirat traheje, 41 (46%) pozitivnu urinokulturu, a 27 (34%) pacijenata imalo je pozitivne i aspirate traheje i urinokulture. Raspodjelu pozitivnih kultura prikazuje slika 6.



Slika 6. Raspodjela pozitivnih kultura

Ukupno je analizirano 195 izolata od čega je bilo 89 (45%) pozitivnih kultura aspirata traheje i 106 (55%) pozitivnih urinokultura. Grafički prikaz ovog odnosa vidljiv je na slici 7.

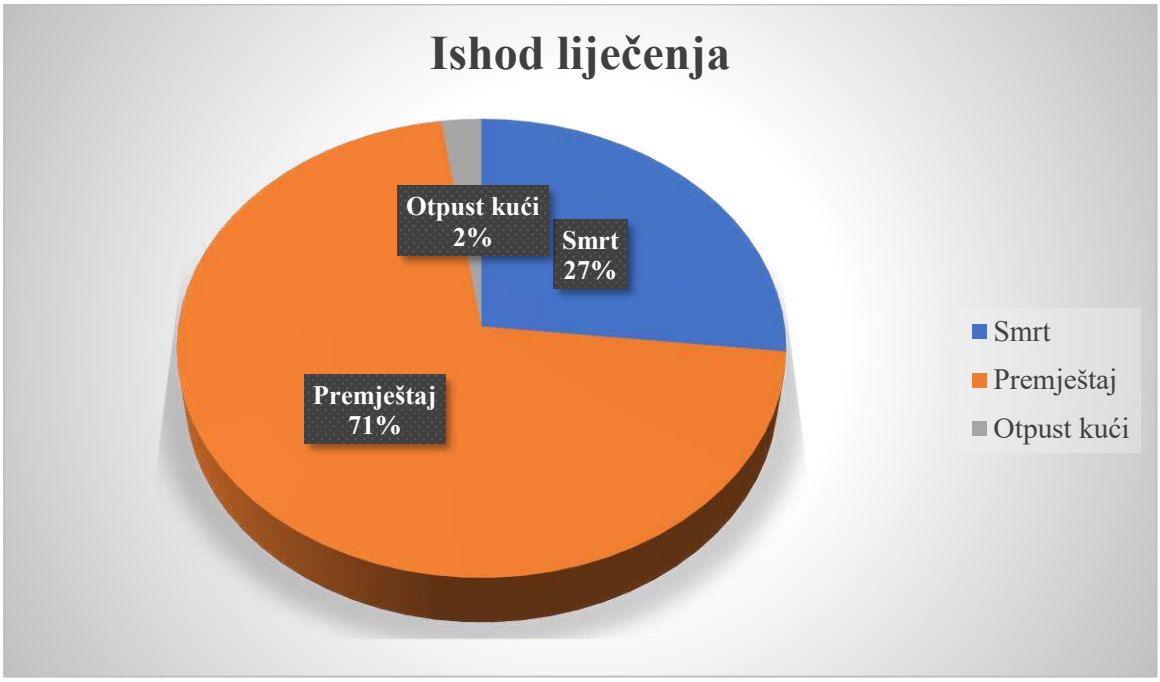


Slika 7. Odnos pozitivnih aspirata traheje i urinokultura

Prosječna dob pacijenata je bila 58,1, medijan 63 a mod 70 godina. Najmlađem pacijentu bilo je 18, a najstarijem 88 godina. Raspon godina bio je 70.

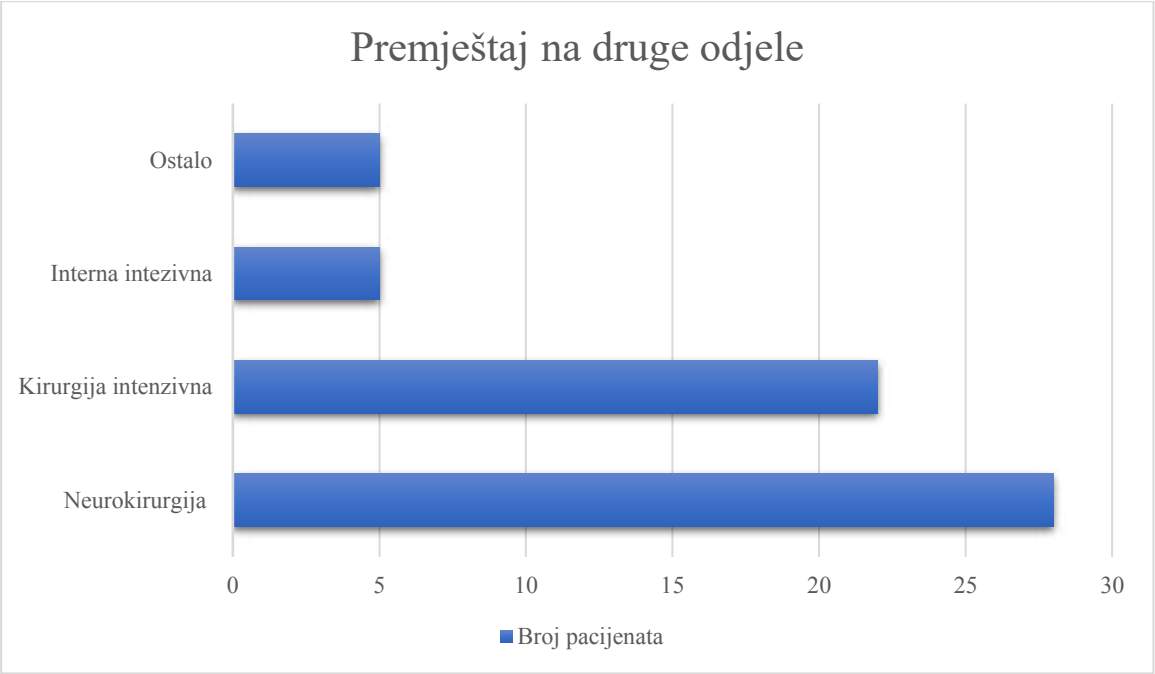
Prosječan boravak ovih pacijenata je bio je 19,4 dana. Medijan je iznosio 17, a mod 7 dana. 51 (59,3%) pacijent je boravio ovdje više od 15 dana, a 8 (9,3%) je pacijenata boravilo dulje od 30 dana.

Što se tiče ishoda liječenja kod ovih pacijenata njih 23 (27%) je umrlo odnosno dogodio se letalan ishod. Za 60 (71%) pacijenata je ishod je bio premještaj na neki drugi odjel dok su 2 pacijenta (2%) otpuštena kući. Slika 8. prikazuje ishod liječenja pacijenata s pozitivnom kulturom urina i/ili aspirata traheje.



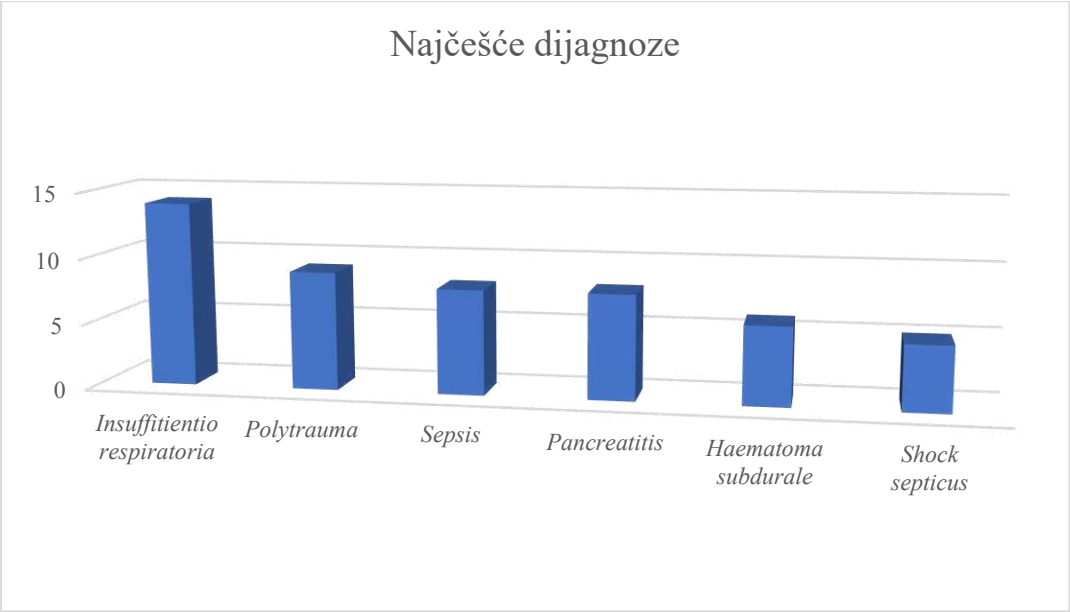
Slika 8. Ishod liječenja pacijenata

Najviše pacijenata, njih 28 (47%), premješteno je na daljnje liječenje u Jedinicu intenzivne njege klinike za neurokirurgiju. Nakon toga slijedi premještaj u Jedinicu intenzivne njege klinike za kirurgiju za 22 pacijenta (37%). Daljnje liječenje u Internističkoj klinici nastavilo je 5 pacijenata (8%) dok je ostalih 5 (8%) liječeno na drugim odjelima koje smo grupirali u rubriku „Ostalo“. U ovoj analizi izuzeti su podaci o premještaju na Patologiju, jer su uvršteni samo pacijenti koji su preživjeli, te podaci o otpustu na kućno liječenje jer su bilježeni isključivo bolnički odjeli. Slika 9. prikazuje raspodjelu pacijenata po drugim odjelima nakon liječenja na JIL-u.



Slika 9. Prikaz odjela na koje su pacijenti premješteni nakon liječenja na JIL-u

Respiratorna insuficijencija (16,3%) vodeća je prijemna dijagnoza u ovoj skupini kao i sveukupno gledajući podatke o prijemu u JIL. Prijem zbog višestrukih tjelesnih ozljeda (*polytrauma*) nalazi se na drugom mjestu (11,2%) po učestalosti. Sepsa i akutni pankreatitis zastupljeni su jednako i prijemna su dijagnoza za 9,3 % pacijenata. Od ukupnog broja, 7% pacijenata zaprimljeno je s dijagnozom subduralnog hematoma, a 5,8% pacijenata s dijagnozom septičkog šoka. Ostale su dijagnoze bile različite i činile su 41,1% svih dijagnoza i nisu prikazane grafički. Slika 10. prikazuje najčešće prijemne dijagnoze u skupini pacijenata s pozitivnom kulturom urina ili aspirata traheje.



Slika 10. Prikaz najčešćih dijagnoza

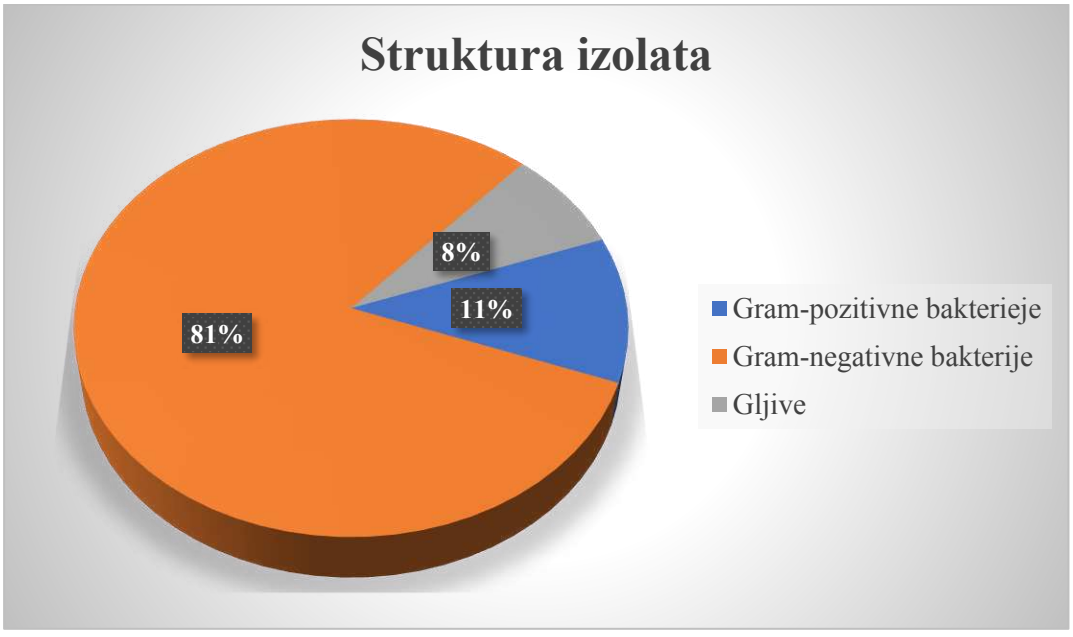
4.2.2. Aspirati traheje

Pozitivnih aspirata traheje bilo je ukupno 89. Pacijenti u kojih su izolirane ove pozitivne kulture predstavljali su se kliničkom slikom bronhopneumonije, a u laboratorijskim nalazima vidljivi su znakovi upale. Tablica 1. prikazuje sve mikroorganizme izolirane iz aspirata traheje. Kvalitativno su vidljivi rod i vrsta mikroorganizma, a kvantitativno njihov apsolutni broj te postotni udio u ukupnom broju izolata.

Tablica 1. Prikaz izolata iz aspirata traheje

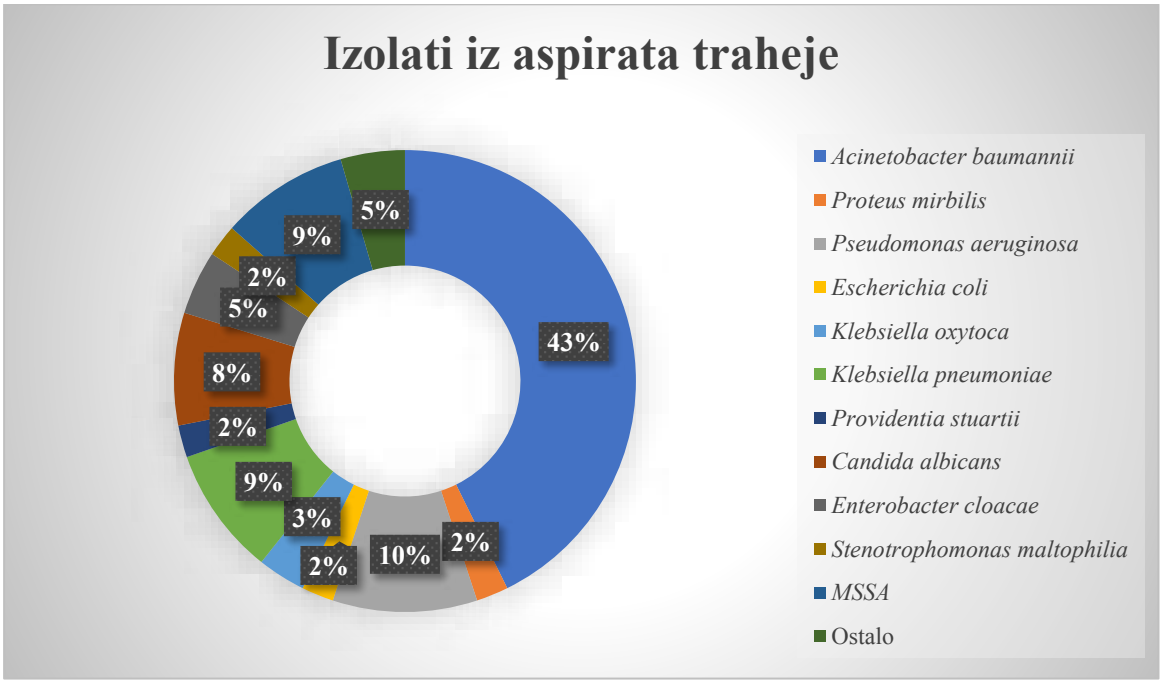
Mikroorganizam	**N**	**%**
Gram pozitivne bakterije	**10**	**11,24**
Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*	8	8,99
Staphylococcus aureus	1	1,12
Streptococcus pyogenes	1	1,12
Gram negativne bakterije	**72**	**80,90**
Acinetobacter baumannii	38	42,69
Klebsiella pneumoniae	8	8,99
Escherichia coli	2	2,25
Pseudomonas aeruginosa	9	10,11
Proteus mirabilis	2	2,25
Serratia marcescens	1	1,12
Klebsiella oxytoca	3	3,37
Enterobacter cloacae	4	4,49
Providentia stuartii	2	2,25
Stenotrophomonas maltophilia	2	2,25
Nefermentativni Gram- negativni bacili	1	1,12
Gljive	**7**	**7,87**
Candida albicans	7	7,87

Promatrajući strukturu izolata među aspiratima traheje 10 (11%) izolata su Gram-pozitivne bakterije, 72 (81%) Gram-negativne, a 7 (8%) izolata su gljve. Slika 11. prikazuje struktutru izolata.



