

# Usporedba empirijske terapije antibioticima u jedinici intenzivnog liječenja i terapije temeljene na rezultatima aspirata traheje u jednogodišnjem razdoblju

---

Ivančić, Juro

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:498149>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET U OSIJEKU**

**Studij medicine**

**Juro Ivančić**

**USPOREDBA EMPIRIJSKE TERAPIJE  
ANTIBIOTICIMA U JEDINICI  
INTENZIVNOG LIJEČENJA I TERAPIJE  
TEMELJENE NA REZULTATIMA  
ASPIRATA TRAHEJE U  
JEDNOGODIŠNJEM RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET U OSIJEKU**

**Studij medicine**

**Juro Ivančić**

**USPOREDBA EMPIRIJSKE TERAPIJE  
ANTIBIOTICIMA U JEDINICI  
INTENZIVNOG LIJEČENJA I TERAPIJE  
TEMELJENE NA REZULTATIMA  
ASPIRATA TRAHEJE U  
JEDNOGODIŠNJEM RAZDOBLJU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor: prof. dr. sc. Slavica Kvolik, prim. dr. med.

Rad ima 39 stranica, 8 tablica i 9 slika.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem, prije svega, svojoj mentorici prof. dr. sc. Slavici Kvolik na prijedlozima, savjetima, usmjeravanju i pomoći tijekom izrade ovoga rada.*

*Neizmjereno hvala i mojoj obitelji i dragim prijateljima na velikom strpljenju, ljubavi i podršci koju su mi pružali tijekom studija i što su uvijek bili tu uz mene.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Jedinica intenzivnog liječenja .....	1
1.1.1. Infekcije u jedinici intenzivnog liječenja .....	1
1.1.2. Mehanička ventilacija.....	2
1.2. Bolničke pneumonije.....	2
1.2.1. Podjela bolničkih pneumonija .....	3
1.2.2. Etiologija bolničkih pneumonija .....	4
1.2.3. Klinička slika i dijagnoza bolničkih pneumonija .....	5
1.2.4. Aspirat traheje .....	5
1.3. Liječenje bolničkih pneumonija .....	7
1.3.1. Empirijska terapija .....	7
1.3.2. Etiološka terapija prema rezultatima mikrobioloških nalaza .....	8
2. CILJEVI RADA .....	9
3. MATERIJALI I METODE .....	10
3.1. Materijali .....	10
3.2. Metode.....	10
3.3. Statističke metode .....	10
4. REZULTATI.....	11
5. RASPRAVA.....	25
5.1. Izolirani patogeni uzročnici u aspiratima traheje i osjetljivost na antibiotike.....	26
5.2. Antibiotička terapija .....	28
6. ZAKLJUČAK .....	32
7. SAŽETAK.....	33
9. LITERATURA.....	35
10. ŽIVOTOPIS .....	39

## POPIS KRATICA

JIL	jedinica intenzivnog liječenja
HAP	bolnička pneumonija u užem smislu (engl. <i>Hospital-acquired pneumonia</i> )
VAP	pneumonija povezana s respiratorom (engl. <i>Ventilator-associated pneumonia</i> )
HCAP	pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi (engl. <i>Healthcare-associated pneumonia</i> )
MSSA	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
MRKNS	meticilin rezistentni koagulaza negativni <i>Staphylococcus aureus</i>
WT	„divlji tip“, dobro osjetljiv na antibiotike (engl. <i>wild-type</i> )
DR	rezistentan (engl. <i>drug resistant</i> )
MDR	multirezistentan (engl. <i>multidrug resistant</i> )
ESBL	$\beta$ laktamaze proširenog spektra
CRP	C-reaktivni protein
CFU	jedinice koje tvore kolonije (engl. <i>Colony Forming Unit</i> )



<b>Tablica 1.</b> Indikacije prije uzimanja uzoraka aspirata traheje .....	13
<b>Tablica 2.</b> Aritmetička sredina i standardna devijacija laboratorijskih parametara .....	14
<b>Tablica 3.</b> Broj leukocita u aspiratima traheje.....	15
<b>Tablica 4.</b> Broj uzročnika u aspiratima traheje.....	16
<b>Tablica 5.</b> Izolirani patogeni mikroorganizmi u aspiratima traheje .....	17
<b>Tablica 6.</b> Antibiotička terapija prije uzorkovanja i nakon dospjeća nalaza aspirata traheje..	20
<b>Tablica 7.</b> Antibiotici na dan uzimanja i na dan dospjeća nalaza aspirata traheje .....	21
<b>Tablica 8.</b> Usporedba empirijske terapije na dan uzimanja uzorka patološkog aspirata traheje i terapije nakon dospjeća mikrobiološkog nalaza .....	22

<b>Slika 1.</b> Ulazne dijagnoze ispitivanih pacijenata .....	11
<b>Slika 2.</b> Udio svih operacija kod 211 ispitivanih pacijenata.....	12
<b>Slika 3.</b> Odnos leukocita i trombocita na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje .....	14
<b>Slika 4.</b> Odnos hemoglobina i CRP-a na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje.....	15
<b>Slika 5.</b> Udio izoliranih uzročnika prema osjetljivosti na antibiotike.....	16
<b>Slika 6.</b> Osjetljivost na antibiotike <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	18
<b>Slika 7.</b> Osjetljivost na antibiotike <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	18
<b>Slika 8.</b> Osjetljivost na antibiotike <i>Stapylococcus aureus</i> (uključujući MRSA – meticilin rezistentan <i>S.aureus</i> i MRKNS – meticilin rezistentan koagulaza negativan <i>S.aureus</i> ).....	19
<b>Slika 9.</b> Usporedba empirijske terapije na dan uzimanja uzorka i terapije nakon dospijeća nalaza aspirata traheje s izoliranim <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	23

## 1. UVOD

### 1.1. Jedinica intenzivnog liječenja

Život kritično oboljelog bolesnika može se održati samo uz pomoć vrlo kompleksnog liječenja koje se naziva intenzivno liječenje. Prostor u kojem se provodi intenzivno liječenje nazivamo jedinicom intenzivnog liječenja – JIL, a osnovni razlozi smještaja bolesnika u JIL su potreba praćenja svih životnih funkcija i stalni nadzor bolesnika u stanjima ozbiljnog poremećaja cijelog organizma ili stanjima bolesti jednog vitalnog organa. Intenzivno liječenje pruža kritično oboljelom bolesniku prijeko potrebnu životnu potporu (1).

#### 1.1.1. Infekcije u jedinici intenzivnog liječenja

Bolničke (nozokomijalne) infekcije jesu sve infekcije nastale za vrijeme bolničkoga liječenja kao posljedica pogreške u pružanju zdravstvene skrbi, provođenju kirurškog ili drugog dijagnostičko-terapijskog zahvata ili pogreške u neprovođenju dokazano uspješnih preventivnih mjera (2). Dogovorno se bolničkim infekcijama smatraju novonastale infekcije koje se pojavljuju nakon 48 sati boravka u bolnici, a nisu bile prisutne za vrijeme hospitalizacije. Na 100 hospitaliziranih pacijenata u prosjeku 7-10 njih razvije neku od bolničkih infekcija, a u ukupnom postotku neželjenih događaja za pacijente zauzimaju drugo mjesto, odmah iza nuspojava na lijekove (2, 3). Pod povećanim su rizikom pacijenti smješteni u jedinicama intenzivnog liječenja, pacijenti na odjelima za opekline, pacijenti koji prolaze transplantaciju organa i novorođenčad. Bolničke infekcije najčešće su uzrokovane multirezistentnim uzročnicima, povisuju morbiditet i mortalitet, produljuju trajanje hospitalizacije i povisuju cijenu liječenja, zbog čega su i važan pokazatelj kvalitete zdravstvene skrbi (3, 4).

U jedinicama intenzivnog liječenja bolničke infekcije i sepsa su prosječno 5-10 puta učestalije u usporedbi s drugim bolničkim odjelima. Na povišenu incidenciju infekcija u JIL-u utječu brojni intrinzični i ekstrinzični faktori, a najvažniji su opće stanje bolesnika s pridruženim komorbiditetom, već prisutna mikroflora JIL-a koja pogoduje širenju mikroorganizama i nastanku unakrižnih infekcija te primjena invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika. Invazivne metode koje se najčešće primjenjuju u JIL-u centralni su venski ili arterijski kateteri, različiti drenažni sistemi, stome, razne sonde za prehranu ili zaštitu gastrointestinalnog trakta, urinarni kateteri te mehanička ventilacija. Svaka invazivna metoda

može narušiti prirodnu barijeru zaštite organizma te na taj način omogućiti nesmetano širenje mikroorganizama i razvoj teškog upalnog procesa (5).

### 1.1.2. Mehanička ventilacija

Mehanička (strojna) ventilacija podrazumijeva umjetno disanje pomoću uređaja (respiratora) koji je upravo namijenjen u tu svrhu, a otprilike 35% svih pacijenata smještenih na JIL-u mehanički su ventilirani (6). Metoda je potpornog liječenja, koja se primjenjuje u stanjima nedostatnog disanja, kada je dišna funkcija poremećena u tolikoj mjeri da bi mogla ugroziti život pacijenta (4).

Strojna ventilacija omogućava umjetnu potporu izmjeni plinova, a opravdana je u raznim stanjima koja narušavaju prirodne mehanizme izmjene plinova kao što su ozljeda, upala, alergija te brojne druge bolesti koje su dovele do akutnog zatajenja disanja ili pogoršanja kroničnog zatajenja disanja (7). Standardni kriteriji za uspostavu mehaničke ventilacije jesu: apneja, akutna respiracijska insuficijencija, prijetuća respiracijska insuficijencija i hipoksemična respiracijska insuficijencija s povećanim radom pri disanju. Akutna respiracijska insuficijencija jedna je od najčešćih indikacija za uspostavu mehaničke ventilacije, a podrazumijeva svako stanje u kojem je respiracija u potpunosti odsutna ili nedostatna za učinkovitu oksigenaciju i uklanjanje ugljikova dioksida (4).

Tijekom mehaničke ventilacije može doći i do niza neželjenih štetnih učinaka i komplikacija. Osim komplikacija vezanih uz umjetni dišni put, kao što su ozljede grkljana i dušnika, uz ventilaciju pozitivnim tlakom (PPV) mogu nastati i brojni kardiovaskularni problemi, barotrauma i volumenom uzrokovana trauma. Zbog hemodinamskih promjena, može doći i do utjecaja na bubrežnu i gastrointestinalnu funkciju te do promjena intrakranijalnog tlaka i moždane perfuzije. Invazivnost mehaničke ventilacije bitno narušava i funkciju mukocilijarnog epitela te stoga i prirodni put čišćenja traheobronhalnog stabla. Bronhalna hipersekrecija, gubitak refleksa kašlja i zastoj sekreta naposljetku mogu dovesti do respiratorne infekcije zbog čega je mehanička ventilacija bitan rizični čimbenik razvoja bolničke pneumonije (4, 8).

### 1.2. Bolničke pneumonije

Bolnička (nozokomijalna) pneumonija je pneumonija koja nastaje kod hospitaliziranih pacijenata i jedna je od najčešćih bolničkih infekcija sa značajnim morbiditetom i mortalitetom (9). Definira se kao infekcija parenhima pluća koja nije bila prisutna niti je bila u inkubaciji u trenutku prijema u bolnicu, a razvija se 48 sati nakon hospitalizacije (10). Nije

riječ o jedinstvenom kliničkom entitetu pa stoga svaka dijagnoza bolničke pneumonije zahtijeva razjašnjenje patogeneze i rizičnih čimbenika te utvrđivanje etiologije jer sve to uz intenzitet upalne reakcije bitno utječe na prognozu i ishod liječenja (4).

Osobito je česta kod pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja koji su podvrgnuti različitim invazivnim zahvatima kao što su endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija. *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNIS) Sjedinjenih Američkih Država navodi bolničku pneumoniju kao drugu najčešću nozokomijalnu infekciju u jedinicama intenzivnog liječenja, odmah iza urinarnih infekcija, koje čine više od 40 % nozokomijalnih infekcija. Osim intubiranih bolesnika i onih koji su na mehaničkoj ventilaciji, pod posebnim rizikom razvoja bolničke pneumonije su i bolesnici s poremećajem svijesti, bolesnici koji aspiriraju želučani sadržaj, bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću te stariji od 70 godina (9, 10).

### 1.2.1. Podjela bolničkih pneumonija

Jedna od podjela bolničkih pneumonija je podjela prema vremenu nastanka. Ako je hospitalizirani bolesnik razvio pneumoniju za manje od 4 dana nakon hospitalizacije, govorimo o ranoj bolničkoj pneumoniji. Za kasnu bolničku pneumoniju vrijedi da nastaje nakon četvrtog dana hospitalizacije. Rana bolnička pneumonija u pravilu ima istu etiologiju kao i izvanbolničke (domicilne) pneumonije dok kasne pneumonije obično imaju polimikrobijalnu etiologiju, a uzročnici su poglavito gram-negativni bacili (4).

Sljedeća podjela bolničkih pneumonija je prema smjernicama Američkog torakalnog društva (*American Thoracic Society*, ATS) i Američkog društva za zarazne bolesti (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA). Prema ATS-u i IDSA-u postoje tri tipa bolničkih pneumonija: bolnička pneumonija u užem smislu (engl. *Hospital-acquired pneumonia*, HAP), pneumonija povezana s respiratorom (engl. *Ventilator-associated pneumonia*, VAP) i pneumonija povezana sa zdravstvenom skrbi (engl. *Healthcare-associated pneumonia*, HCAP) (9).

HAP se definira kao pneumonija koja je nastala 48 h nakon prijema u bolnicu, a kod prijema nije bila u inkubaciji. Najčešće nastaje izvan JIL-a i vodeći je uzrok smrti među bolničkim infekcijama. Ukupna smrtnost povezana s HAP-om procjenjuje se na 20-50 %. HCAP nastaje kod izvanbolničkih bolesnika koji su bili izloženi široj zdravstvenoj skrbi: intravenska terapija ili kemoterapija u posljednjih 30 dana, akutna hospitalizacija u trajanju više od 2 dana u posljednjih 90 dana, posjet bolnici ili odlazak na hemodijalizu u posljednjih

30 dana. VAP je pneumonija koja nastaje u intubiranog pacijenta 48 h nakon započete mehaničke ventilacije (9). Kako je invazivna mehanička ventilacija česta metoda liječenja kritično oboljelih pacijenata u JIL-u, VAP se dosta često može naći u prostorima intenzivne medicine. Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji imaju 6-21 puta veći rizik nastanka pneumonije u usporedbi s bolesnicima koji dišu bez respiratora, a rizik nastanka VAP-a povećava se 1% na dan (9). VAP se u prosjeku razvije kod 9-27 % pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, a 86% svih bolničkih pneumonija čini upravo VAP (3, 10).