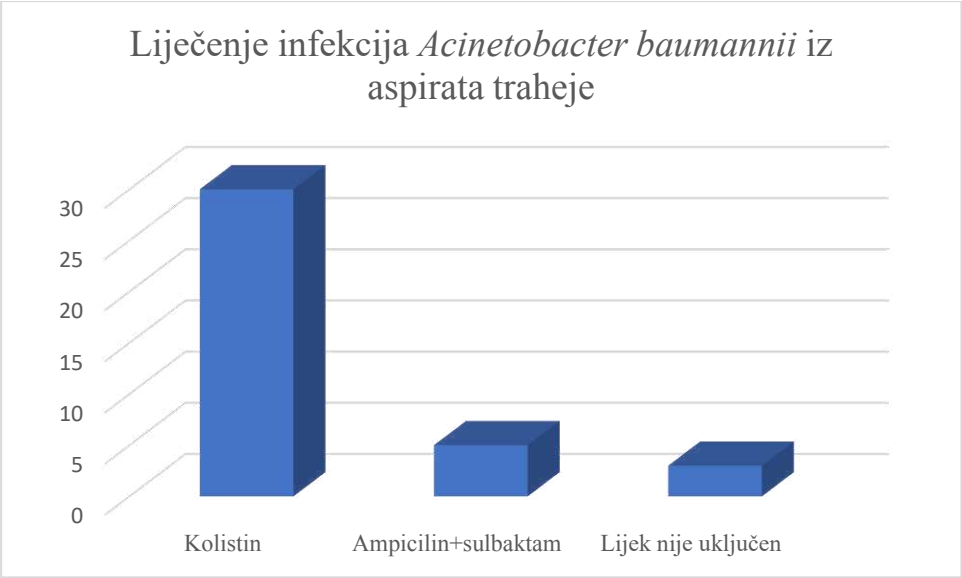
Slika 11. Struktura izolata iz aspirata traheje

Acinetobacter baumanni daleko je najčešći mirkoorganizam koji se pojavjuje u aspiratima traheje. Izoliran je 38 puta i čini 43% svih izolata. Drugi najčešći izolat je *Pseudomonas aeruginosa* koji je izoliran 9 puta (10%). *Klebsiella pneumoniae* i Meticilin osjetljvi *Staphylococcus aureus* (engl. *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*- MSSA) izolirani su po 8 puta (9%). Treba naglasiti da je među izoliranim bakterijama *Klebsiella pneumoniae* bilo 7 izolata ESBL pozitivno odnosno sojeva koji luče beta-laktamaze proširenog spektra (nije prikazano grafički). *Enterobacter cloacae* izoliran je 4 puta (5%), a *Klebsiella oxytoca* bila je pozitivan nalaz 3 puta (3%). Također i među potonjom bakterijom jedan je izolat lučio beta-laktamaze proširenog spektra. Po 2 puta (2%) izolirani su *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Providentia stuartii*. Gljiva *Candida albicans* pojavila se 7 puta (8%). Ostali su se izolati pojavili po jednom i zajedno su svrstani u skupinu „Ostalo“. U toj skupini su 4 različita mikroorganizma i čine 5% svih izolata. Slika 12. prikazuje udio mikroorganizama u aspiratima traheje.



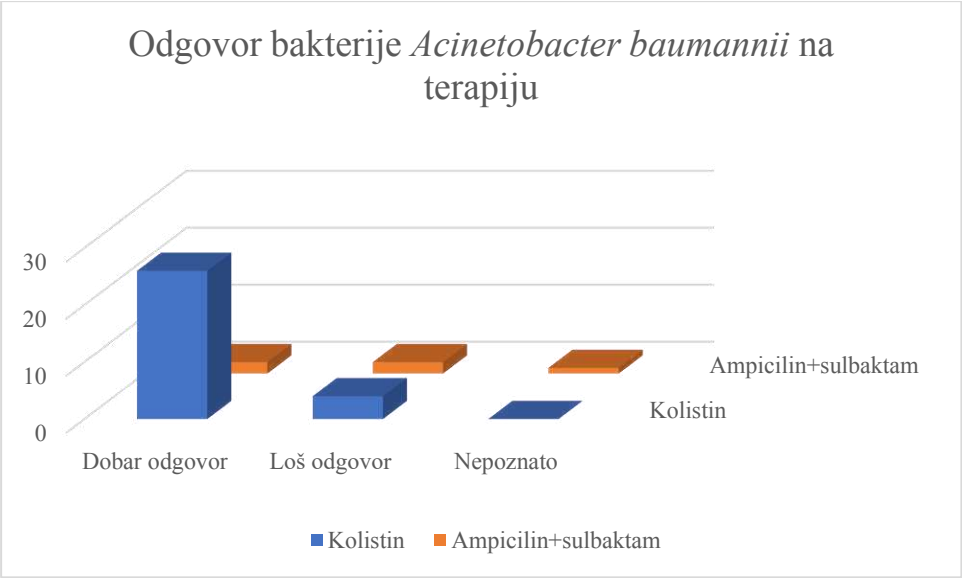
Slika 12. Prikaz izolata u aspiratima traheje.

Acinetobacter baumannii bio je najčešći izolat u aspiratima traheje (43%). Iz te kulture izoliran je 38 puta. Za liječenje je korišten kolistin 30 puta, ampicilin+sulbaktam 5 puta, a 3 puta lijek nije bio uključen jer je nalaz došao na dan ili nakon smrtnog ishoda ili premještaja pacijenta na drugi odjel. Grafički prikaz nalazi se na slici 13.



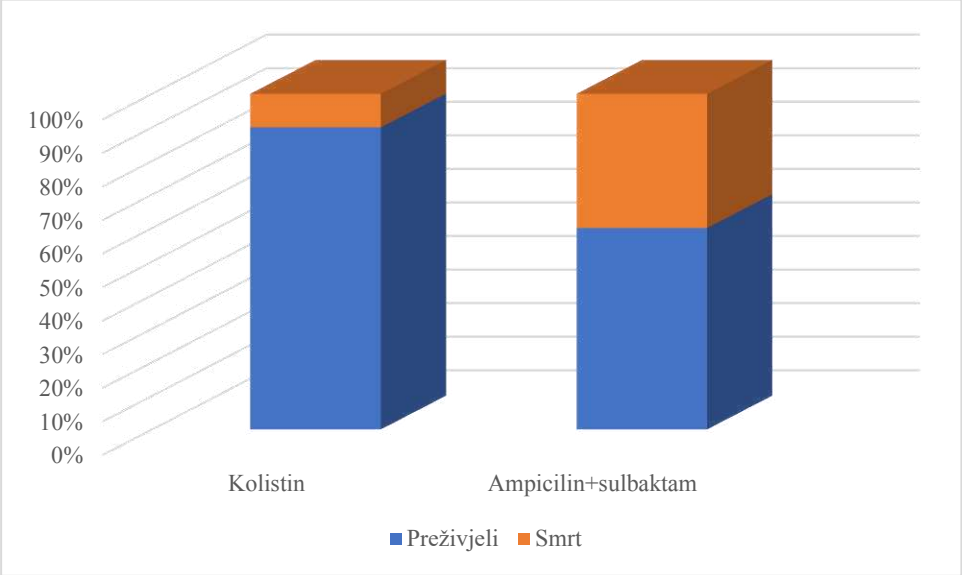
Slika 13. Prikaz lijekova za *Acinetobacter baumannii* iz aspirata traheje

Kolistin se pokazao najuspješnijim lijekom za *Acinetobacter baumannii* infekcije jer ni jedan izolat nije pokazao rezistenciju na ovaj antibiotik. Od 30 puta koliko je korišten, 19 puta došlo je do pada leukocita, C-reaktivnog proteina i prokalcitonina (u daljnjem tekstu- upalni parametri) na vrijednosti blizu referentnima. Kontinuirani pad upalnih parametara vidljiv je u još 7 slučajeva, no kod njih su oni ostali pri visokim vrijednostima što znači da je liječenje bilo prekratko i da se kolistin preporuča u daljnjoj terapiji nakon otpusta s JIL-a. U 2 slučaja terapija kolistinom rezultirala je povišenjem upalnih parametara što govori u prilog rasplamsavanju infekcije i nastupu sepse. U još 2 slučaja upalni parametri nisu pokazali ni kontinuirani pad ni rast nego uočavamo njihovo kolbanje oko visokih vrijednosti. Pretpostavlja se da i u tom slučaju dolazi do razvoja infekcije u nekoj drugoj kulturi koja nije predmet ovog istraživanja. Ampicilin+sulbaktam se koristio u 5 slučajeva. U dva slučaja dolazi do kontinuiranog pada upalnih parametara od čega jednom parametri dolaze blizu referentnih vrijednosti, a u drugom slučaju ostaju visoki (prekratko trajanje terapije). U druga 2 slučaja dolazi do porasta upalnih parametara, a pretpostavljamo da je to zbog razvoja septičnog stanja na nekoj drugoj lokalizaciji. Za jedan slučaj primjene ampicilin+sulbaktama nema dovoljno podataka da zaključimo o uspjehu ili neuspjehu liječenja. Kontinuirani pad upalnih parametara praćenih kroz cijelo vrijeme trajanja antibiotske terapije smatramo dobrim odgovorom na terapiju, dok porast i održavanje parametara na visokim vrijednostima smatramo lošim odgovorom na terapiju. Slika 14. prikazuje odgovor bakterije *Acinetobacter baumannii* na liječenje.



Slika 14. Odgovor bakterije *Acinetobacter baumannii* na liječenje

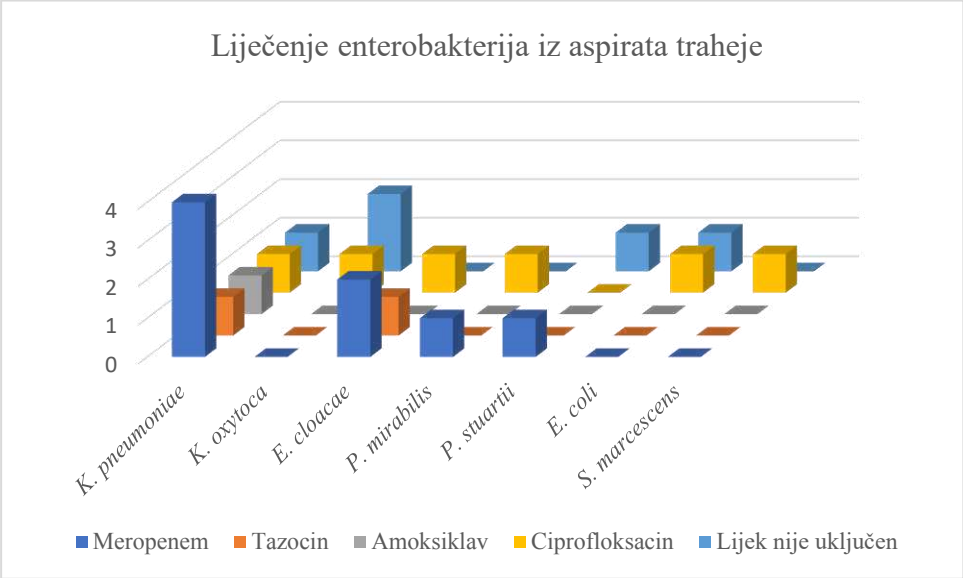
Među pacijentima (ukupno 25 liječenih, neki su imali pozitivan nalaz više puta) s *Acinetobacter baumannii* pneumonijom, 5 (20%) je onih koji su umrli nakon što su počeli primati terapiju. Od toga su 3 pacijenta bila liječena kolistinom i tu se radilo o polimikrobnim pneumonijama, a 2 ampicilin+sulbaktamom gdje je bila riječ o monomikrobnim pneumonijama. Grafički prikat ishoda liječenja nalazi se na slici 15.



Slika 15. Ishodi liječenja za infekcije *Acinetobacterom baumannii*

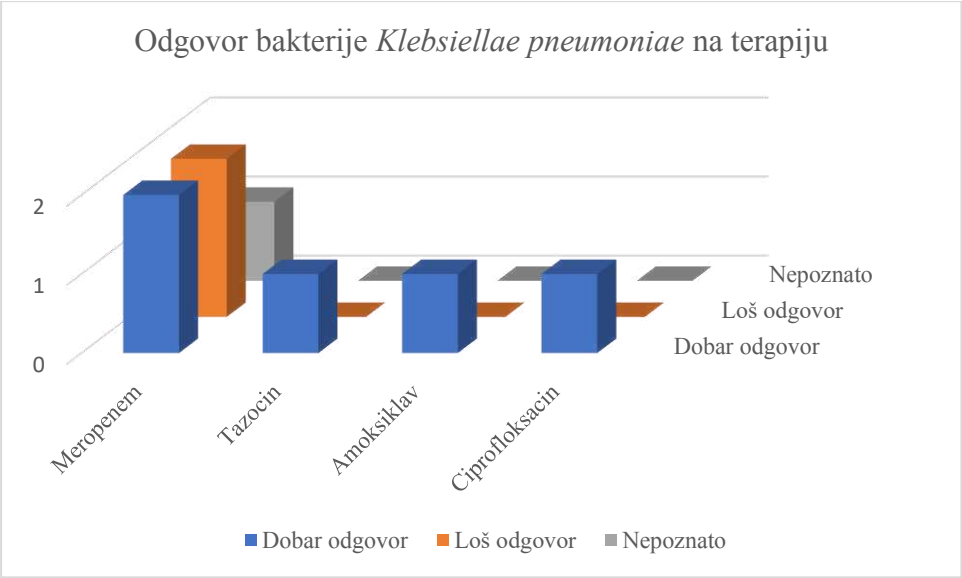
Enterobakterije su iz aspirata traheje izolirane 22 (24,71%) puta. *Klebsiella pneumoniae* izolirana je 8 puta (8,99%), od čega je bilo 7 ESBL pozitivnih sojeva te 1 ESBL negativna. ESBL pozitivni sojevi liječeni su meropenemom 5 puta, a po jednom se koristio

piperacilin+tazobaktam (Tazocin) te amoksicilin+klavulanska kiselina (Amoksiklav). ESBL negativna *Klebsiella pneumoniae* liječena je ciprofloksacinom. Za 3 izolirane bakterije *Klebsiella oxytoca* (3,37%) u jednom se slučaju uključio ciprofloksacin, a za druga dva lijek nije uključen zbog premještaja pacijenta na drugi odjel ili je uzročnik bio pokriven drugom terapijom za isti izolat u drugoj kulturi koja nije predmet ovog istraživanja (od tih, jedan je soj bio ESBL pozitivan). *Enterobacter cloacae* izoliran je 4 (4,49%) puta, a za liječenje su ordinirani 2 pura meropenem, a po jednom ciprofloksacin i piperacilin+tazobaktam. Nađena su 2 (2,25%) izolata *Proteus mirabilis* i liječila su se meropenemom i ciprofloksacinom. *Providentia stuartii* nađena je u dvije (2,25%) kulture, za jednu je uključen meropenem dok je kod druge lijek izostao jer je pacijent premješten na dan nalaza. *Escherichia coli* također je izolirana dva (2,25%) puta. Za jedan se izolat uključio ciprofloksacin dok je drugi već bio pokriven terapijom za isti izolat pronađen u drugoj kulturi koja nije obuhvaćena ovim istraživanjem pa se novi lijek nije uvodio. *Serratia marcescens* izolirana je jednom (1,12%) i liječena ciprofloksacinom. Slika 16. grafički prikazuje ove podatke.



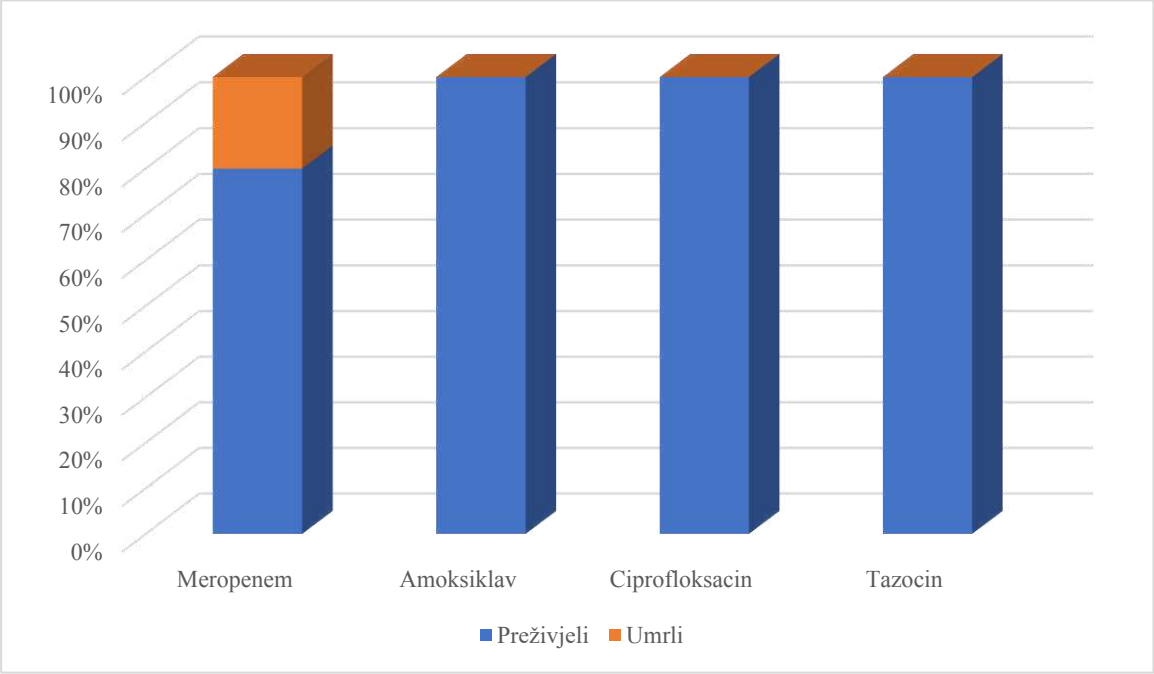
Slika 16. Lijekovi za enterobakterije izapirata traheje

Meropenem se u liječenju infekcija *Klebsiella pneumoniae* koristio 5 puta od čega dvaput dolazi do kontinuiranog pada upanih parametara, dvaput vrijednosti ostaju jako visoke, a nedostaju nam podaci o ishodu jedne infekcije jer su u pacijenta nedostajali laboratorijski nalazi.u periodu liječenja. Amoksicilin+klavulanska kiselina, piperacilin+tazobaktam i ciprofloksacin dovode do kontinuiranog pada upalnih parametara što smatramo dobrim odgovorom na terapiju. Odgovor bakterije *Klebsiella pneumoniae* na liječenje vidljiv je na slici 17.



Slika 17. Odgovor bakterije *Klebsiella pneumoniae* na liječenje

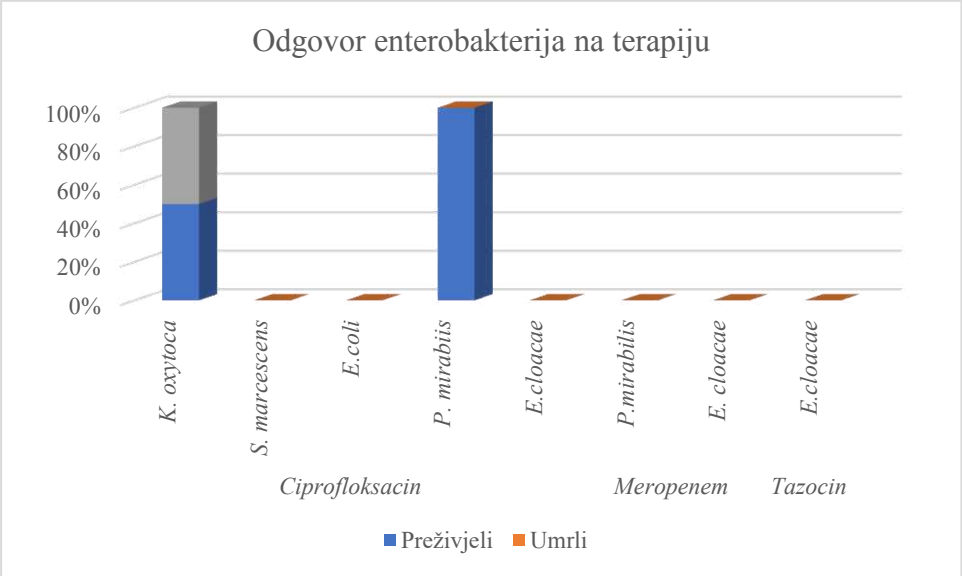
Među liječenim pacijentima (8 pacijenata), bio je jedan (12,25%) smrtni ishod. Pacijent je imao pozitivan izolat *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ i liječen je meropenemom 8 dana. Nema pada upalnih parametara već dolazi do njihovog porasta što nam govori o razvoju sepse i posljedičnoj smrti. Slika 18. prikazuje ove podatke grafički.



Slika 18. Ishodi liječenja za infekcije *Klebsiella pneumoniae*

Ciprofloksacin se često koristio kao lijek za enterobakterije. *Klebsiella oxytoca* dobro reagira na njega i vidimo pad upalnih parametara u tijeku njegove primijene. Također, infekcija

bakterijom *Enterobacter cloacae* nakon primjene ciprofloksacina pokazuje smjer ka regresiji. Liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* ovim antibiotikom nije pokazalo uspjeh jer dolazi do rasta upalnih parametara što govori u prilog nekoj drugoj infekciji na drugoj lokalizaciji. Za infekciju bakterijom *Serratia marcescens* nemamo podatke o kretanju upalnih parametara pa ne možemo zaključiti o ishodu. Liječenje meropenemom rezultiralo je padom upalnih parametara za jednu infekciju *Enterobacter cloace*, dok kod druge ishod ostaje nepoznat zbog nedostatka podataka. Za *Proteus mirabilis* infekciju meropenem ne dovodi do izliječenja jer parametri ostaju visoki a to nam sugerira razvoj septičkog stanja. Piperacilin+tazobaktam je jednom korišten za infekciju bakterijom *Enterobacter cloace* i dovodi do pada upalnih parametara što smatramo izliječenjem. Slika 19. sadrži grafički prikaz ovih podataka.

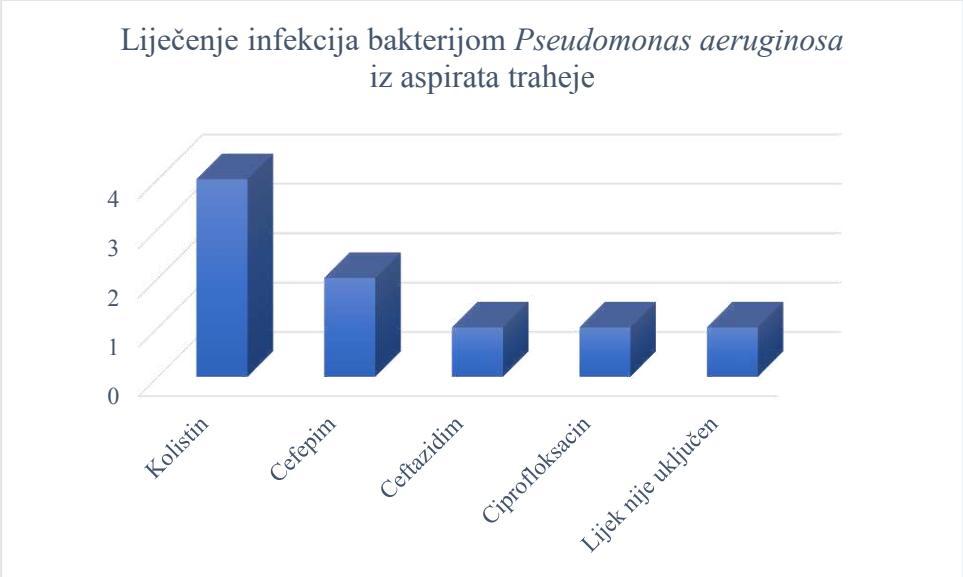


Slika 19. Odgovor ostalih enterobakterija na liječenje

Smrtnost kao posljedica enterobakterijske pneumonije pojavljuje se u 2 (16,6%) od ukupno 12 pacijenta s izolatima enterobakterija. Radilo se o polimikrobnim sepsama, a među enterobakterijama uzročnici su bili *Proteus mirabilis* (liječen meropenemom, loš odgovor na terapiju) i *Klebsiella oxytoca* (lijek nije bio uključen).

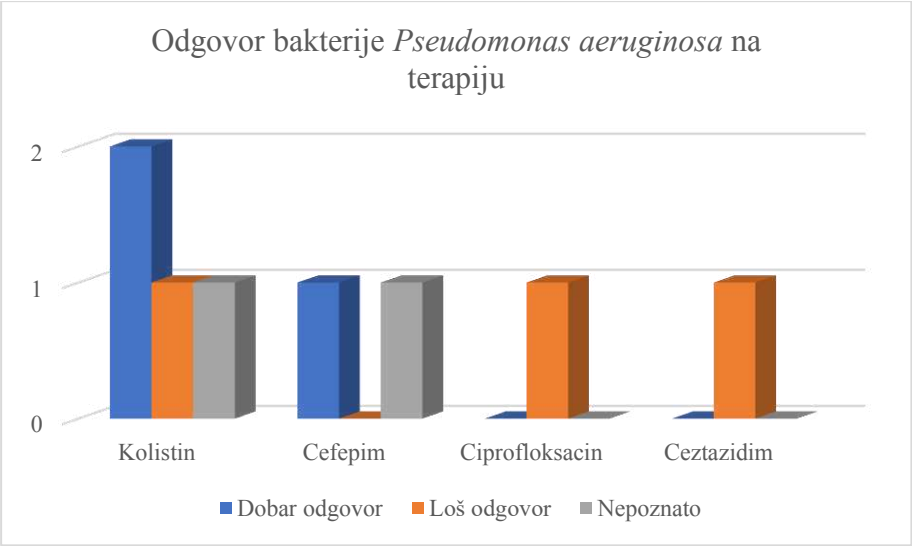
Pseudomonas aeruginosa izoliran je iz aspirata traheje u 9 (10,1%) slučajeva. Od toga je 4 puta u terapiju uključen kolistin, 2 cefepim, po jednom ciprofloksacin i ceftazidim, a za

jedan izolat nalaz dolazi na dan premještaja pa se terapija ne uključuje. Grafički prikaz vidljiv je na slici 20.



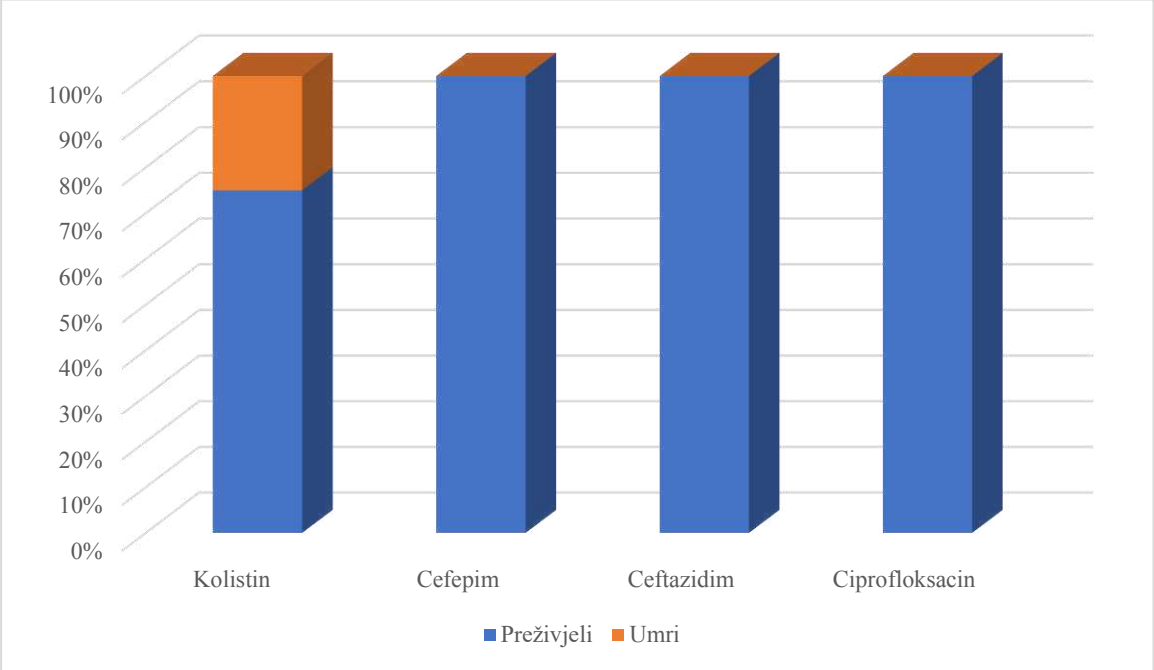
Slika 20. Lijekovi za liječenje infekcija *Pseudomonas aeruginosa* iz aspirata traheje

Odgovor bakterije *Pseudomonas aeruginosa* na liječenje bio je dobar kada se koristio kolistin 2 puta, a na isti lijek po jednom vidimo porast parametara te nepoznat ishod zbog manjka podataka. Cefepim korišten jednom pokazuje dobar odgovor na liječenje jer dovodi do pada upalnih parametara na vrijednosti blizu referentnima, a za jednu primjenu ne možemo donijeti zaključke o ishodu zbog nedostatka podataka. Na ciprofloksacin vidljiv je loš odgovor jer dolazi do porasta svih parametara i postizanja jako visokih vrijednosti što je vjerojatno posljedica infekcije neke druge lokalizacije u organizmu. Liječenje ceftazidimom pokazuje upalne parametre bez pravilnog pravca kretanja, a vrijednosti su visoke stoga možemo reći da se radi o lošem odgovoru na terapiju. Slika 21. prikazuje odgovor bakterije *Pseudomonas aeruginosa* na liječenje.



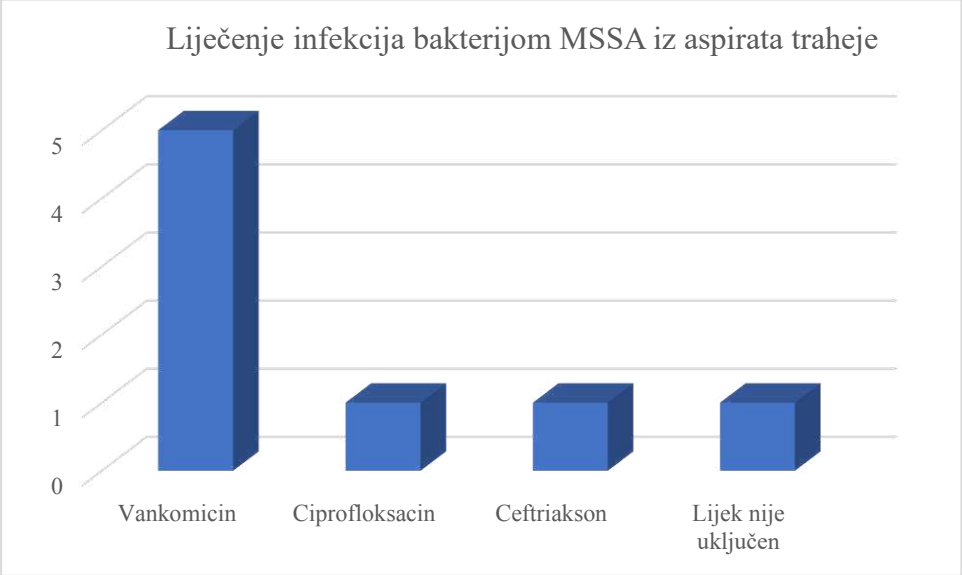
Slika 21. Odgovor bakterije *Pseudomonas aeruginosa* na liječenje

Među pacijentima (ukupno 9) s izolatima *Pseudomonas aeruginosa*, jedan je pacijent (11,1%) doživio letalatn ishod. Pneumonija je bila polimikrobna, a kolistin koji je korišten u terapiji pokazao je loš odgovor, povišenje upalnih parametara i pojavu sepse, što je na kraju rezultiralo smrću pacijenta. Slika 22. prikazuje ishode liječenja za *Pseudomonas aeruginosa* infekcije.



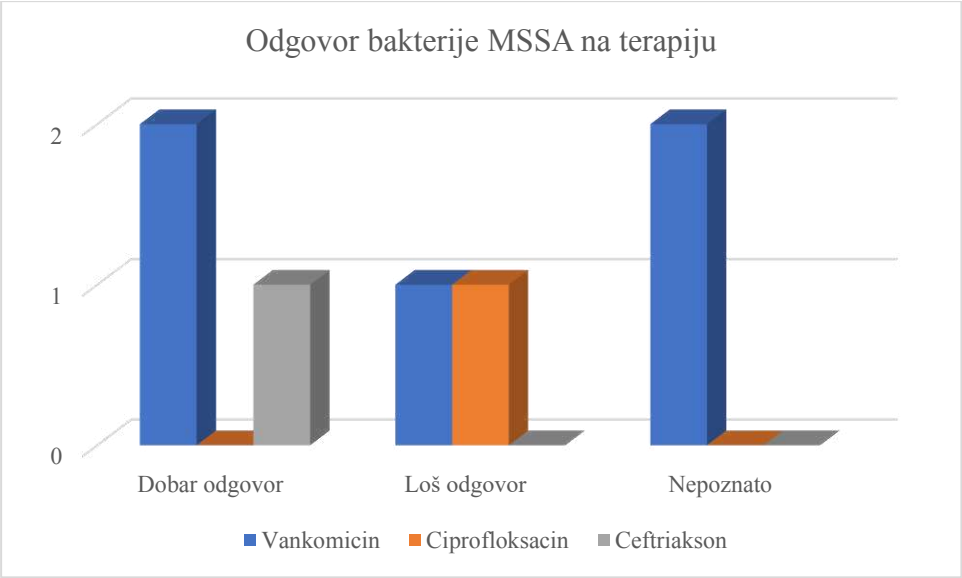
Slika 22. Ishodi liječenja za infekcije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*

Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) bio je pozitivna kultura samo za aspirate traheje. Izoliran je 8 (8,99%) puta u 6 pacijenata. Za 5 slučajeva terapija je bio 3 puta vankomicin, jednom ciprofloksacin, jednom ceftriakson, a za jedan izolat lijek nije uključen jer je nalaz došao na dan premještaja pacijenta na drugi odjel. Slika 23. prikazuje ove podatke grafički.



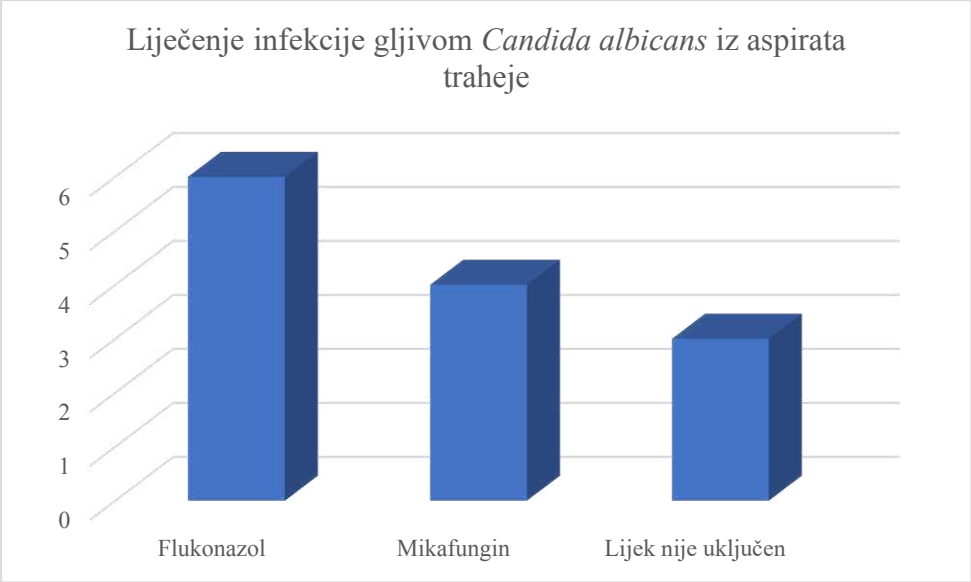
Slika 23. Lijekovi za bakteriju MSSA iz aspirata traheje

U liječenju MSSA infekcija koristili su se različiti antibiotici. Najčešće se radilo o vankomicinu koji u 2 slučaja pokazuje pad parametara odnosno izlječenje, a u isto toliko slučajeva daje loš odgovor na terapiju, bilo da se radi o porastu upalnih parametara zbog širenja infekcije ili o njihovom perzistiranju na visokim vrijednostima. Za jednu infekciju nismo sigurni jer nam nedostaje laboratorijskih nalaza pa ne možemo govoriti o ishodu. Liječenje ciprofloksacinom nje dalo dobar odgovor dok je kod ceftriaksona došlo do pada upalnih parametara na vrijednosti bliske referentnima pa možemo govoriti i o izlječenju. Bez obzira na odgovor na terapiju, MSSA pneumonije nisu rezultirale smrtnim ishodom i preživljenje je 100%. Slika 24. prikazuje odgovor MSSA na liječenje.