### 1.2.2. Etiologija bolničkih pneumonija

Uzročnici bolničkih pneumonija mogu biti različiti. Patogeni uzročnik bolničke pneumonije sveukupno se dokazuje u oko 44 % slučajeva dok se uzročnik pneumonije u mehanički ventiliranih bolesnika može dokazati i u više od 80 % slučajeva (11). Mikroorganizmi se mogu značajno razlikovati ovisno o različitim populacijama pacijenata, medicinskim ustanovama pa čak i u razlikama u okruženju u kojem se pružala zdravstvena skrb (3). Razumijevanje etiološkog profila bolničkih pneumonija bitno je za pravilan odabir antibiotske terapije što utječe na ishod liječenja i preživljavanje te smanjuje pojavu rezistentnih i multirezistentnih sojeva bakterije (12).

Najčešći uzročnici bolničkih pneumonija su bakterije, a 40-80% bolničkih pneumonija je polimikrobne etiologije. Rane bolničke pneumonije obično su uzrokovane patogenima koji koloniziraju sluznicu nazofarinksa u izvanbolničkoj sredini kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus aureus* (4, 9). Kasne bolničke pneumonije uzrokovane su najčešće aerobnim gram-negativnim bakterijama iz skupine enterobakterija. Skoro 80 % slučajeva kasnih bolničkih pneumonija uzrokovano je sa 6 bakterija, a to su: *Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Enterobacter species* i *Staphylococcus aureus*, uključujući i meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) (10, 13). Anaerobi su rjeđi i manje bitni uzročnici bolničkih pneumonija pa neki smatraju da liječenje bolničkih pneumonija ne treba nužno sadržavati antibiotike protiv anaeroba. Ostali uzročnici, poput virusa i gljiva, uobičajeniji su u imunokompromitiranih (11).

Nerijetko su bolničke pneumonije uzrokovane rezistentnim ili pak multirezistentnim mikroorganizmima. Multirezistencija (engl. *multidrug resistance*, MDR) podrazumijeva otpornost uzročnika na dva ili više uobičajenih antibiotika koji se primjenjuju za njegovo liječenje (11). U najvažnije multirezistentne mikroorganizme koji predstavljaju terapijski

problem ubrajamo enterobakterije pozitivne na  $\beta$  laktamaze proširenog spektra (ESBL), plazmidne AmpC  $\beta$  laktamaze i karbapenemaze, karbapenemaza pozitivni *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* te vankomicin-rezistentni enterokok (14).

### 1.2.3. Klinička slika i dijagnoza bolničkih pneumonija

Dijagnoza pneumonije obuhvaća sljedeće postupke: kliničku evaluaciju (osobito fizikalni nalaz pluća), rendgensku obradu te laboratorijsku i mikrobiološku dijagnostiku (15).

Pneumonija se klinički manifestira simptomima i znakovima akutne upale donjeg dijela dišnog sustava. Karakterizirana je najčešće novonastalom febrilnošću, pojačanom gnojnom sekrecijom iz dišnih puteva, uz registriranje zvučnih fenomena na plućima (4, 15). Klinički i laboratorijski parametri koji upućuju na bolničku pneumoniju jesu: respiratorna insuficijencija ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg), tahipneja, febrilitet ( $\geq 38\text{--}38,5^\circ\text{C}$ ), leukocitoza ( $\geq 11000$   $\text{mm}^3$ ) ili leukopenija ( $\leq 4000$   $\text{mm}^3$ ), purulentni ili nepurulentni sekret u traheji te visoke vrijednosti upalnih parametara (npr.  $\text{CRP} > 10\text{mg/dL}$ ) (8, 9). Kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, dolazi do nedostatne izmjene plinova, odnosno javlja se potreba za povećanom oksigenacijom. Pored svega navedenog, kod septičnih bolesnika može doći i do hipotenzije, dezorijentiranosti i poremećaja svijesti (sve do kome), osobito kod bolesnika starije životne dobi (8, 11).

Tipični znakovi za lokalizaciju upalnog procesa mogu se otkriti kliničkim pregledom, dok potvrda slijedi nakon rendgenske slike pluća. Kod svakog bolesnika sa sumnjom na bolničku pneumoniju, indiciran je RTG srca i pluća. Ako je upalni infiltrat nastao u alveolama, govorimo o alvelarnoj (bakterijskoj) pneumoniji, a ako je upalni infiltrat u intersticiju, govorimo o intersticijskoj (atipičnoj) pneumoniji. Osim u dijagnostičke svrhe, rendgen toraksa služi i za procjenu težine bolesti te za otkrivanje komplikacija pneumonije (pleuralni izljev, destrukcija parenhima, itd.) (11, 15).

Klinička evaluacija i rendgenska obrada često su nedovoljni za točnu dijagnozu bolničkih pneumonija, zbog toga je izolacija mikroorganizma, kao i kvantitativna analiza bakteriološkog uzorka vrlo važna za konačnu dijagnozu (9).

### 1.2.4. Aspirat traheje

Dijagnoza pneumonije temelji se na kliničkim parametrima, no točna etiološka dijagnoza često predstavlja pravi izazov za kliničara. Kako je stopa infekcija uzrokovanih

multirezistentnim patogenima u stalnom porastu, mikrobiološka dijagnoza i ispitivanje postaje sve važnije (16, 17). Svim bolesnicima sa sumnjom na bolničku pneumoniju potrebno je uzeti uzorke iz donjih dišnih puteva za mikrobiološku analizu. Kod intubiranih i odjelnih bolesnika uzorci se mogu uzeti ciljano bronhoskopski (uzimanje materijala „zaštićenom četkicom“ ili bronhoalveolarna lavaža – BAL), a kod intubiranih bolesnika i kateterom naslijepo (traheobronhalni aspirat). Brojne su studije pokazale da bronhoskopsko uzorkovanje u odnosu na nebronhoskopsko nema znatniji utjecaj na opću prognozu bolesnika, ali su neke studije pokazale da postoji veća pouzdanost mikrobiološkog nalaza i zbog toga mogućnost ograničenja spektra antibiotika, čime bi se izbjegla pojava rezistencije na antibiotike. Osjetljivost i specifičnost bronhoskopskih dijagnostičkih pretraga iznosi između 60 i 100 %, no budući da su ove tehnike invazivne mogu uzrokovati komplikacije kao što su hipoksemija, krvarenje i aritmije (9, 11).

Aspirat traheje dijagnostički je postupak dobivanja trahealnog sekreta za mikrobiološku analizu kod nedavno intubiranog pacijenta. Jednostavno se izvodi uz bolesnički krevet, minimalno je invazivan i jeftin, a ima dokazano prihvatljivu točnost i zahtijeva minimalno ulaganje u obuku zdravstvenih djelatnika (17). Nasuprot bronhoskopskom uzimanju uzorka, koje zahtijeva iskusnog liječnika bronhoskopičara, uzimanje materijala kateterom naslijepo mogu izvoditi i educirane medicinske sestre ili tehničari (11). Međutim, neki autori ističu kako je bitan faktor točnosti analize uzorka aspirata traheje mogućnost kontaminacije uzorka tijekom faze prikupljanja sekreta. Naime, unutarnja površina endotrahealnog tubusa često je u obliku biofilma kolonizirana bakterijskim i gljivičnim uzročnicima koji mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Biofilm u endotrahealnom tubusu, osim što može dovesti do ozbiljnih infekcija, može bitno narušiti točnost dijagnoze (17).