Slika 24. Odgovor bakterije MSSA na liječenje

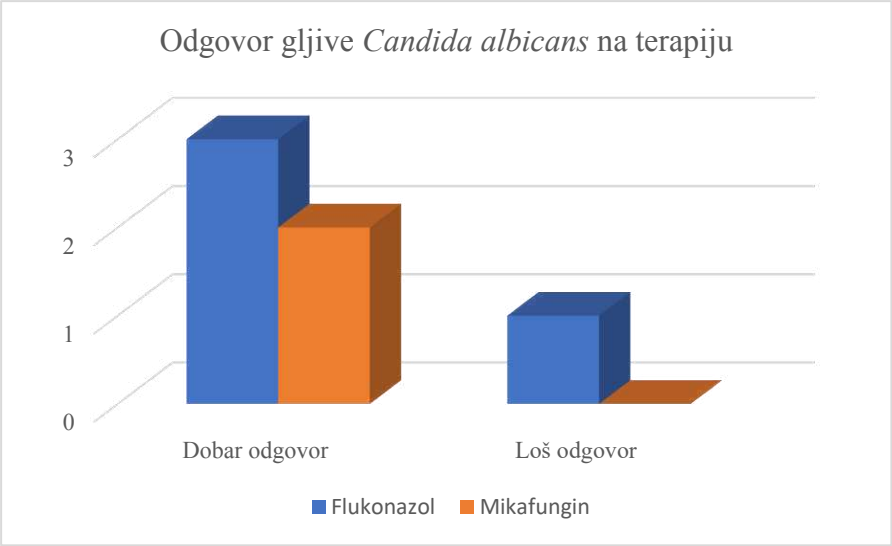
Candida albicans izolirana je iz aspirata traheje 7 (7,87%) puta. Za 4 izolata u terapiju je uključen flukonazol, a za 2 mikafungin. U jednom slučaju lijek nije uključen nakon nalaza jer je prije bio uključen antifungik koji je pokrivao i ovog uzročnika, dok dvaput dobivamo nalaze s pozitivnim izolatom, ali nakon smrti te se terapija ne uvodi. Slika 25. prikazuje ove podatke grafički.



Slika 25. Prikaz lijekova za infekcije gljivom *Candida albicans* iz aspirata traheje

Za liječenje kandidijaze koristili su se flukonazol i mikafungin. Flukonazol pokazuje dobre odgovore na terapiju odnosno dolazi do pada upalnih parametara i izlječenja u 3 slučaja,

dok se porast zbog razvoja septičkog stanja javlja samo jednom. Kod mikafungina u oba slučaja vidimo dobar ishod i sniženje upalnih parametara na vrijednosti bliske referentnima. Odgovor gljive *Candida albicans* na liječenje prikazuje slika 26.



Slika 26. Odgovor gljive *Candida albicans* na liječenje

Što se ishoda tiče, jedan (14,3%) je pacijent (od ukupno 7) koji je imao pozitivan aspirat traheje na gljivu *Candida albicans* umro, no sepsa koja je je nastala vjerojatnije je bila posljedica *Acinetobacter baumanni* infekcije izoliranog također iz istog aspirata traheje.

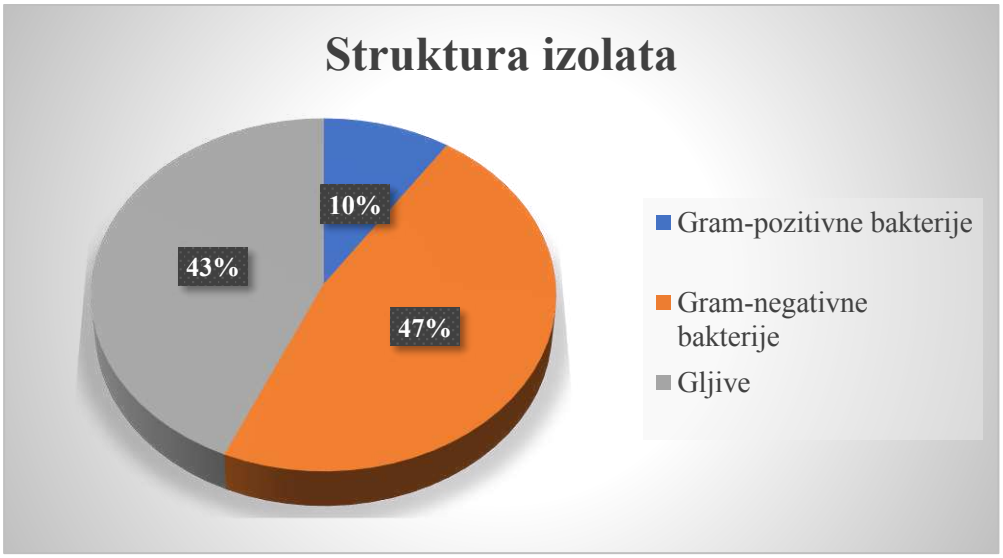
4.2.3. Urinokulture

Pozitivnih urinokultura bilo je ukupno 106. Taj se nalaz urinokulture klinički prezentirao urinarnom infekcijom, a u laboratorijskim su nalazima bili vidljivi znakovi upale. Tablica 2. prikazuje mikroorganizme izolirane iz urinokultura. Kvalitativno su vidljivi vrsta i rod mikroorganizma, a kvantitativno njihov apsolutni broj te udio u ukupnom broju mikroorganizama.

Tablica 2. Prikaz izolata iz urinokultura

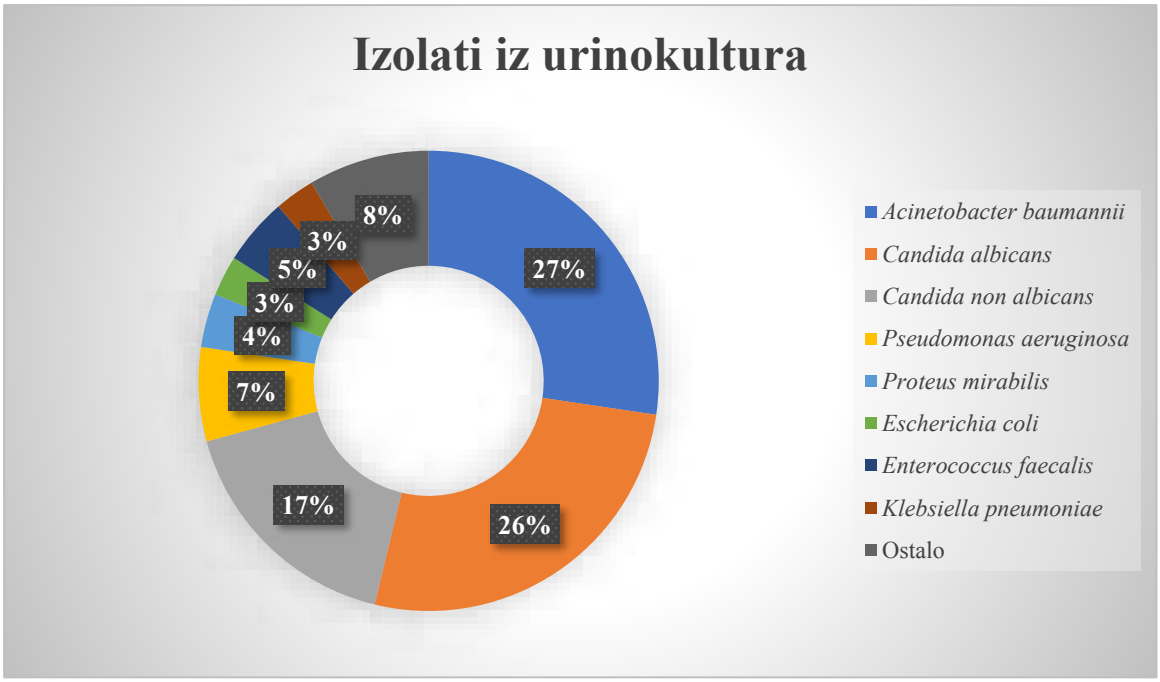
Mikroorganizam	**N**	**%**
Gram pozitivne bakterije	10	9,43
Enterococcus spp.	7	6,60
Koagulaza negativni *Staphylococcus spp.*	3	2,84
Gram negativne bakterije	50	47,17
Acinetobacter baumannii	29	27,36
Klebsiella pneumoniae	3	2,84
Escherichia coli	3	2,84
Pseudomonas aeruginosa	7	6,60
Proteus mirabilis	4	3,77
Serratia marcescens	1	0,94
Klebsiella oxytoca	1	0,94
Providentia stuartii	1	0,94
Enterobacter spp.	1	0,94
Gljive	46	43,40
Candida albicans	28	26,42
Candida glabrata	5	4,72
Candida tropicalis	2	1,87
Candida parapsilosis	4	3,77
Candida lusitaniae	1	0,94
Candida spp.	6	5,67

Govoreći o strukturi mikroorganizama iz urinokultura izolirano je 10 (10%) Gram-pozitivnih bakterija, 50 (47%) Gram-negativnih bakterija i 46 (43%) gljiva. Slika 27. prikazuje strukturu izolata.



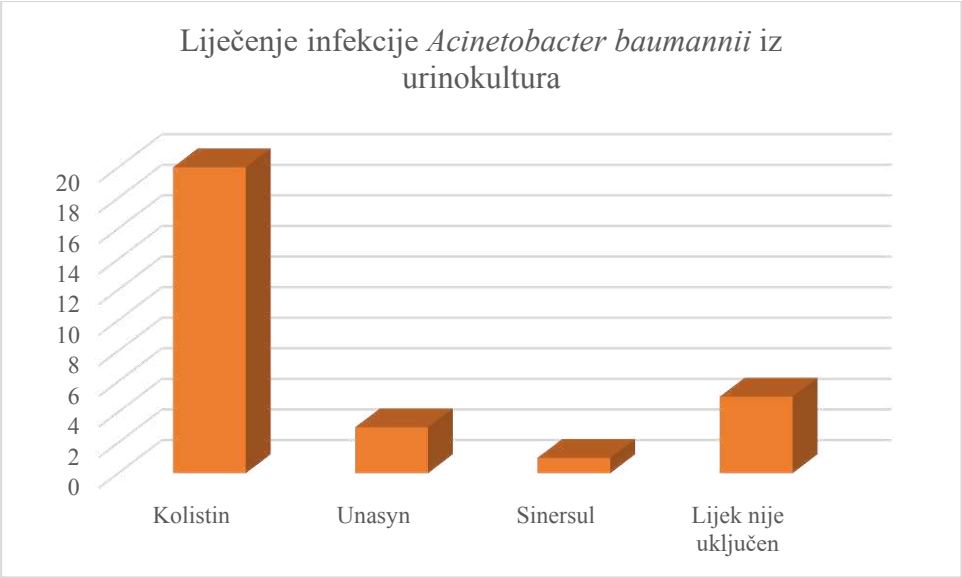
Slika 27. Struktura izolata iz urinokultura

I u izolatima iz urinokultura *Acinteobacter baumannii* je najčešća bakterija i pojavljuje se 29 (27%) puta. Po broju izoliranih bakterija slijede *Pseudomonas aeruginosa* 7 puta (7%) te *Enterococcus faecalis* 5 puta (5%). Među izoliranim enterobakterijama *Escherichia coli*, izolirana 3 puta (3%), *Proteus mirabilis*, izoliran 4 puta (4%), te *Klebsiella pneumoniae*, izolirana 3 puta (3%), nalazi se sveukupno 6 sojeva koja luče beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL+ sojevi) i nisu posebno izdvojeni na grafičkom prikazu. Ostalih bakterija (8%) svrstano je u skupinu „Ostalo“ zbog pojavnosti jednom ili dvaput. Ne začuđuje velika pojavnost izoliranih gljiva. Iz ovih kultura izolirane su 46 puta (43%) od čega je izolat bila *Candida albicans* u 28 (26%) slučajeva, a ostale gljive roda *Candida spp.* u 18 (17%) te su svrstane u skupinu „Candida non albicans“. Među njima nalazimo gljivice *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitaniae* te nespecificirani izolat *Candida spp*. Slika 28. prikazuje udio mikroorganizama izoliranih iz urinokultura.



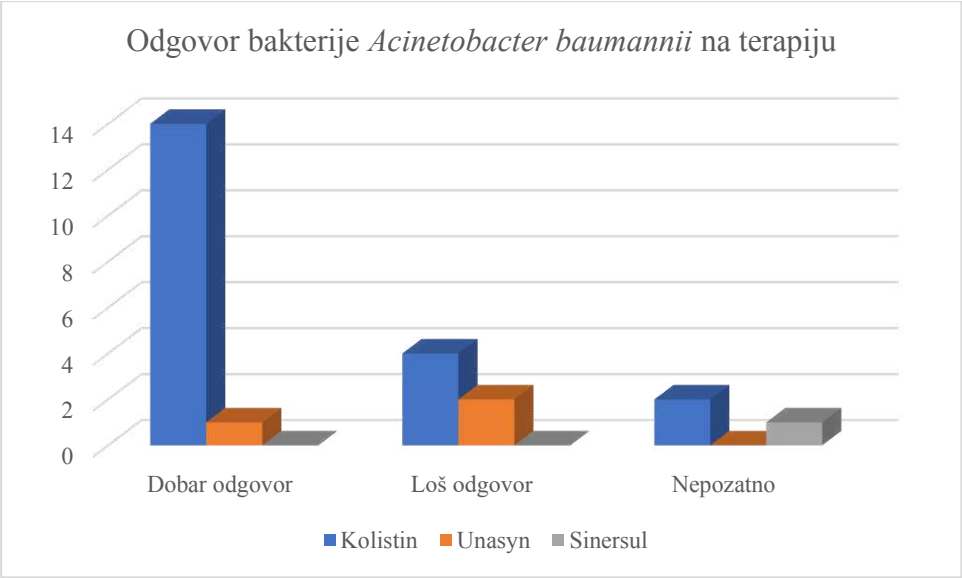
Slika 28. Prikaz udjela izolata urinokultura

Iz urinokulture *Acinetobacter baumannii* izoliran je 29 (27,36%) puta. Od toga je 20 puta u liječenju primijenjen kolistin, 3 puta ampicilin+sulbaktam (Unasyn), 1 put kotrimoksazol (Sinersul), a 5 puta lijek nije bio uključen zbog dolaska nalaza nakon premještaja ili smrti. Slike 20. prikazuje ove podatke grafički.



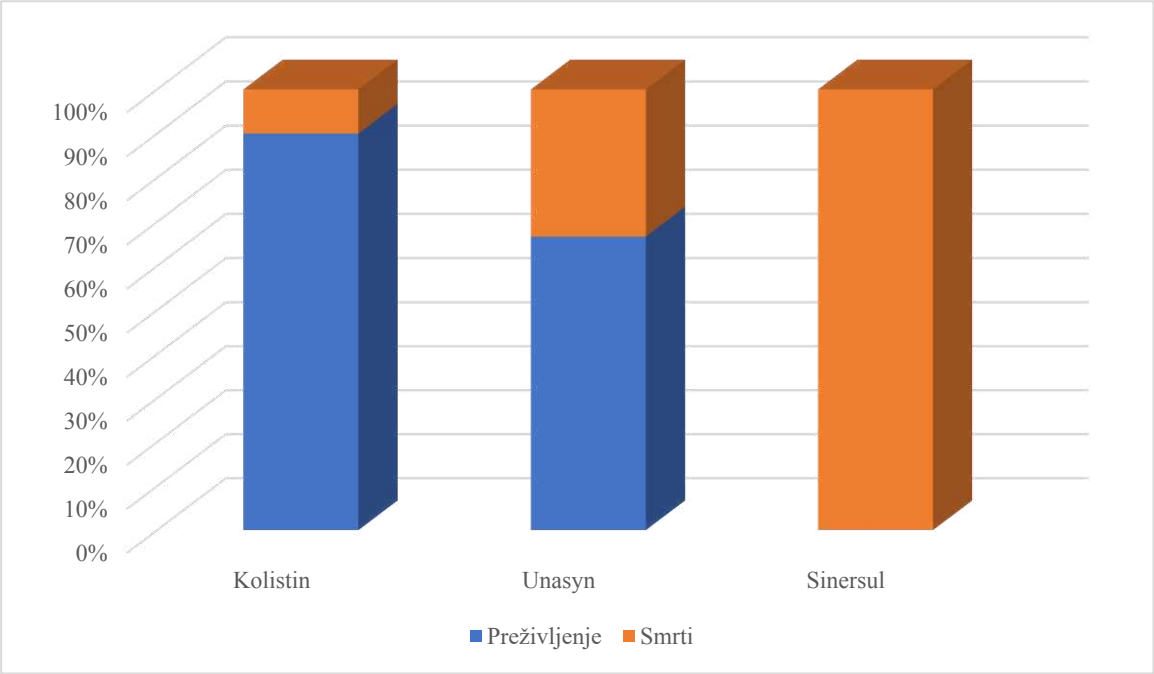
Slika 29. Prikaz lijekova za infekcije *Acinetobacter baumannii* iz urinokultura

Ni u urinokulturama ni jednom nije zabilježena rezistencija *Acinetobacter baumannii* na kolistin. Odgovor na ovaj antibiotik i većini slučajeva je bio dobar. Za 14 infekcija vidljiv je kontinuirani pad upalnih parametara u trajanju primjene kolistina od čega za njih 9 vidimo približavanje vrijednosti referentnima, a u 5 slučajeva dolazi do pada, ali perzistiranja parametara na visokim vrijednostima, što znači da bi ove pacijente trebalo dalje pratiti kako bismo mogli reći da je došlo do izlječenja. U 4 infekcije zabilježen je loš odgovor na terapiju odnosno porast parametara upale zbog razvoja septičkog stanja u organizmu. Za dvije infekcije nemamo dovoljno podataka za praćenje kretanja njihovih upalnih parametara stoga nam ishod ostaje nepoznat. Ampicilin+sulbaktam je primijenjen 3 puta od čega je dobar odgovor zabilježen jednom, a porast vrijednosti parametara, odnosno kolebanje i perzistencija oko visokih vrijednosti, što nas vodi do pretpostavke o razvoju septičkog stanja, 2 puta. Ishod liječenja kotrimoksazolom ostaje nam nepoznat zbog manjka podataka. Grafički prikaz nalazi se na slici 30.



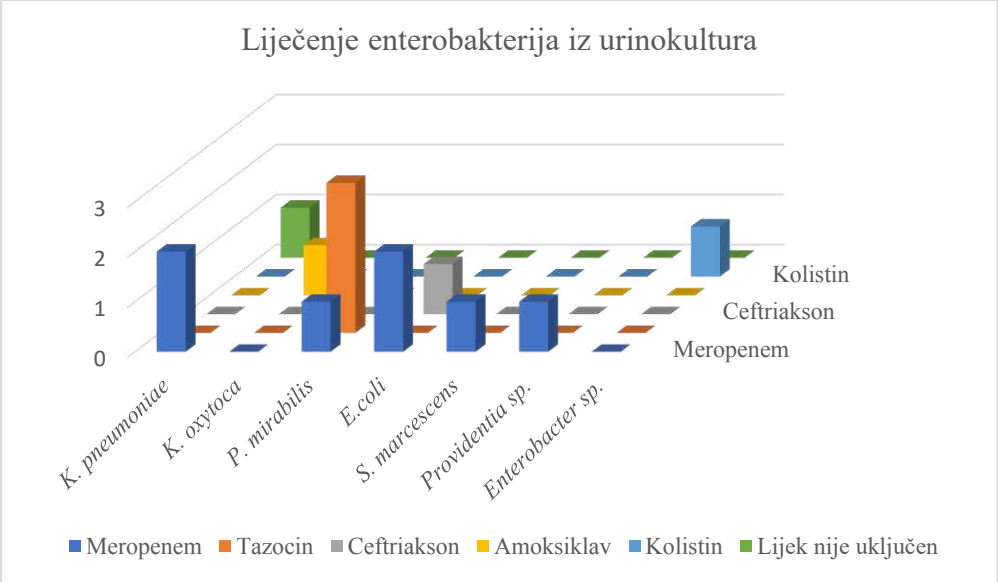
Slika 30. Odgovor bakterije *Acinetobacter baumannii* na liječenje

Od 23 pacijenta s pozitivnim nalazom *Acinetobacter baumannii* u urinu za 5 (26,1%) pacijenta ishod je letalan. U 2 slučaja radi se o polimikrobnoj urinarnoj infekciji nakon koje dolazi do septičkog stanja, a u 2 o momomikrobnoj. Za dvije *Acinetobacter baumannii* infekcije koje su dovele do letalnog ishoda nije bila uključena terapija pa podaci za tu smrt nisu prikazani grafički, a ostali podaci o ishodu vidljivi su na slici 31.



Slika 31. Ishodi liječenja *Acinetobacter baumannii* urinarnih infekcija

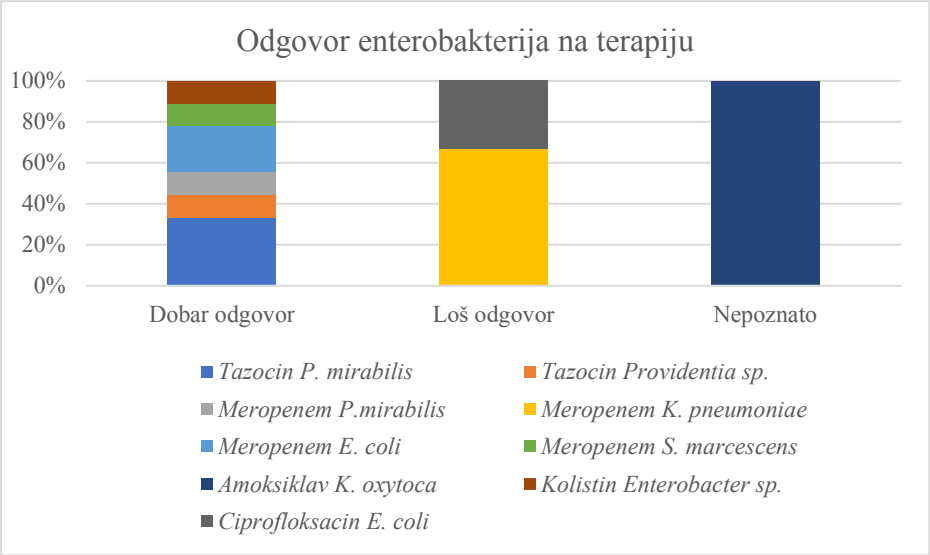
Enterobakterije su izolirane iz urinokultura 14 (13,2%) puta. Među njima najčešći izolat bio je *Proteus mirabilis* koji je izoliran 4 (3,77%) puta. Od toga 3 su izolata bila liječena piperacilin+tazobaktamom (Tazocin), a jedan, ESBL pozitivan, meropenemom. Bakterija *Klebsiella pneumoniae* izolirana je 3 (2,84%) puta. U dva se slučaja liječila meropenemom, a u trećem terapija nije uključena jer je nalaz došao na dan premještaja pacijenta. *Klebsiella oxytoca* izolirana je jednom, a u liječenju se koristio amoksicilin+klavulanska kiselina (Amoksiklav). Svi sojevi bakterija roda *Klebsiella* bili su ESBL pozitivni. *Escherichia coli* izolirana je 3 (2,84%) puta. Od toga su 2 izolata liječena meropenemom (ESBL pozitivni), a jedan ceftriaksonom (ESBL negativan). U slučaju bakterije *Serratia marcescens* (0,94%) također se koristio meropenem, a za *Providentia stuartii* ESBL+ (0,94%) piperacilin+tazobaktam. Nespecifičan izolat *Enterobacter spp.* (0,94%) liječen je kolistinom. Slika 32. sadrži grafički prikaz ovih podataka.



Slika 32. Prikaz lijekova za enterobakterije iz urinokultura

Enterobakterije većinom pokazuju dobar odgovor na liječenje. Infekcije *Proteus mirabilis* za svaki izolat pokazuju pad upalnih parametara na liječenje svim primijenjenim antibioticima (piperacilin+tazobaktam i meropenem). Odgovor na meropenem dobar je u oba s pacijenta s infekcijom *Escherichia coli* te u pacijenta s infekcijom *Serratia marcescens*, dok za infekcije *Klebsiella pneumoniae* u oba slučaja dolazi do porasta upalnih parametara. Loš odgovor vidljiv je i u liječenju *Escherichia coli* infekcije ciprofloksacinom, a za *Klebsiella oxytoca* infekciju liječenu amoksicilin+klavulanskom kiselinom nam nedostaje podataka da

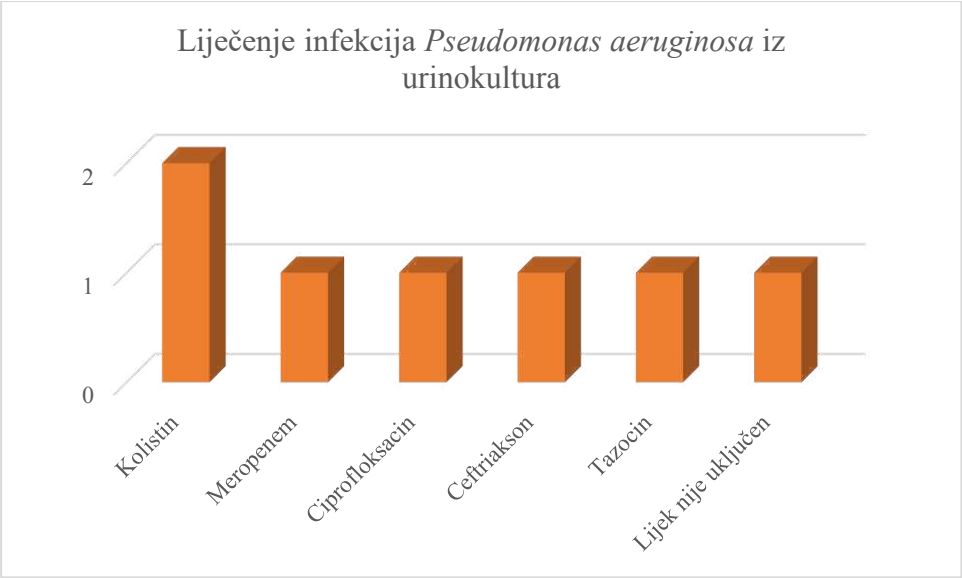
bismo mogli govoriti o ishodu samog liječenja. Piperacilin+tazobaktam se pokazao kao dobra terapija i u slučaju izolata *Providentia spp.*, a kolistin za *Enterobacter spp.*. Grafički prikaz odgovora enterobakterija na liječenje prikazuje slika 33.



Slika 33. Odgovor infekcija enterobakterijama na liječenje

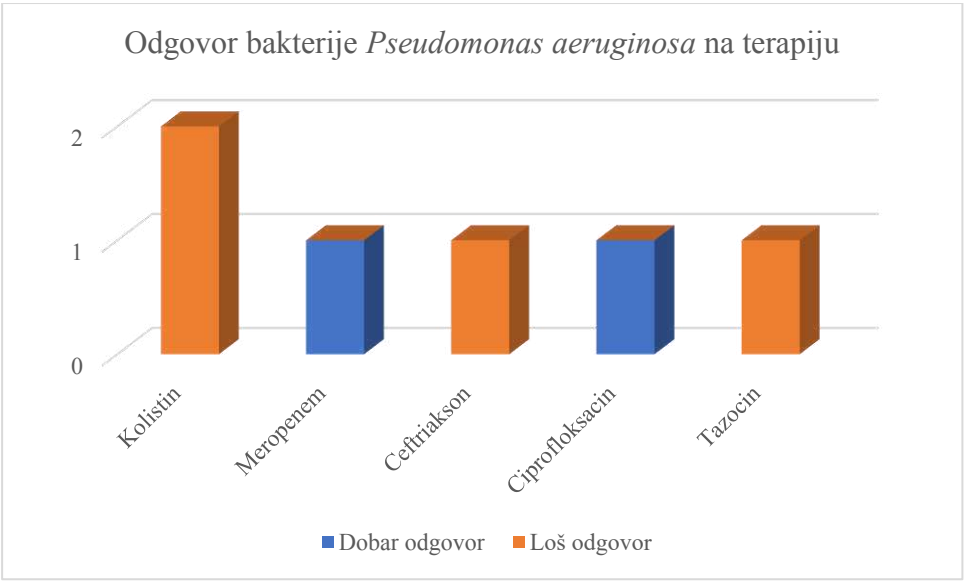
Enterobakterije bile su nađene su u urinokulturama 10 pacijenata. Za 2 (20%) pacijenta ishod je bio letalan. U oba slučaja radilo se o polimikrobnim urinarnim infekcijama, a od enterobakterija odgovorne su bile *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (pod terapijom meropenemom) i *Escherichia coli* (pod terapijom ceftriaksonom).

Pseudomonas aeruginosa u urinokulturama nalazimo 7 (6,60%) puta. Za 2 se izolata koristio kolistin, a meropenem, ceftriakson, ciprofloksacin i tazocin za po jedan. Samo 1 je nalaz došao na dan premještaja pacijenta pa lijek nije uključen. Slika 33. grafički prikazuje ove podatke.



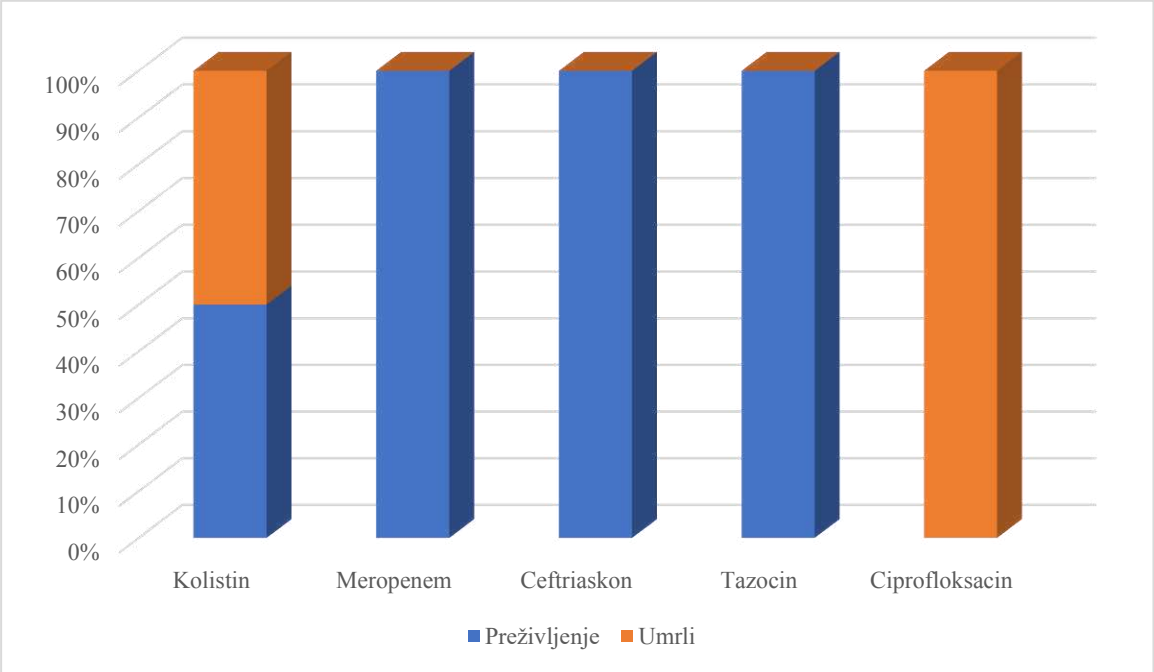
Slika 33. Lijekovi za infekcije *Pseudomonas aeruginosa* iz urinokultura

Pseudomonas aeruginosa infekcije ne pokazuju dobar odogovor na terpaiju ciprofloksacinom i meropenemom. U liječenju kolistinom u oba je slučaja vidljiv početni pad pa porast upalnih parametara pred kraj terapije što nam govori da se razvija neka druga teška infekcija u drugoj kulturi koja nije obuhvaćena ovim istraživanjem. Liječenje piperacilin+tazobaktampokazuje također porast upalnih parametara nakon početnog pada, a u terapiji ciprofloksacinom porast svih parametara vidljiv je od početka terapije što nam govori o razvoju sepse. Slika 34. prikazuje odgovor bakterije *Pseudomonas aeruginosa* na liječenje.



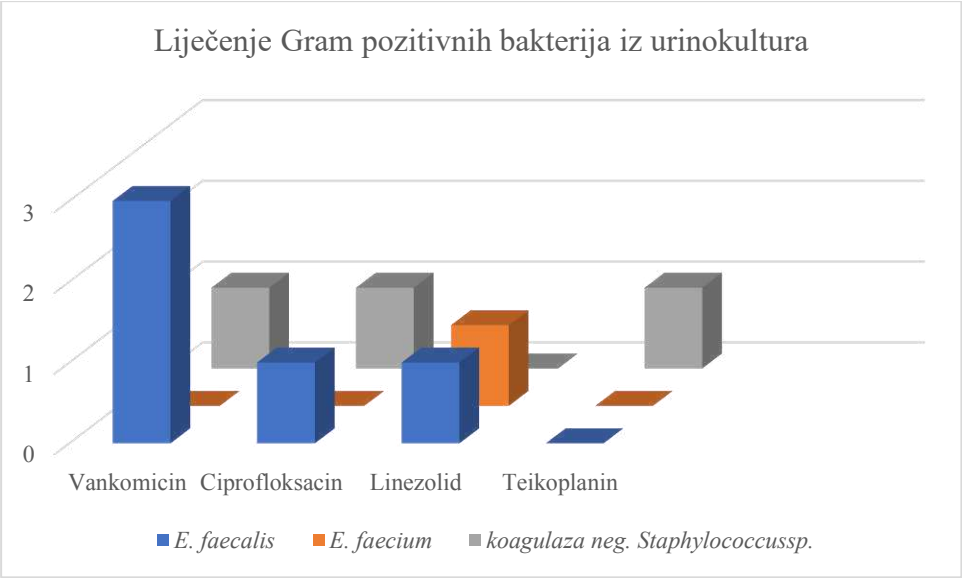
Slika 34. Odgovor bakterije *Pseudomonas aeruginosa* na liječenje

Od 7 pacijenata koji razvijaju *Pseudmonas aeruginosa* urinarne infekcije, 4 (57,1%) pacijenta su umrla. U 3 slučaja bile su to polimikrobne infekcije liječene. Od njih jedna je liječena kolistinom, druga ceftriaksonom, a treća piperacilin+tazobaktamom, a odgovor na terapiju ni jednim od tih antibiotika nije bio dobar već je bio vidljiv porast svih upalnih parmetara. Monomikrobna infekcija sa smrtnim ishodom liječila se meropenemom. Prikaz ishoda liječenja *Pseudomonas aeruginosa* infekcija vidi se na slici 35.