Uzorci dobiveni aspiratom traheje transportiraju se u mikrobiološki laboratorij gdje se testira osjetljivost izoliranih patogenih mikroorganizama na antibiotike. Ispitivanje antimikrobne osjetljivosti patogena na antimikrobne lijekove bitno je za potvrdu osjetljivosti izolata na odabranu empirijsku antibiotsku terapiju, za uvođenje novog antibiotika ukoliko empirijski antibiotik nije učinkovit ili za otkrivanje rezistentnih i multirezistentnih mikroorganizama (29). Uzorke je bitno uzeti i analizirati prije promjene postojeće antibiotske terapije (11).



### 1.3. Liječenje bolničkih pneumonija

Iako je pneumonija uzrokovana strojem za ventilaciju osobito čest problem u prostorima intenzivnog liječenja, još uvijek postoje brojne nejasnoće o VAP-u, pogotovo kada je u pitanju izbor početne empirijske terapije (19). Točna etiološka dijagnoza gotovo nikada nije poznata na početku bolesti kada treba započeti antimikrobno liječenje, zbog toga bi empirijska antibiotska terapija trebala biti pravilno odabrana prema trenutno važećim smjernicama, ali isto tako bi trebala biti i prilagođena prema incidenciji lokalnih patogena (11, 19).

#### 1.3.1. Empirijska terapija

Američko društvo za zarazne bolesti (IDSA) preporučuje odabir režima empirijskog liječenja bolničkih pneumonija na osnovu lokalnih nalaza antibiograma koji bi trebao biti učinkovit kod 95 % pacijenata (9). Pri izboru empirijskog antibiotika potrebno je procijeniti postoje li rizici od infekcije multirezistentnim uzročnicima kao što su hospitalizacija duža od 5 dana ili premještaj iz druge stacionarne ustanove, primjena antibiotika unazad 90 dana, prethodna hospitalizacija unazad 90 dana koja je trajala duže od 2 dana, kućno parenteralno liječenje te imunosuprimirajuća bolest. Isto se tako pri izboru antibiotika treba voditi rezultatima vlastitog mikrobiološkog laboratorija te primijeniti najsigurniji antibiotski režim (9, 11). Empirijska terapija treba biti pravovremena jer odlaganje optimalne terapije povisuje smrtnost bolesnika oko 5-6 puta (9).

U slučaju da su odsutni čimbenici rizika od infekcije multirezistentnim uzročnicima, najčešće se u monoterapiji empirijski primjenjuju ceftriakson, fluorokinoloni (moksifloksacin, levofloksacin), ertapenem i ampicilin sa sulbaktamom. Neke od preporuka nalažu da kod sumnje na pseudomonasnu infekciju u monoterapiji antipseudomonasnim lijekom treba biti pokriven i meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA). Najčešće primjenjivani antipseudomonasni lijekovi u monoterapiji jesu piperacilin+tazobactam, cefepim, ceftazidim, imipenem i meropenem. Kod sumnje na pneumoniju uzrokovanu multirezistentnim uzročnicima, obično se empirijski koristi kombinacija piperacilin sa tazobaktamom ili neki iz skupine karbapenema dok je drugi obično fluorokinolon ili aminoglikozid (gentamicin, amikacin). Ponekad se u dvojnjoj antimikrobnoj terapiji sa sumnjom na multirezistentnog uzročnika primjenjuje i kolistin, a često kliničari posežu i za trojnom antibiotskom terapijom kada se u terapiji kombiniraju i linezolid ili vankomicin (11, 20).

## 1.3.2. Etiološka terapija prema rezultatima mikrobioloških nalaza

Kada se pouzdanim mikrobiološkim uzorkovanjem i analizom kulture izolira uzročnik bolničke pneumonije, potrebno je široku empirijsku terapiju „prekrojiti“ i ciljano je prilagoditi antibiogramu tog uzročnika. Deeskalacijom antibiotske terapije smanjuje se pojavnost novih rezistentnih uzročnika, smanjuju se nuspojave i toksičnost kombiniranog antibiotskog liječenja i time poboljšava ishod liječenja. Preporuka je i intravensku terapiju promijeniti u peroralnu čim za to budu zadovoljeni uvjeti: prestanak febriliteta, poboljšanje stanja bolesnika, sposobnost prehane na usta itd. (11).

U slučaju izoliranog *Streptococcus pneumoniae* lijek izbora je penicilin, a druga linija terapije uključuje cefuroksim ili ceftriakson ili klindamicin, slično kao i kod *Haemophilus influenzae*, kada je prvi lijek izbora cefuroksim, a druga linija su amoksisilin (s ili bez klavulanske kiseline) ili ceftriakson. Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) uspješno se liječi kloksacilinom dok se kod MRSA-e poseže za antibioticima namijenjenim rezistentnim bakterijama kao što su vankomicin, teikoplanin ili linezolid. Prva linija liječenja izoliranih gram negativnih enterobakterija kao što su *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* i *Proteus mirabilis* je ceftriakson. U slučaju izoliranog ESBL soja *Klebsiella pneumoniae* lijek izbora je ertapenem ili ciprofloksacin. Iako *Pseudomonas aeruginosa* predstavlja pravi terapijski izazov, još uvijek se u terapiji uspješno koriste ceftazidim, cefepim, piperacilin sa tazobaktamom, meropenem i imipenem. No, ponekad se multirezistentni sojevi pseudomonasa moraju liječiti i kolistinom, osobito *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme. Prva su linija liječenja *Acinetobacter spp.* meropenem i imipenem dok se u slučaju multirezistentnog acinetobaktera koriste ampicilinsa sulbaktamom i kolistin (21).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada ovog istraživanja jesu:

1. Ispitati koji su nađeni patogeni uzročnici u serijskim uzorcima aspirata traheje.
2. Vidjeti na koje su antibiotike nađeni patogeni uzročnici osjetljivi.
3. Usporediti terapiju koja je uvedena temeljem nalaza aspirata traheje s terapijom koja bi se uvela prema trenutno važećim smjernicama te vidjeti podudarnosti i razlike u dobivenim terapijama.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Materijali

U ovoj presječnoj studiji pregledane su povijesti bolesti, terapijske liste te mikrobiološki nalazi 376 aspirata traheje od ukupno 209 pacijenata uzastopno liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od listopada 2016. godine do rujna 2017. godine.

#### 3.2. Metode

Uvidom u povijesti bolesti analizirani su demografski podaci (spol, dob), broj dana na respiratoru i laboratorijski parametri (hemoglobin, leukociti, trombociti, CRP) pacijenata kojima je uzet aspirat traheje. Prema mikrobiološkom nalazu aspirata traheje zasebno su se promatrali slučajevi sterilnog i patološkog aspirata traheje, odnosno aspirata u kojima je izoliran patogeni mikroorganizam. Uspoređivane su indikacije koje su prethodile uzimanju uzorka aspirata traheje kao i laboratorijski nalazi prije uzorkovanja sterilnog i patološkog aspirata traheje. Analizirana je korelacija laboratorijskih parametara na cijelom uzorku. Identificirani su izolirani patogeni mikroorganizmi te je analizirana osjetljivost najčešćih izolata na antibiotike. Uspoređena je antibiotska terapija na dan uzimanja uzorka i na dan dospijeća nalaza aspirata traheje.