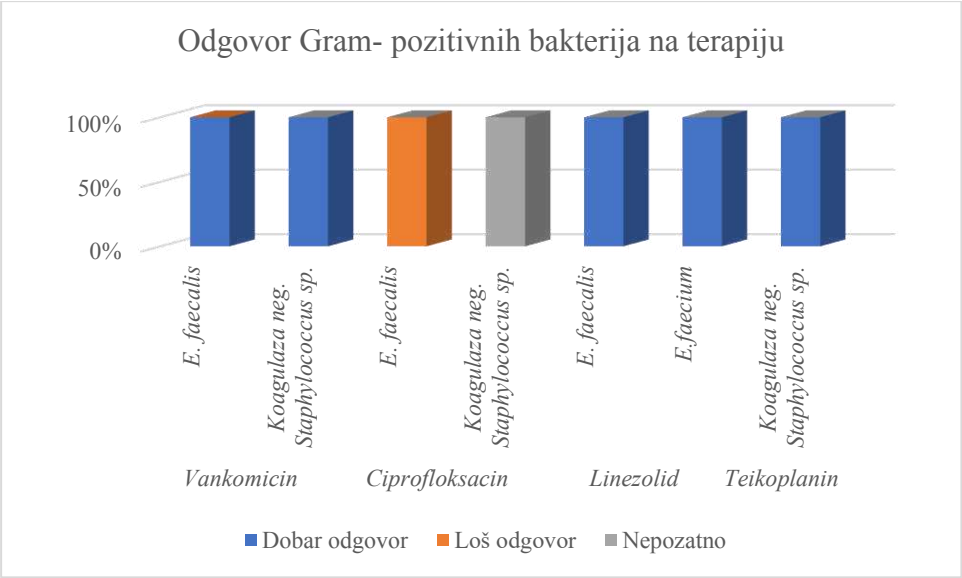
Slika 35. Ishodi liječenja infekcija *Pseudomonas aeruginosa*

Iz urinokultrura izolirano je i nekoliko Gram-pozitivnih baterija. Od toga je 7 (6,60%) izolata pripadalo je rodu *Enterococcus*, od toga 5 izolata *Enterococcus faecalis* i 1 *Enterococcus faecium* te nespecifičan izolat *Enterococcus spp*. Za liječenje *Enterococcus faecalis* 3 puta je uključen vankomicin, a po jednom ciprofloksacin i linezolid, dok je izolat *Enterococcus faecium* liječen linezolidom, a za izolat *Enterococcus spp.* lijek nije uveden zbog smrti pacijenta prije uključenja terapije (nije prikazano grafički). Izolirana su 3 izolata klasificirana su kao koagulaza negativni *Staphylococcuss spp.* (2,84%). U njihom su se liječenju koristili ciprofloksacin, vankomicin i teikoplanin. Grafički prikaz se nalazi na slici 36.



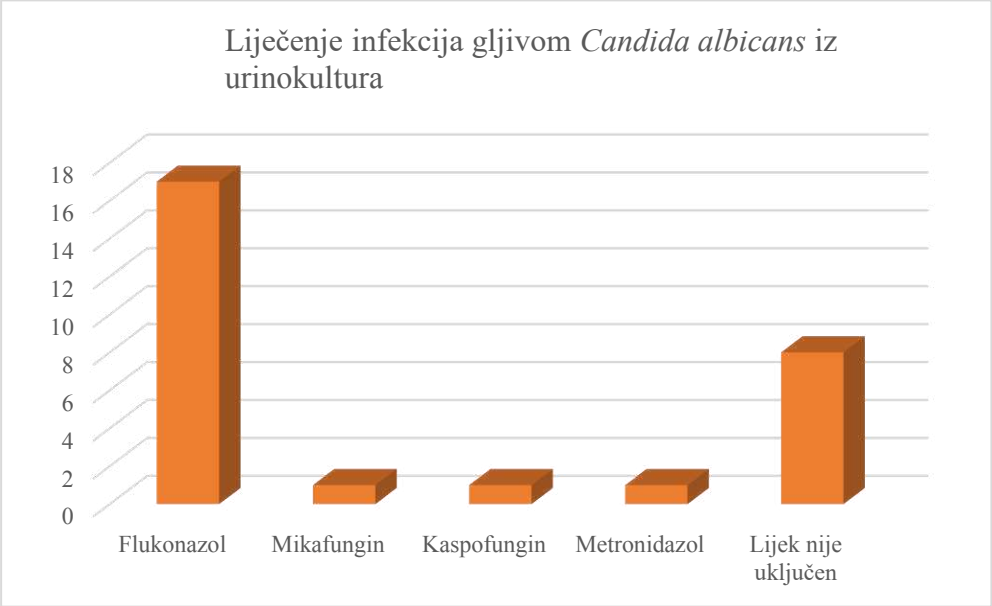
Slika 36. Lijekovi za Gram-pozitivne bakterije iz urinokultura

Dobar odgovor na terapiju infekcije *Enterococcus faecalis* pokazuju u primijeni vankomicina 2 puta te jednom linezolida. Podatke o upalnim parametrima u jednoj infekciji liječenoj vankomicinom nemamo pa ne možemo govoriti o ishodu liječenja, a loš odgovor pokazuje infekcija liječena ciprofloksacinom jer upalni parametri ne pokazuju pad nego perzistiraju na visokim vrijednostima cijelo trajanje terapije. Infekcija *Enterococcus faecium* pokazuje dobar odgovor na liječenje linezolidom. Koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* infekcije pokazuju pad upalnih parametara na liječenje teikoplaninom i vankomicinom, dok za primjenjeni ciprofloksacin nemamo dovoljno podataka za zaključak o ishodu infekcije. Slika 37. prikazuje odgovor infekcija Gram-pozitivnih bakterija na liječenje. Od 10 pacijenata koji su u svojoj kulturi urina imali neku Gram-pozitivnu bakteriju nijedan nije umro i preživljenje je 100%.



Slika 37. Odgovor infekcija Gram-pozitivnim bakterijama na terapiju

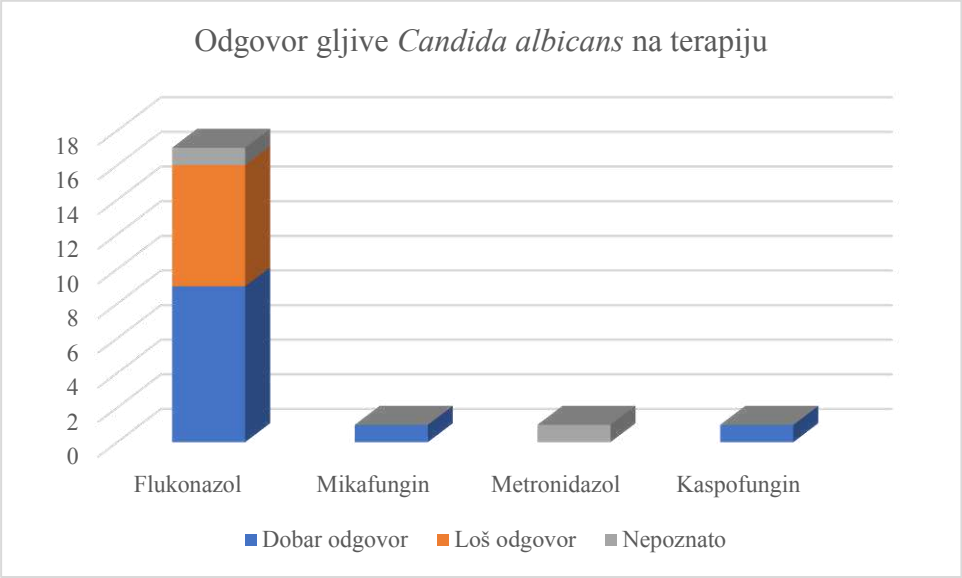
Među izolatima iz urinokultura gljiva *Candida albicans* bila je najčešće izoliran patogen. Pojavljuje se učak 28 (26,42%) kultura. U terapiji su korišteni flukonazol za 17 nalaza, mikafungin, kaspofungin i metronidazol po jednom, a 8 puta terapija nije uključena zbog smrti ili premještaja pacijenta na drugi odjel. Slika 38. prikazuje ove podatke grafički.



Slika 38. Prikaz lijekova za gljivu *Candida albicans* iz urinokultura

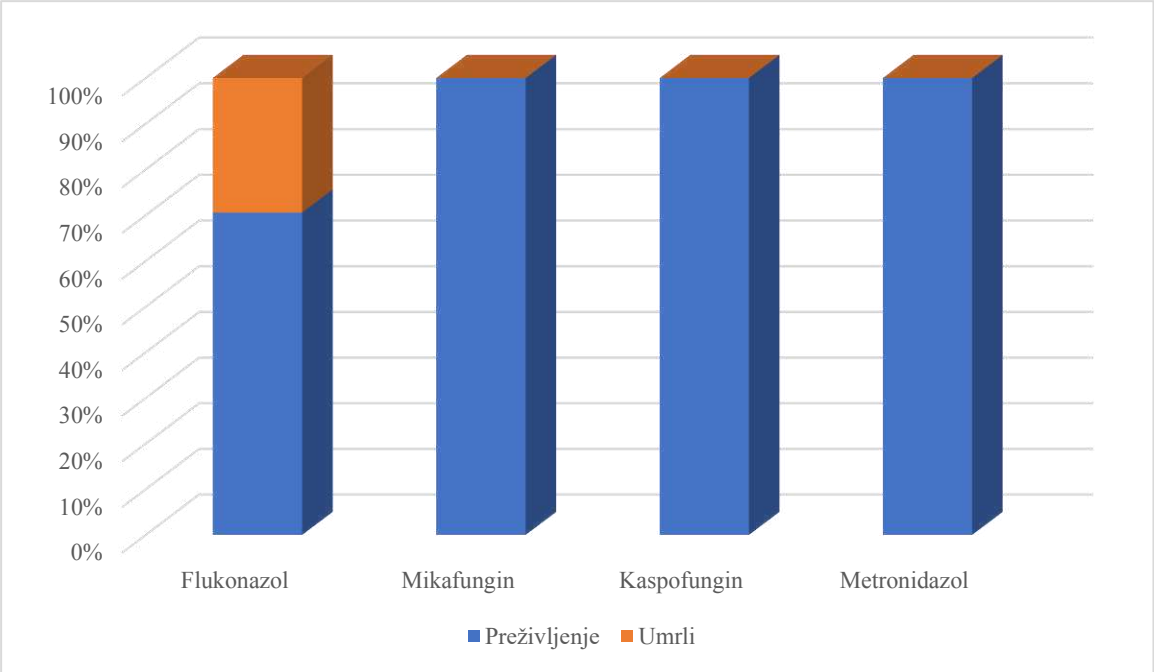
Dobar odgovor na antimikotsku terapiju flukonazolom infekcija *Candida albicans* pokazuje u 9 slučajeva. Kod svih je vidljiv kontinuirani pad upalnih parametara, ali za 2 izolata parametri ostaju visoki pa je potrebno daljne praćenje kako bi se moglo govoriti o izlječenju. Loš odgovor na terapiju praćen porastom upalnih parametara i sepsom ili perzistencijom

parametara na visokim razinama vidimo u 7 slučajeva liječenih flukonazolom. Nepoznat odgovor na terapiju flukonazolom zbog manjka podataka o kretanju upalnih parametara vidljiv je samo jednom. Terapije mikafunginom i kaspofunginom također pokazuje pad upalnih parametara, a liječenje metronidazlom ostaje nepoznato zbog manjka laboratorijskih nalaza i kratkog trajanja liječenja na JIL-u prije premještaja. Na slici 39. vidljiv je prikaz odgovora infekcija *Candida albicans* na primijenjeno liječenje.



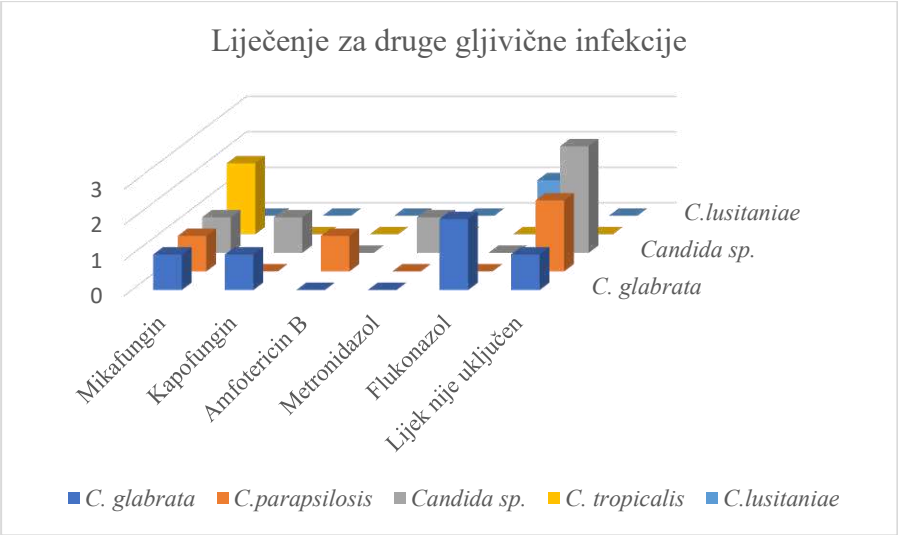
Slika 39. Prikaz odgovora gljive *Candida albicans* na liječenje

Candida albicans pojavila se u urinokulturi 27 pacijenata, a njih 7 (25,9%) je umrlo. U 4 pacijenta koji su primali terapiju razvijene infekcije bile su monomikrobne, a kod jednog se radilo o polimikrobnoj infekciji. Sve su liječene flukonazolom. Za 2 pacijenta koja su imala pozitivan nalaz na *Candida albicans* ishod je bio letala, ali smrz je nastupila prije dolaska nalaza pa ih nećemo ovdje prikazati grafički. Slika 40. Prikazuje ishod liječenja *Candida albicans* urinarnih infekcija.



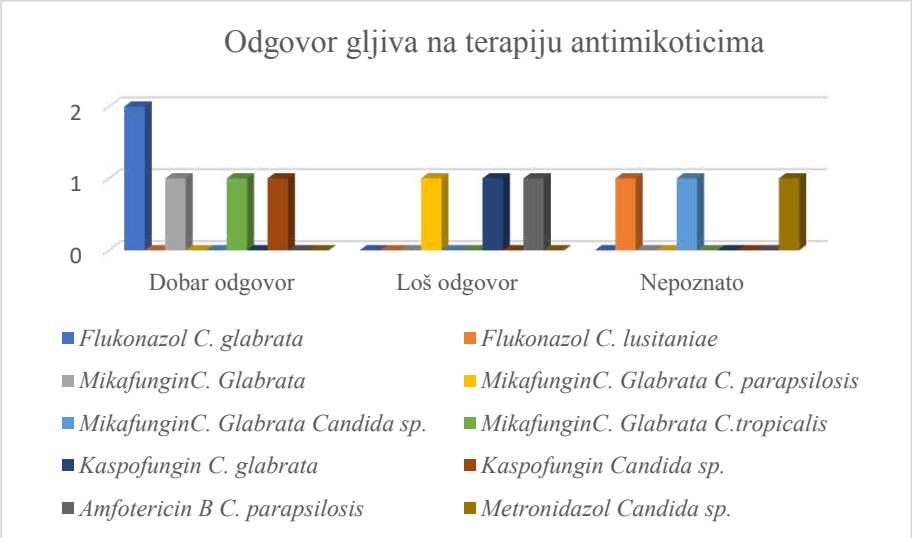
Slika 40. Ishodi liječenja za infekcije *Candida albicans*

U urinokulturama osim gljive *Candida albicans* nađene su i druge. *Candida glabrta* izolirana je 5 (4,72%) puta. U 2 slučaja uključen je flukonazol, po jednom mikafungin i kaspofungin, a jednom nalaz dolazi nakon smrti pacijenta. *Candida parapsilosis* bila je pozitivan nalaz u 4 (3,77%) slučaja. Po jednom su u terapiju uključeni mikafungin i amfotericin B, a dvaput lijek nije uključen zbog smrti odnosno premještaja pacijenta na drugi odjel. *Candida spp.*, nespecifičan izolat, u urinokulturama pojavio se 6 (5,67%) puta. U terapiji jsu po jednom ordinirani metronidazol, mikafungin i kaspofungin, a 3 puta lijek nije uključen zbog smrti pacijenta ili premještaja na drugi odjel. *Candida tropicalis* izolirana je 2 (1,87%) puta te je jednom liječena mikafunginom, a drugi put nalaz dolazi nakon premještaja dok je *Candida lusitanie* (0,94%) izolirana jednom, a u terapiju je uključen flukonazol. Slika 41. prikazuje ove podatke grafički.



Slika 41. Lijekovi za druge gljive u urinokultuama

Dobar odgovor *Candida glabrata* pokazuje na liječenje flukonazolom i mikafunginom, Loš odgovor i porast upalnih parametara nakon početnog pada vidljiv je na primjenu kaspofungina. Mikafungin i Amfotericin B, kojima su tretirane infekcije gljivom *Candida parapsilos*, nisu doveli do izlječenja jer dolazi porasta upalnih parametara i razvoja sepse u nekoj drugoj kulturi u organizmu. Infekcije nespecifičnim izolatom *Candida spp.* pokazuju dobar odgovor na terapiju kaspofunginom, kod liječenja metronidazolom i mikafunginom ne možemo govoriti o ishodu jer nam nedostaje podataka. Nedovoljno podataka o tijeku upale nalazimo i za infekciju *Candida lusitanie* tretiranu flukonazolom. Liječenje infekcije *Candida tropicalis* mikafunginom daje dobar odgovor na terapiju jer je vidljiv pad upalnih parametara na vrijendosti bliske referentnima. Slika 42. prikazuje podatke grafički.