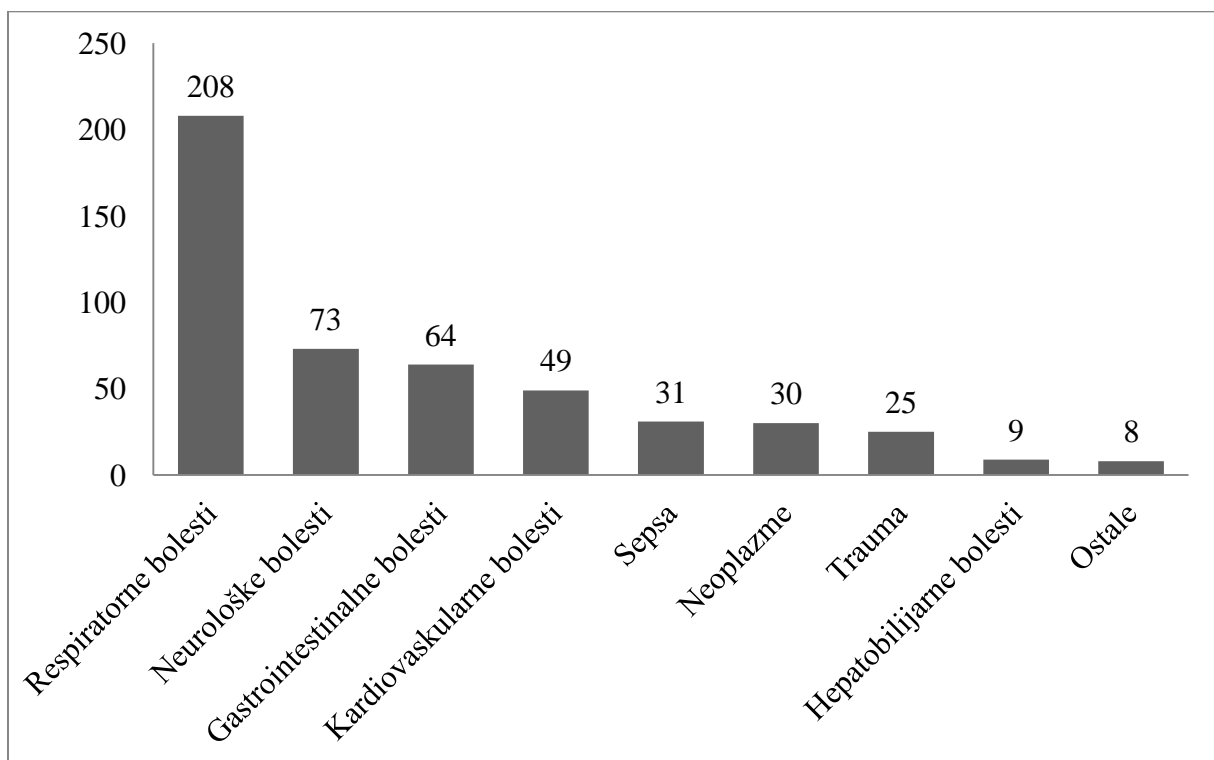
#### 3.3. Statističke metode

Sva obrada podataka obavljena je uporabom statističkog programa IBM SPSS *Statistics for Windows*, inačica 20.0. 2011, proizvođača IBM Corp. NY, SAD. Za kontinuirane varijable izračunata je aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, a za nominalne varijable iskazan je ukupan broj. Korištene statističke metode jesu dvostrani Studentov t-test,  $\chi^2$  test i Fisherov egzakti test. Distribucija podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Povezanost pojedinih vrijednosti analizirana je primjenom Pearsonovog koeficijenta korelacije. Statistički značajnom razlikom smatrat će se  $P < 0,05$ . (22).

#### 4. REZULTATI

U ovoj presječnoj studiji analizirane su povijesti bolesti ukupno 209 bolesnika. Od 209 bolesnika bilo je 130 (62%) muškaraca i 79 (38%) žena. Aritmetička sredina dobi svih ispitanika iznosila je oko 64,6 godina sa standardnom devijacijom 16,7. Najmlađi bolesnik imao je 15 godina dok je najstariji imao 92 godine.

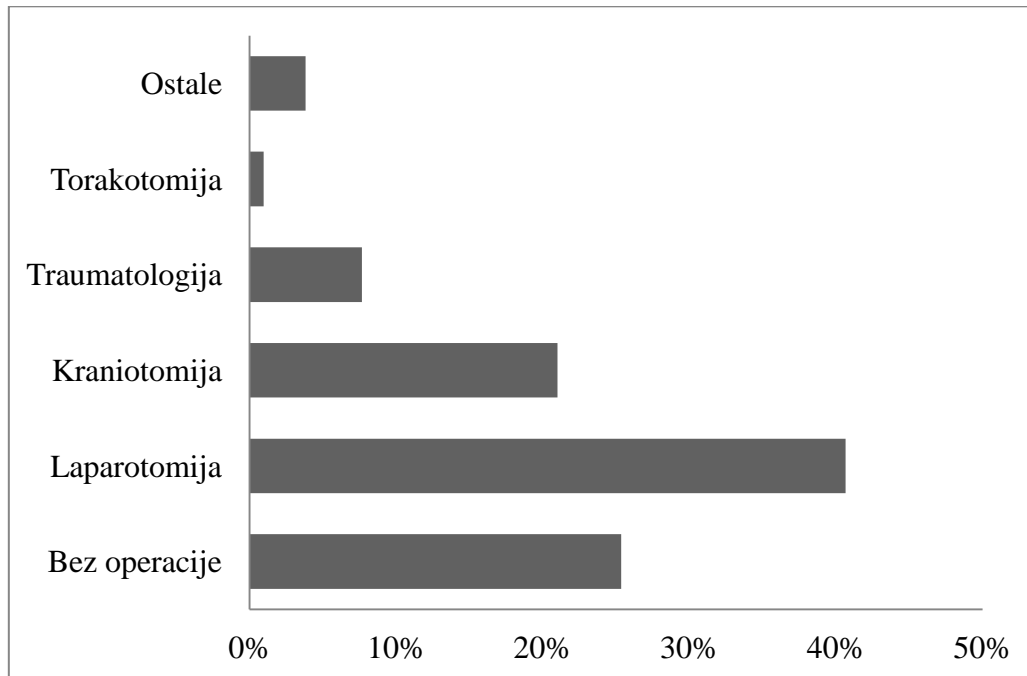
Promatrala su se ulazne dijagnoze zbog kojih su pacijenti bili primljeni u JIL. Mnogi su pacijenti imali više od jedne ulazne dijagnoze, a najčešće dijagnoze zbog koje su ispitivani pacijenti boravili na JIL-u bile su respiratorne bolesti. 208 od ukupno 209 pacijenata je imalo neku od respiratornih bolesti, a najčešća dijagnoza bila je akutna respiracijska insuficijencija. Učestalost svih ulaznih dijagnoza prikazan je na slici 1. Ostalih 8 ulaznih dijagnoza uključivalo je koagulopatije kod 5 pacijenata, bubrežne bolesti kod 2 pacijenta i 1 pacijenticu s ginekološkom bolesti.



**Slika 1.** Ulazne dijagnoze ispitivanih pacijenata

Brojne ulazne dijagnoze zahtijevale su kirurške zahvate, zbog toga je ukupno 156 ispitivanih pacijenata bilo podvrgnuto nekom od kirurških zahvata. Najčešće su bile učinjene laparotomija (41%) i kraniotomija (21%). Ukupni udio svih operacija prikazan je na slici 2.

Nadalje, 4 % ostalih operacija uključivalo je 2 traheotomije, 1 laringektomiju, 1 embolektomiju, 1 eksploraciju vrata, 1 fascijotomiju potkoljenice, 1 rekonstrukciju aorte te 1 ginekološku operaciju.



**Slika 2.** Udio svih operacija kod 211 ispitivanih pacijenata kojima su uzeti aspirati traheje u Zavodu za intenzivno liječenje 2016.-2017.

Kako su gotovo svi pacijenti među ulaznim dijagnozama imali i akutnu respiracijsku insuficijenciju, nakon smještaja u JIL zahtijevali su i uspostavu mehaničke ventilacije. Ukupno je 206 pacijenata bilo spojeno na respirator jednom od invazivnih tehnika mehaničke ventilacije (endotrahealna intubacija ili traheotomija) dok su 3 pacijenta isporuku kisika dobivali neinvazivnom ventilacijom s pozitivnim tlakom (engl. *noninvasive positive pressure ventilation* = NIPPV). Ukupan broj dana na respiratoru kretao se od 1 do 80 dok je aritmetička sredina iznosila 5,46 sa standardnom devijacijom 8,2. Od analizirane populacije 54 % pacijenata je preminulo dok je 46 % premješteno na druge odjele.

Od ukupno 376 mikrobioloških nalaza aspirata traheje, koji su učinjeni kod prethodno opisane skupine pacijenata, ukupno je bilo 198 (53 %) sterilnih aspirata traheje dok je patoloških bilo 178 (47 %).

Uvidom u terapijske liste pacijenata analizirale su se indikacije koje su prethodile uzimanju i slanju uzoraka aspirata traheje na mikrobiološku analizu. Ukupno se promatralo 8 indikacija: rutinska analiza, auskultacijski nalaz, RTG nalaz, febrilitet, respiracijska

insuficijencija, premještaj s drugog odjela, laboratorij i eksplantacija. Učestalost indikacija koje su prethodile sterilnim i patološkim aspiratima traheje prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1.** Indikacije prije uzimanja uzoraka aspirata traheje

Indikacija	Broj indikacija†		P*
	Sterilni aspirati (N=198)	Patološki aspirati (N=178)	
Rutinski	46	49	0,402
Pozitivan auskultacijski nalaz	113	113	0,245
Patološki RTG nalaz	88	79	0,920
Febrilitet	47	49	0,470
Respiracijska insuficijencija	105	96	0,920
Premještaj s drugog odjela	48	29	0,075
Laboratorij	109	90	0,442
Eksplantacija	3	1	-

\*  $\chi^2$  kvadrat test

† u većini slučajeva aspiratu traheje prethodilo je više od jedne indikacije

Najčešća indikacija uzimanja uzorka aspirata traheje i kod sterilnih i kod patoloških aspirata traheje bio je pozitivan auskultacijski nalaz. Na uzorku od 198 sterilnih aspirata traheje, pozitivnom auskultacijskom nalazu prethodio je u 57 % slučajeva dok je na uzorku od 178 patoloških aspirata prethodio u 63 % slučajeva. Patološkom aspiratu traheje su, osim pozitivnog auskultacijskog nalaza, u većem postotku prethodile i rutinska analiza, febrilitet te respiracijska insuficijencija. Sterilni i patološki aspirati traheje nisu se statistički značajno razlikovali u indikacijama ( $\chi^2$  kvadrat test, P=0,551).

U laboratorijskim analizama krvi koje su učinjene na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje promatrane su se vrijednosti hemoglobina, leukocita, trombocita i CRP-a. Aritmetička sredina i standardna devijacija laboratorijskih parametara su prikazane u tablici 2.

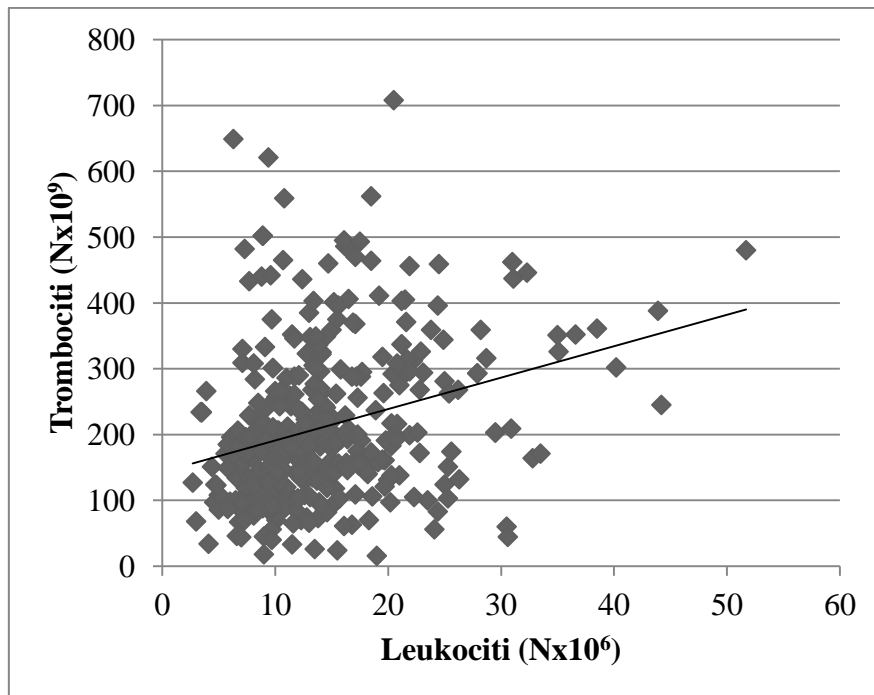
Kod sterilnih i patoloških aspirata traheje, statistički su se značajno razlikovale izmjerene vrijednosti hemoglobina (t-test, P<0,01) i izmjerene vrijednosti trombocita (t-test, P<0,05) dok se vrijednosti leukocita i CRP-a nisu statistički značajno razlikovale (t test, P>0,05).

**Tablica 2.** Aritmetička sredina i standardna devijacija laboratorijskih parametara

Laboratorij	Sterilni aspirati (N=198)		Patološki aspirati (N=178)		P*
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	
Hemoglobin	108,93	19,46	103,7	16,5	<b>0,005</b>
Leukociti	14,27	6,85	14,42	7,66	0,844
Trombociti	199,04	114,36	225,54	118,87	<b>0,028</b>
CRP	173,73	125,18	191,72	107,83	0,140