Slika 42. Odgovor gljivičnih infekcija urina na antimikotsku terapiju

16 je pacijenata imalo je izolat gljive koja nije *Candida albicans* u urinokulturi. Od toga njih je 6 (37,5%) razvilo teške infekcije praćene sepsom i umrlo. Polimikrobne su bile 4 infekcije, a od gljiva koje su činile jedan od mikroorganizama tih infekcija bile su *Candida parapsilosis* u 3 polimikrobne infekcije i *Candida glabrata* u jednoj. Nespecifičan izolat *Candida spp.* nalazi se u 2 monomikrobne infekcije.

5. RASPRAVA

U sklopu ovog rada pregledane su 323 povijesti bolesti pacijenata koji su u 2017. godini liječeni na općem JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Ukupno je bilo 85 pacijenata i 195 pozitivnih izolata, od toga 89 aspirata traheje (45,6%) i 106 urinokultura (54,4%) U daljnjem tijeku rasprave usporedit ćemo rezultate s drugim svjetskim i europskim studijama.

U aspiratima traheje Gram-pozitivne bakterije zastupljene su 11,24%. Među njima najčešći je izolat Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) i čini 8,99% svih izolata iz aspirata. Ostali Gram-pozitivni uzročnici čine manje od 3% svih izolata. Gram-negativne bakterije zastupljene su 80,90%, a najčešći od njih je *Acinetobacter baumannii* koji čini 42,69% svih izolata u aspiratima traheje. Po velikoj zastupljenosti značajni su još *Pseudomonas aeruginosa* (10,11%) te *Klebsiella pneumoniae* (8,99%). Gljive, među kojima je jedini izolat bila *Candida albicans,* činile su 7,87%.

Meddel i suradnici istraživali su epidemiologiju pneumonija povezanih s mehaničkom ventilacijom u JIL-u kliničko-kirurške sveučilišne bolnice Hermanos Ameijeiras 2011. godine. Među uzročnicima prevladavali su Gram-negativne bakterije (91,4%), a Gram-pozitivne činile su manji dio izoliranih mikroorganizama iz aspirata traheje (8,6%). Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) bio je najčešća izolirana Gram-pozitivna bakterija čineći 14,3%, a potom koagulaza negativni *Staphylococcus aureus* s udjelom 6,5% među svim izolatima. Od Gram-negativnih bakterija prednjači *Acinetocacter baumannii* (68,8%), a slijede *Pseudomonas aeruginosa* (44,2%) i *Serratia marcescens* (19,5%) (41). Također, Scholte i suradnici prikazuju epidemiologiju mikroorganizama iz aspirata traheje u JIL-u dvije nizozemske bolnice 2007. i 2012. godine. Gram-pozitivne bakterije prevladavaju i tamo čineći 85% svih izolata, dok su Gram-pozitivne bakterije zastupljene u 15%. Od Gram-pozitivnih bakterija najveći udio čini *Staphylococcus aureus* (13%, od toga MRSA 1%), a slijedi *Streptococcus pyogenes* (2%). Među Gram-negativnim bakterijama najčešće su enterobakterije (44%): najviše je bakterije *Escherichia coli* (12%), a slijedi *Klebsiella spp*. (10%). Nefermentori čine 38% od čega je *Pseudomonas aeruginosa* zastupljen u 27%. Od drugih nefermentora *Stenotrophomonas maltophillia* čini 5%, a *Acinetobacter spp*. 4% svih izolata (42).

Infekcije uzrokovane gljivama su u zadnjih nekoliko desetljeća postale velik i važan uzrok pobola i smrtnosti u teških bolesnika. Sepse uzrokovane gljivama utrostručile su se u Sjedinjenim Američkim državama. Ovi patogeni napadaju kada je narušen imunološki sustav

bolesnika, što je česta situacija u jedinicama intenzivnog liječenja, a njima pogoduju postavljeni kateteri, terapija antibioticima širokog spektra, bubrežno zatajenje i kirurška trauma, odnosno mnogi čimbenici karakteristični za pacijente u intenzivnom liječenju (43). Izolati *Candida spp.* viđaju se u 25% pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, ali kandidom-uzrokovana pneumonija viđa se izrazito rijetko (44). Giunta i suradnici istraživali su pneumoniju poveznu s mehaničkom ventilacijom (VAP) u prospektivnoj studiji između siječnja 2007. i travnja 2011. godine. U uzorku od 270 pacijenata, gljive roda *Aspergillus spp.* uzrokovale su pneumonije u samo 3% slučajeva. Među Gram-pozitivnim bakterijama najčešći uzročnik bio je meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) (19%), a među Gram-negativnima enterobakterije *Klebsiella spp.* (6%) i nefermentor *Pseudomonas aeruginosa* (32%) (45).

Multirezistentni *Acinetobacter baumanni* danas postaje veliki problem u jedinicama intenzivnog liječenja upravo zbog otpornosti na mnoge antibiotike. U našem JIL-u, međutim, nije zabilježena rezistencija na kolistin. On se koristio u terapiji za 30 izolata iz aspirata traheje, srednja vrijednost trajanja terapije bilo je 15,38 dana, a medijan 16,5 dana. Drugi lijek koji se koristio bio je Unasyn (amoksicilin+ sulbaktam) za 5 izolata i to prosječno 6,9 dana s medijanom liječenja 6,8 dana. Ishod je bio letalan za 5 (20%) od ukupno 25 pacijenata koji su liječeni protiv ove infekcije.

Sirijatuphat i Thamlikitkul u svom radu o karbapenem-rezistentnoj bakteriji *Acinetobacter baumanni* u Siriraj bolnici u Bangkoku uspoređivali su ishode u dvije grupe pacijenata. Prva je liječena monoterapijom kolistinom, a druga kombinacijom kolistina i fosfomicina. Nije bilo statistički značajne razlike među dvadesetosmodnevnom smrtnosti u tih pacijenata. Međutim, postojale su razlike u mikrobiološkoj eradikaciji uzročnika. U prva 72 sata od početka liječenja u skupini koja je primala politerapiju *Acinetobacter baumannii* je eradiciran u 90,7% nalaza prema 58,1% eradikacije u skupini koja je primala monoterapiju. Do kraja trajanja liječenja mikrobiološka je eradikacija u skupini s politerpijom bila 100%, a u liječenih samo kolistinom 81,2% (46). Kwon i suradnici istraživali su ishode liječenja *Acinetobacter baumanni* infekcija intravenskom terapijom kolistinom. Ukupuna 30-dnevna smrtnost bila je 33%, a veće preživljenje povezano je s višim dozama lijeka i duljim trajanjem liječenja (47).

Enterobakterije u aspiratima traheje pojavile su se u 12 pacijenata, a ukupno je bilo 22 izolata (24,72%). Troje pacijenta (25%) je umrlo od polimikrobnih pneumonija, a njihovi uzročnici među enterobakterijama bili su *Klebsiella pneumoniae ESBL+*, *Proteus mirabilis*

(liječeni meropenemom) i *Klebsiella oxytoca* (bez lijeka u terapiji). U terapiji su najčešći bili karbapenemi (40,1%).

Velika multicentrična studija o enterobakterijama koje luče beta-laktamaze proširenog spektra provedena je u razdoblju od studenog 1996. do prosinca 2013. i proučavala je kolonizacije i infekcije ovim uzočnicima, njihov utjecaj na ishode liječenja i korištenje karbapenema. Uzorak su činili pacijenti u JIL-u (minimalno 50 pacijenata godišnje je uključeno u istraživanje) čije je intenzivno liječenje trajalo najmanje 24 sata. Među pacijetima bilo je 594 nosioca enterobakterija koje luče beta-laktamaze proširenog spektra. Od toga je 16,4% njih razvilo infekciju među kojima su bile 43 pneumonije (36,5%). Također, pokazali su da su ove infekcije često pretkazatelji fatalnog ishoda u kritičnih bolesnika, a povezane su i s duljim trajanjem liječenja u JIL-u. Od lijekova najčešće su se koristili karbapenemi (63,9%), amoksicilin+ klavulanska kiselina (12,5%) i fluorokinoloni (11%) (48).

Među 9 pacijenata s *Pseudomonas aerigunosa* infekcijom, 8 ih je primalo terapiju, a za jednoga nalaz dolazi nakon premještaja na drugi odjel. Ukupno je bilo 9 izolata (10,11%). Jedan (11,1%) je pacijent imao loš odgovor na terapiju kolistinom i umro je, dok su ostali pacijenti preživjeli. U liječenju su korišteni kolistin, ciprofloksacin, cefepim i ceftazidim.

Retrospektivna studija u Medicinskom centru Katoličkog sveučilišta Sacred Heart u Rimu istraživala je ishode i liječenje *Pseudomonas aeruginosa* pneumonije kroz 3 godine. U tom periodu 110 pacijenata razvilo je ovu pneumoniju: od toga 29 (26,4%) je primljeno na JIL pod slikom pneumonije, a 71 (73,6%) je razvilo bolničku pneumoniju. Među njima 65 je pacijenata primalo monoterapiju (piperacilin+tazobaktam, meropenem, ceftazidim, cefepim, ciprofloksacin, gentamicin, amikacin, kolistin), a 45 dvojnu terapiju (drugi lijek su najčešće bili amikacin, ciprofloksacin i kolistin). Međutim, 56 (50,9%) pacijenata imalo je pogrešnu inicijalnu terapiju. Smrtnost je u toj grupi bila veća nego u pravilno tretiranih pacijenata. (64,2% prema 24,7%). Osim toga veća smrtnost primijećena je u skupini u kojoj je uzročnik bio multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa* (59,5% prema 35,2%) (49).

Samo 6 pacijentata imalo je pozitivan izolat meticilin-osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) u aspiratu traheje. Ukupno je bilo 8 (8,99%) izolata, a ova bakterija je najčešći Gram-pozitivni uzročnik među izolatima. Preživljenje je bilo 100% bez obzira na same odgovore na terapiju. U terapiji su se koristili vankomicin, ciprofloksacin i ceftriakson.

Razvoj *Staphylococcus aureus* pneumonije u ventiliranih pacijenata često je povezan s kolonizacijom nosa ovim patogenom. Jedna je brazilska studija usporedila upravo ovu

povezanost. Od 1037 pacijenata primljenih na JIL između rujna 2008. i kolovoza 2010. 475 (45,8%) pacijenata mehanički je ventilirano. Od toga je 168 pacijenata (35,4%) razvilo pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, a u 21 pacijenta uzročnik je bio *Staphylococcus aureus,* češće MSSA nego MRSA. Kolonizacija nosa MSSA-om u toj je bolnici bila 68,5% za pacijente na mehaničkoj ventilaciji i na taj najčin predstavlja velik rizik za razvoj pneumonije koja je jedan od najčešćih uzroka pobola i smrtnosti u JIL-u (50).

Od uzročnika urinarnih infekcija u JIL-u nalazimo 9,43% Gram-pozitivnih bakterija, 47,17% Gram-negativnih bakterija te 43,40% gljiva. Među Gram-pozitivnima bakterije roda *Enterococcus spp.* prisutne su u 6,60%, a u 2,84% nalazimo koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* Nefermentor *Acinetobacter baumannii* i u ovoj je skupini najzastupljenija Gram-negativna bakterija (27,36%). Slijede ga *Pseudomonas aeruginosa* (6,60%) te enterobakterije (5,68%).

U JIL-u se često spominju infekcije mokraćnih puteva povezane s kateterizacijom CAUTI (engl. *Catheter-associated urinary tract infection*- CAUTI). Spadaju među najčešće bolničke infekcije jer čine 40% svih infekcija u zdravstvenim ustanovama. Chenoweth i suradnici u svojoj studiji prikazuju podatke iz National Healthcare Safety o infekcijama mokraćnih puteva povezanih s kateterizacijom. Enterobakterije, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*, njačešći su uzročnici CAUTI općenito, ali u JIL-u je situacija nešto drukčija. *Candida spp.* (18%), *Enterococcus spp.* (10%) i *Pseudomoas aeruginosa* (9%) drže prva tri mjesta po učestalosti. U doba prikupljanih podataka (2009.- 2010.) izolati bakterije *Escherichia coli* pokazivali su rezistenciju od 29,1 do 33,5% na fluorokinolone, a već se tada spominjala alarmantna rezistencija u 12,5% *Klebsiella spp.* na karbapeneme (51). Aubron i suradnici prikazali u svojoj studiji su incidenciju i epidemiologiju bakteriurije i kandidurije u kritično bolesnih. Istraživanje je provedeno u JIL-u bolnice Austin u Melbourneu kroz 6 godina. Enterobakterije činile su 24% svih izolata a od njih je najviše bilo izolata *Escherichia coli* (13%).Od ostalih Gram-negativnih bakterija treba istaknuti 3% *Klebsiella pneumoniae* i 5% *Pseudomonas aeruginosa*. Gram-pozitivne bakterije *Enterococcus spp.* činile su 12% svih izlata iz urinokultura. Najviše izolta činile su gljive, čak 55% *Candida spp.* od čega je *Candida albicans* činila 36% (52).

Osim što je ispred drugih bakterija u aspiratima traheje, *Acinetobacter baumanni* izoliran je iz najviše urinokultura i čini 27,36% svih izolata. Nijedan *Acinetobacter baumannii* nije pokazao rezistenciju na kolistin dok je većina pokazivala rezistenciju na karbapeneme. U

liječenju ovih urinarnih infekcija osim kolistina koristio se i ampicilin+sulbaktam, ali i kotrimoksazol. Smrtnost je bila posljedica septičkog procesa, a letalan ishod dogodio se u 5,26% slučajeva.

Jedna turska studija odlučila je prikazati incidenciju *Acinetobacter baumannii* infekcije u JIL-u među pacijentima hematološkim malignomima bolesnicia. Od ukupno 171 takvog pacijenta, 32% pacijenata razvilo je 49 epizoda bolničke infekcije. Najčešća infekcija je bila pneumonija u 61% pacijenata. Od uzročnika najzastupljeniji je bio *Acinetobacter baumannii*, a slijedili su ga *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* i MRSA. 27% pacijenata razvilo je 39 epizoda *Acinetobacter baumannii* infekcije. Od prijema u JIL do razvoja infekcije medijan je bio 6 dana. Najčešća prezentacija bila je pneumonija, slijedila je bakterijemija, zatim infekcije vezane s centralim venskim kateterom, a samo u 4% pacijenata klinička je prezentacija bila urinarna infekcija. Od 128 pacijenata s hematološkm malignomima, 89 ih je umrlo od čega 81 u JIL-u. Stopa smrtnosti nije se značajno razlikovala te je bila 83% i u JIL-u i u bolnici općenito. Međutim, pokazana je značajno veća smrtnost kod pacijenata koji su imali *Acinetobacter baumannii* infekciju (83%) nego u onih što nisu bili zaraženi (56%) (53).

U urinarnim infekcijama zastupljenost enterobakterija kao uzročnika je manja nego očekivano. One čine 13,21% svih izolata. Među njima nalazimo velik broj ESBL+ sojeva (71,43% enterobakterija luči beta-laktamaze proširenog spektra). Oni su liječeni meropenemom (osim *Providentia stuartii* ESBL+ koja je liječena piperacilin+tazobaktamom). Od drugih lijekova koristili su se još amoksicilin+klavulanska kiselina, ceftriakosn i kolistin. Među njima 2 (20)% su pacijenta umrla pod slikom sepse uzrokovane enterobakterijama, a oba uzročnika bila su ESBL pozitivan soj.

Asakura i suradnici pokušali su pokazati učinkovitost empirijske terapije ne-karbapenemskim antibioticima za enterobakterije koje luče beta-laktamaze proširenog spektra u urinarnim infekcijama. Međutim nije bilo značajne razlike između dvotjedne smrtnosti, smrtnosti povezane s infekcijom, trajanju liječenja i kliničkog ozdravljenja kod empirijske terapije neosjetljivim ne-karbapenemskim antibioticima i empirijski osjetljive terapije. Zaključeno je da bi se u empirijskoj terapiji urinarnih infekcija ovih uzročnika trebali koristiti ne-karbapenemski antibiotici kako bi se prevenirala rezistencija na karbapeneme. Također, karbapenemi bi se trebali koristiti samo za ozbiljne, ne-urinarne infekcije enterobakterijama koje luče beta-laktamaze proširenog spektra (54).

Infekcije se mokraćnih puteva koje uzrokuju gljive roda *Candida spp.* nisu rijetkost, međutim stanje se može komplicirati kandidemijom. Smrtnost među pacijentima s invazivnom kandidijazom ili kandidemijom kreće se 40 do 60 % ovisno o podležećoj bolesti. Nema ni statistički značajnih razlika u smrtnosti kod kandidemije (47,7%) te kandidijaze sa (48,7%) ili bez (41,2%) kandidemije. Kad se kandidemiji doda septički šok smrtnost prelazi 60% (53).

U splitskom općem JIL-u u urinokulturama prednjače infekcije uzrokovane gljivama. Iz urinokultura izolirane su u 43,40% slučajeva. U 7 (25,9%) naših pacijenata urinarna se infekcija *Candida albicans* komplicirana razvojem sepse što se vidi iz lošeg odgovora na antifungalnu terapiju i porasta vrijednosti svih upalnih parametara što u konačnici dovodi do smrti pacijenta. Slično, u 6 (37,5%) infekcija uzrokovanih drugim vrstama gljiva *Candida spp.* dolazi do prodora gljive u krv i razvoja kandidemije i fungalne sepse i smrti pacijenata.. Lijekovi korišteni protiv infekcija gljivama pokazuju dobar odgovor u većini slučajeva. Najviše se koristi flukonazol, posebno za infekcije *Candida albicans*. Za ostale se gljive roda *Candida* često koristi mikafungin, dok se ostali antimikotici koriste rjeđe.

Podaci o smrtnosti promatrani su isključivo *per se.* U ovom istraživanju nisu uzeti u obzir izolati iz hemokultura. Iz tog razloga usporedba smrtnosti za ove dvije skupine pokazuje drukčiju sliku od one realne. Radi se o slučajnom nalazu koji je posljedica zanemarivanja analize hemokultura. Ovo je važno znati pri razmatranju dobivenih rezultata.