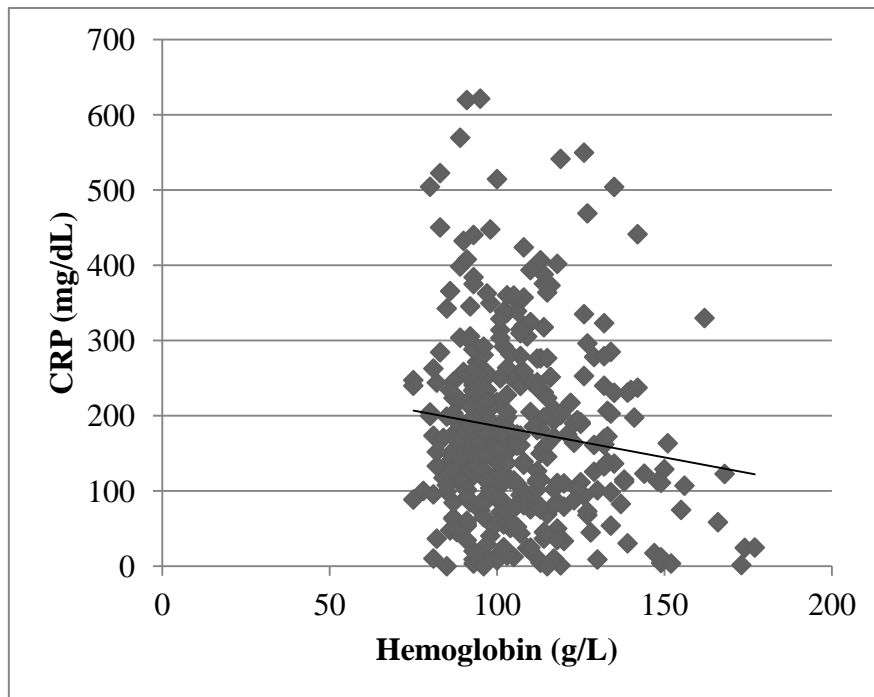
\*t-test

Pearsonovim koeficijentom korelacije uspoređivali su se međusobni odnosi navedenih laboratorijskih parametara na cijelom uzorku aspirata traheje. Pokazalo se da postoji linearna povezanost između broja leukocita i trombocita kao i između hemoglobina i CRP-a. Odnos leukocita i trombocita prikazan je na slici 3, a odnos hemoglobina i CRP-a na slici 4.

**Slika 3.** Odnos leukocita i trombocita na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje

Između leukocita i trombocita, na razini značajnosti  $P < 0,01$ , postoji pozitivna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije,  $\rho = 0,295$ ).





**Slika 4.** Odnos hemoglobina i CRP-a na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje

Između hemoglobina i CRP-a, na razini značajnosti  $P < 0,01$ , postoji negativna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije,  $\rho = -0,135$ ).

Uspoređivao se i broj leukocita u sterilnim i patološkim aspiratima traheje. Promatrali su se aspirati traheje s 0, <5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-25 i >25 leukocita. Broj leukocita u sterilnim i patološkim aspiratima traheje prikazan je u tablici 3.

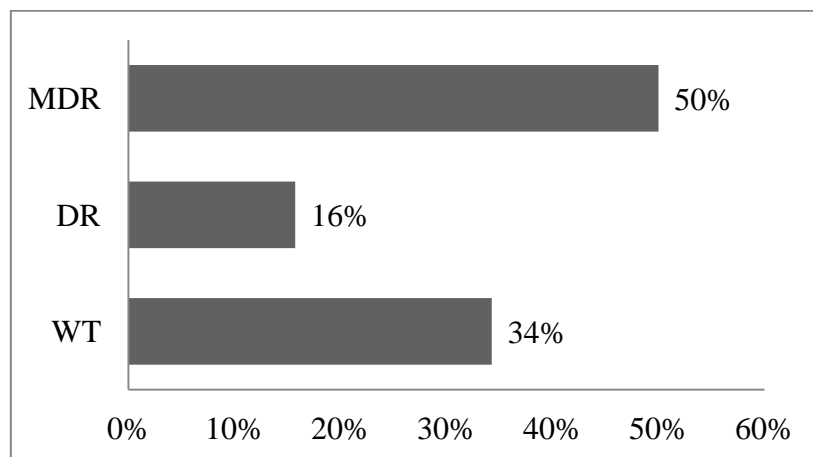
**Tablica 3.** Broj leukocita u aspiratima traheje

Broj leukocita u aspiratu traheje	Sterilni aspirati (%) (N=198)	Patološki aspirati (%) (N=178)	P*
0	59 (30)	21 (12)	<0,0001
<5	35 (18)	26 (15)	0,507
5-10	28 (14)	11 (6)	<b>0,018</b>
10-15	19 (9,5)	16 (9)	>0,99
15-20	9 (4,5)	13 (7)	0,359
20-25	2 (1)	4 (2)	-
>25	46 (23)	87 (49)	<0,0001

\*  $\chi^2$  kvadrat test

Kod sterilnih aspirata traheje, najviše je bilo aspirata s 0 leukocita (30 %) dok je kod patoloških aspirata traheje najviše aspirata bilo s >25 leukocita (49 %). Aspirati su se traheje s 0 i >25 leukocita u promatranim skupinama i statistički značajno razlikovale ( $\chi^2$  kvadrat test,  $P<0,0001$ ) kao i aspirati s 5-10 leukocita ( $\chi^2$  kvadrat test,  $P<0,05$ ) gdje je statistički više bilo sterilnih aspirata traheje s 5-10 leukocita u aspiratu.

U patološkim aspiratima traheje analizirali su se izolirani uzročnici na osnovu njihove osjetljivosti na antibiotike. Patogeni uzročnici podijeljeni su na 3 skupine: dobro osjetljivi na antibiotike (engl. *wild-type*, WT), rezistentni na antibiotike (engl. *drug resistant*, DR) i multirezistentni na antibiotike (engl. *multidrug resistant*, MDR). Ukupan udio izoliranih uzročnika po skupinama prikazan je na slici 6. U našoj je populaciji čak 50 % izoliranih uzročnika bilo je multirezistentno na antibiotike.



**Slika 5.** Udio izoliranih uzročnika prema osjetljivosti na antibiotike. Legenda: WT=*wild-type*, DR=*drug resistant*, MDR=*multidrug resistant*

Broj uzročnika u patološkim aspiratima traheje kretao se od  $10^2$ CFU/mL do  $10^6$ CFU/mL. Broj i udio aspirata traheje prema broju uzročnika prikazan je u tablici 4. 60 % patoloških aspirata traheje je imalo  $10^6$  mikroorganizama u mL aspirata.

**Tablica 4.** Broj uzročnika u aspiratima traheje

	Broj uzročnika u patološkom aspiratu (CFU*/ml)				
	$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$10^6$
<b>Broj (%) aspirata (N=178)</b>	5 (3)	12 (7)	30 (17)	23 (13)	108 (60)

\* jedinice koje tvore kolonije (engl. *Colony Forming Unit*)

Izolirano je ukupno 19 različitih mikroorganizama. Bakterije su izolirane u 156 (88 %) patoloških aspirata traheje dok su u ostalih 22 (12 %) izolirane gljive. Broj i udio izoliranih uzročnika, kao i broj i udio izoliranih uzročnika prema osjetljivosti na antibiotike, prikazan je u tablici 5. Ukupno 129 (83 %) izoliranih bakterija bile su gram-negativne.