6. ZAKLJUČCI

Prikupljanjem i obradom podataka izvedeni su sljedeći zaključci:

1. Poput očekivanog Gram-negativne bakterije zastupljenije su u aspiratima traheje od Gram-pozitivnih bakterija. Gram-negativnih uzročnika je bilo 80,90%, prema 13,24% Gram-pozitivnih. Najčešći izolat bio je *Acintobacter baumannii* (42,69%), a slijedi ga *Pseudomonas aeruginosa* (10,11%). Usprkos sve većem porastu antibiotske rezistencije, u JIL-u KBC-a Split nije bilo rezistencije bakterije *Acinetobacter baumannii* na kolistin. Dobar odgovor na kolistin pokazao je i *Pseudomonas aeruginosa*. Enterobakterije izolirane su iz aspirata u 27,71% slučajeva. Većinom pokazuju dobar odgovor na liječenje meropenemom, piperacilin+tazobaktamom i ciprofloksacinom.
2. Također, i među urinokulturama Gram-negativne bakterije bile zastupljenije nego Gram-pozitivne. Gram-pozitivne činile su 9,43%, a Gram-negativne 47,17% svih izolata iz urinokultura. I među ovim je kulturama *Acinetobacter baumannii* bio daleko ispred svih drugih bakterija čini 27,36% svih drugih izolata. Nije pronađen izolat s rezistencijom na kolistin. *Pseudomons aeruginosa* se pojavljuje 6,60% među ovim kulturama, a enterobaketerije čine 13,2 % svih izolata. Iz stavki 1. i 2. možemo zaključiti da pratimo svjetski trend strukture izolaza na JIL-u što znači da možemo očekivati sve veću pojavnost Gram-negativnih sepsi i porast antibiotske rezistencije u bližoj budućnosti.
3. U urinokulturama 43,4 % svih izolata čine gljive. Među njima je najzastupljeniji izolat *Candida albicans* i čini 26,42% svih izolata. Smrtnost je u ovim infekcijama visoka: za *Candida albicans* infekciju iznosi 25,9%, (među tim izolatima) a za *non-albicans Candida spp.* 37,5% (među tim izolatima).
4. Stopa smrtnosti viša je među pacijentima s pozitivnim urinokulturama nego kod pacijenata s pozitivnim aspiratima traheje. Umrlih pacijenata u skupini s pneumonijom bilo je 25,5%, a u skupini s infekcijama urinarnog trakta 27,7%. Međutim, ovaj se podatak treba uzeti isključivo *per se*. U ovom se istraživanju nisu uzimali u obzir nalazi hemokultura. Iz tog razloga podaci u usporedbi smrtnosti za ove dvije skupine pokazuju drukčiju sliku od one realne. Pojava infekcije u hemokulturi može dovesti do razvoja sepse, septičkog šoka i posljedične smrti, a isti uzročnik može se pojaviti u krvi i u urinu. Također pneumonije u JIL-u su povezane sa značajanim pobolom, smrtnosti i troškovima. Jasno je da ovi podaci ne prikauju pravu sliku već se radi o slučajnom

nalazu koji je posljedica zanemarivanja analize hemokultura. Važno je znati ovu činjenicu pri razmatranju dobivenih rezultata.

5. Ciljana se terapija primjenjivala prema nalazu antibiograma najčešće odmah po dolasku nalaza, najkasnije do 24 sata poslije. Ranija primjena pravog antibiotika i u pravoj dozi povezuje se sa skraćenjem liječenja i boljim terapijskim odgovorom.
6. Kontinuirani pad upalinih parametara i približavanje referentnim vrijednostima smatrali smo dobrim odgovorom na terapiju. Nedostatak je što bismo o izlječenju mogli govoriti tek 30.dana od primitka pacijenta na JIL. No, zbog premještaja pacijenata na druge odjele i kompleksnosti skupljanja podataka pratimo pacijenta do zadnjeg dana terapije. U respiratornim infekcijama dobar odgovor na terapiju postiže se u 67,9%, a u urinarnim infekcijama 45,7%. Ove podatke trebamo promatrati same za sebe bez ikakvog drugog konteksta jer nismo uzimali u obzir nalaze hemokultura. Zato dobivamo rezultate koji ne prikazuju pravo stanje stvari već posve obratnu situaciju.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Perić M. Jedinica intenzivnoga liječenja. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 1111-31.

2. Kelly FE, Fong K, Hirsch N, Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. Clin Med (Lond). 2014;14:376-9.

3. Pneumatikos I, Kouliatsis G. The exciting adventure of intensive care medicine: Where did we begin, where are we now, where are we heading? Pneumon. 2016;29:211-5.

4. Klinički bolnički centar Split [Internet]. Split: Klinički bolnički centar Split;c2018 [pristupljeno 03.07.2018.]. Dostupno na: http://www.kbsplit.hr/Klinika_za_anesteziologiju_reanimatologiju_i_intenzivno_lijecenje/O_nama.

5. Rauché zdrvstveni časopis [Internet]. Mostar: Rauché zdrvstveni časopis;c2018 [pristupljeno 03.07.2018.]. Dostupno na: http://www.rauche.net/izdanja/broj-4-dodatak-izdanja/intrahospitalne-infekcije/.

6. Dereli N, Ozayar E, S Degerli S, Sahin S, Koç F. Three-Year Evaluation of Nosocomial Infection Rates of the ICU. Braz J Anesthesiol. 2013;63:73-8.

7. Zaragoza R, Ramírez P, Jesús López-Pueyo M. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32:320–7.

8. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ. Epidemiology of Infections Acquired in Intensive Care Units. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:115-38.

9. Yezli S, Barbut F, Otter JA. Surface Contamination in Operating Rooms: A Risk for Transmission of Pathogens? Surcical Infections (Larchmt). 2014;15:694-9.

10. Munoz-Price LS, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Arheart KL, Fajardo-Aquino Y, Rosalsky M i sur. Decreasing operating room environmental pathogen contamination through improved cleaning practice. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:897–904.

11. Hambraeus A, Bengtsson S, Laurell G. Bacterial contamination in a modern operating suite 3: Importance of floor contamination as a source of airborne bacteria. J Hyg (Lond) 1978;80:169–74.

12. Munoz-Price LS, Lubarsky DA, Arheart KL, Prado G, Cleary T, Fajardo-Aquino Y i sur. Interactions between anesthesiologists and the environment while providing anesthesia care in the operating room. Am J Infect Control 2013;41:922–4.

13. Duhaime AC, Bonner K, McGowan KL, Schut L, Sutton LN, Plotkin S. Distribution of bacteria in the operating room environment and its relation to ventricular shunt infections: A prospective study. Childs Nerv Syst 1991;7:211–4.

14. Heinemann S, Symoens F, Gordts B, Jannes H, Nolard N. Environmental investigations and molecular typing of Aspergillus flavus during an outbreak of postoperative infections. J Hosp Infect 2004;57:149–55.

15. Gandra S, Ellison RT. Modern Trends in Infection Control Practices in Intensive Care Units. J Intensive Care Med. 2014;29:311- 26.

16. Osman MF, Askari R. Infection Control in the Intensive Care. Uni Surg Clin North Am. 2014;94:1175-94.

17. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, Spurchise LS, Datta R, Miroshnik I i sur. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2006;43:971-8.

18. Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, Hacek DM, Thomson RB Jr, Kaul KL. Universal surveillance for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 3 affiliated hospitals. Ann Intern Med. 2008;148:409-18.

19. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C. Universal screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. JAMA. 2008;299:1149-57.

20. Carling PC, Parry MF, Bruno-Murtha LA, Dick B. Improving environmental hygiene in 27 intensive care units to decrease multidrug-resistant bacterial transmission. Crit Care Med. 2010;38:1054-9.

21. Bartels MD, Kristoffersen K, Slotsbjerg T, Rohde SM, Lundgren B, Westh H. Environmental meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) disinfection using dry-mist-generated hydrogen peroxide. J Hosp Infect. 2008;70:35-41.

22. Otter JA, Cummins M, Ahmad F, van Tonder C, Drabu YJ. Assessing the biological efficacy and rate of recontamination following hydrogen peroxide vapour decontamination. J Hosp Infect. 2007;67:182-8.

23. Hardy KJ, Gossain S, Henderson N, Drugan C, Oppenheim BA, Gao F i sur. Rapid recontamination with MRSA of the environment of an intensive care unit after decontamination with hydrogen peroxide vapour. J Hosp Infect. 2007;66:360-8.

24. French GL, Otter JA, Shannon KP, Adams NM, Watling D, Parks MJ. Tackling contamination of the hospital environment by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a comparison between conventional terminal cleaning and hydrogen peroxide vapour decontamination. J Hosp Infect. 2004;57:31-7.

25. Shapey S, Machin K, Levi K, Boswell TC. Activity of a dry mist hydrogen peroxide system against environmental Clostridium difficile contamination in elderly care wards. J Hosp Infect. 2008;70:136-41.

26. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:1025-9.

27. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, Donskey CJ. Evaluation of an automated ultraviolet radiation device for decontamination of Clostridium difficile and other healthcare-associated pathogens in hospital rooms. BMC Infect Dis. 2010;10:197.

28. Boyce JM, Havill NL, Moore BA. Terminal decontamination of patient rooms using an automated mobile UV light unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32:737-42.

29. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Microbiologic evaluation of microfiber mops for surface disinfection. Am J Infect Control. 2007;35:569-73.

30. Girou E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. Clin Infect Dis. 1998;27:543-50.

31. Sandri AM, Dalarosa MG, Ruschel de Alcantara L, da Silva Elias L, Zavascki AP. Reduction in incidence of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in an intensive care unit: role of treatment with mupirocin ointment and chlorhexidine baths for nasal carriers of MRSA. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:185-7.

32. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization and infection among intensive care unit patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:1155-61.

33. Fraser TG, Fatica C, Scarpelli M, Arroliga AC, Guzman J, Shrestha NK. Decrease in Staphylococcus aureus colonization and hospital-acquired infection in a medical intensive care unit after institution of an active surveillance and decolonization program. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:779-83.

34. Plantinga NL, Wittekamp BH, van Duijn PJ, Bonten MJ. Fighting antibiotic resistance in the intensive care unit using antibiotics. Future Microbiol. 2015;10:391-406.

35. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78:443-8.

36. Martinez J. General principles of antibiotic resistance in bacteria. Drug Discov Today Technol. 2014;11:33-9.

37. Deege MP, Paterson DL. Reducing the development of antibiotic resistance in critical care units. Curr Pharm Biotechnol. 2011;12:2062-9.

38. Hranjec T, Sawyer RG. Conservative initiation of antimicrobial treatment in ICU patients with suspected ICU-acquired infection: more haste less speed. Curr Opin Crit Care. 2013;19:461-4.

39. Silva CD, Silva Júnior M. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. Einstein (Sao Paulo). 2015;13:448-53.

40. Kollef MH, Micek ST. Rational Use of Antibiotics in the ICU Balancing Stewardship and Clinical Outcomes. JAMA. 2014;312:1403-4.

41. Medell M, Hart M, Duquesne A, Espinosa F, Valdés R. Nosocomial Ventilator-Associated Pneumonia in Cuban Intensive Care Units: Bacterial Species and Antibiotic Resistance. MEDICC Rev. 2013;15:26-9.

42. Scholte JB, Duong HL, Linssen C, Van Dessel H, Bergmans D, van der Horst R i sur. Empirical antibiotic therapy for pneumonia in intensive care units:
a multicentre, retrospectiveanalysis of potentially pathogenic microorganisms identified by endotracheal aspirates cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34:2295-305.

43. Shoham S, Marwaha S. Invasive Fungal Infections in the ICU. J Intensive Care Med. 2010;2:78-92.

44. Blot S, Charles PE. Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. Minerva Anestesiol. 2013;79:1396-405.

45. Giunta V, Ferrer M, Esperatti M, Ranzani OT, Saucedo LM, Li Bassi G. ICU-Acquired Pneumonia With or Without Etiologic Diagnosis: A Comparison of Outcomes. Crit Care Med. 2013;41:2133-43.

46. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:5598-601.

47. Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, Jeong YJ, Kim KS, Shin SJ i sur. Colistin treatment in carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. Int J Antimicrob Agents. 2015;45:605-9.

48. Barbier F, Pommier C, Essaied W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S. Colonization and infection with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? J Antimicrob Chemother. 2016;71:1088-97.

49. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R. Clinical outcomes of Pseudomonas aeruginosa pneumonia in intensive care unit patients. Intensive Care Med. 2013;39:682-92.

50. Rocha LA, Marques Ribas R, da Costa Darini AL, Gontijo Filho PP. Relationship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of Staphylococcus aureus in intensive care units. Am J Infect Control. 2013;41:1236-40.

51. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:105-19.

52. Aubron C, Suzuki S, Glassford NJ, Garcia-Alvarez M, Howden BP, Bellomo R. The epidemiology of bacteriuria and candiduria in critically ill patients. Epidemiol Infect. 2015;143:653-62.

53. Turkoglu M, Mirza E, Tunçcan ÖG, Erdem GU, Dizbay M, Yağcı M. Acinetobacter baumannii infection in patients with hematologic malignancies in intensive careunit: risk factors and impact on mortality. J Crit Care. 2011;26:460-7.

54. Asakura T, Ikeda M, Nakamura A, Kodera S. Efficacy of empirical therapy with non-carbapenems for urinary tract infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Int J Infect Dis. 2014;29:91-5.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je pokazati učinkovitost antibiotske terapije za bolesnike s respiracijskim i urinarnim infektom u Jedinici intenzivnog liječenja KBC-a Split analizirajući kretanje njihovih parametara upale tijekom trajanja liječenja. Također bilo nam je u cilju utvrditi i ishode liječenja koje smo promatrali kao preživljenje i kao smrt.

Materijal i metode: Retrospektivnom analizom povijesti bolesti iz Arhiva Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split prikupljeni su podaci o svim pacijentima liječenima na JIL-u 2017. godine. Posebno je izdovojena skupina pacijenata s pozitivnim izolatima aspirata traheje ili urinokulture.

Rezultati: Rezultati su pokazali veći udio Gram-negativnih bakterija u izolatima iz aspirata traheje (80,90%,) i urinokutura (47,17%). Također, iz urinokultura izoliran je značajan broj gljiva (43,47%). Analizirajući ishode liječenja pokazali smo veću smrtnost među populacijom s unrinarnim (27,7%) nego respiratornim (25,5%) infektom što je bilo suprotno očekivanom. Ukupna smrtnost u obje skupine je 27,1%. Primjena prave terapije u pravo vrijeme u pravoj dozi bitna je odrednica uspješnog liječenja. Dobar odgovor na terapiju vidljiv je u 67,9% respiratornih i 45,7% urinarnih infekcija. Podaci o smrtnosti i odgovoru na terapiju nisu uzimali u obzir hemokulture stoga ih u tom kontekstu treba i shvatiti.

Zaključak: Epidemiologija uzročnika na JIL-u približava se svjetskim trendovima u kojima prevladavaju Gram-negativne bakterije, ali antibiotska rezistencija nije još toliko izražena. Primjena antibiotika je opravdana za svaki pozitivan ishod liječenja koji odnosno za svakog pacijenta kojemu antibiotska terapija može više koristiti nego naštetiti. Raniji početak ciljane terapije dovodi do skraćenja trajanja liječenja i bržeg pada upalnih parametara.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Validity of antibiotic treatment in Intesive Care Unit of Department of anesthesiology, reanimatology and intensive care of University Hospital of Split according to isolates from tracheal aspirates and urine cultures in 2017.

Objectives: The aim of this study was to show the effectiveness of antibiotic treatment for patients with urinary or respiratory infection in Intensive care unit of University Hospital of Split by analyzing level changes of inflammatory markers. Also, we wanted to determine outcomes of treatment as survival or death.

Patients and methods: Data was collected using retrospective analysis of case reports in the Archive of Department of anesthesiology, reanimatology and intensive care of University Hospital of Split. Among all data, group of 85 patients was selected as a study population because of positive trachel aspirate or urine culture

Results: Results show higher rates of Gram-negative bacteria in tracheal aspirates (80.90%) than in urine cultures (47.17%). Also, significant amount of fungi was isolated from the urine cultures (43.47%). Analyzing outcomes of treatment, higher mortality rate was showed among patients with urinary (27.7%) than in respiratory (25.5%) infection. Common mortality rate was 27.1%. Right drug in right dosage in right time is also very important factor of good treatment. Good response to therapy (showed as decrease of values of inflammatory markers) is accquired for 67.9% respiratory and 45.7% for urinary infections. Mortality rate data and resoponse to therapy data did not include inffluence of hemocultures. Therefore, this data must be considered in such context.

Conclusion: Epidemiology of microorganisms in ICU of Split follows trends of ICUs around the world where higher rates of Gram-negative bacteria are found, but antibiotic resistance is still not very high. Usage of the antibiotics is justified for every patient that presents positive outcome of treatment and the drug can do no harm to them. Earlier begining with targeted therapy leads to shorter days of stay and faster decrease of inflammatory markers.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Maša Drušković Ristić

Adresa: Kvaternikova 1, 21000 Split

Telefon: 00385915195078

Elektronska pošta: masa.dru.ris@gmail.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 9. lipnja 1993. godine, Split

Obrazovanje:

2000.- 2007. Osnovna škola Mertojak

2007.- 2008. Osnovna škola Manuš

2001.- 2007. Glazbena škola „Josip Hatze“

2008.- 2012. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

2012.- 2018. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Strani jezici:

Engleski jezik: napredna razina

Talijanski jezik: napredna razina

Aktivnosti:

Aktivni član CroMSIC-a Split od 2015. godine. Lokalni dužnosnik za reproduktivno zdravlje uključujući HIV/ AIDS pri CroMSIC-u Split za akademske godine 2016./ 2017. te 2017./ 2018.