**Tablica 5.** Izolirani patogeni mikroorganizmi u aspiratima traheje

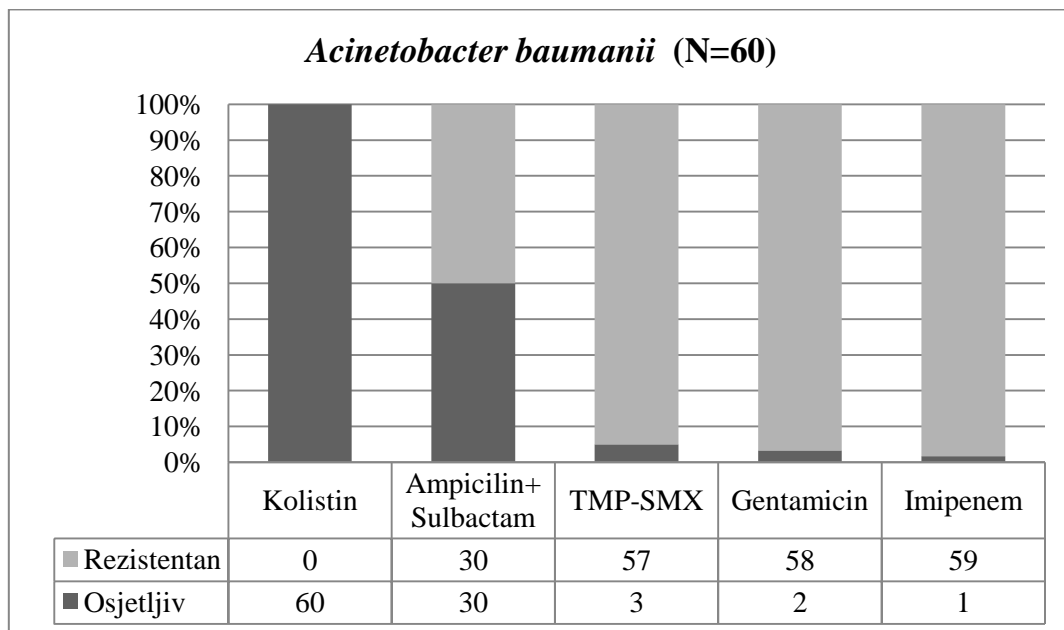
Uzročnik	Broj (%) uzročnika N=178	Broj (%) uzročnika prema osjetljivosti na antibiotike		
		WT*	DR†	MDR‡
<i>Acinetobacter baumannii</i>	60 (34)	2 (3)	0 (0)	58 (97)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25 (14)	14 (56)	7 (28)	4 (16)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (8)	13 (93)	1(7)	0 (0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0,6)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
MRSA	6 (3)	0 (0)	0 (0)	6 (100)
MRKNS	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>Enterobacter spp.</i>	12 (7)	0 (0)	0 (0)	12 (100)
<i>Escherichia coli</i>	11 (6)	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (6)	5 (45,4)	2 (18,2)	4 (36,4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1,1)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (3)	3 (60)	1 (20)	1(20)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1,1)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (2,2)	2 (50)	2 (50)	0 (0)
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (0,6)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida albicans</i>	14 (8)	14 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>Candida glabrata</i>	6 (3)	0 (0)	6 (100)	0 (0)
<i>Candida kefyr</i>	1 (0,6)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
<i>Candida krusei</i>	1 (0,6)	0 (0)	1 (100)	0 (0)

\* „divlji tip“, dobro osjetljiv na antibiotike (engl. *wild-type*)

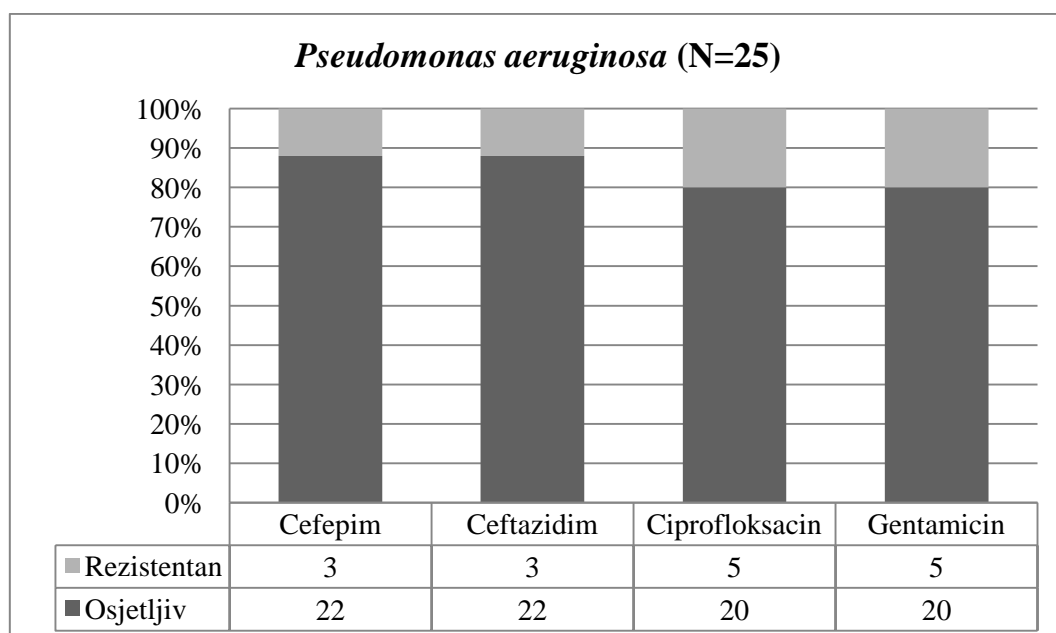
† rezistentan (engl. *drug resistant*)

‡multirezistentan (engl. *multidrug resistant*)

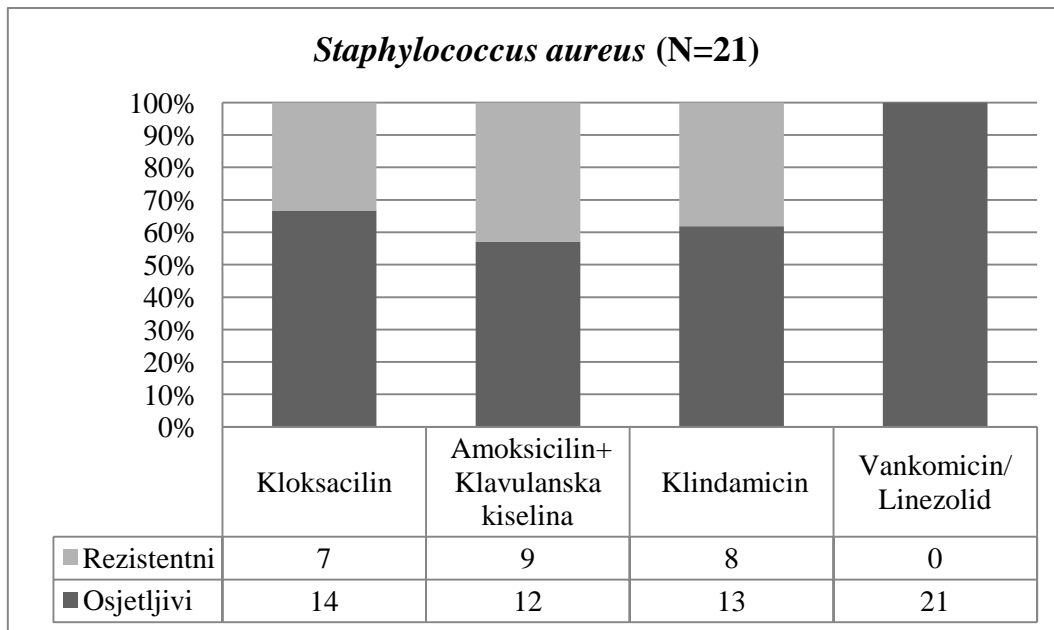
Najčešće izolirani patogen bio je *Acinetobacter baumannii*, a ukupno 97 % izoliranih bakterija soja *Acinetobacter baumannii* bilo je multirezistentno na antibiotike dok je *Pseudomonas aeruginosa* bio multirezistentan samo u 16 % slučajeva. Osjetljivost na antibiotike najčešće izoliranih bakterija prikazana je na slikama 6-8.



**Slika 6.** Osjetljivost na antibiotike *Acinetobacter baumannii*. Legenda: TMP-SMX= trimetoprim-sulfametoksazol.



**Slika 7.** Osjetljivost na antibiotike *Pseudomonas aeruginosa*



**Slika 8.** Osjetljivost na antibiotike *Staphylococcus aureus* (uključujući MRSA – meticilin rezistentan *S.aureus* i MRKNS – meticilin rezistentan koagulaza negativan *S.aureus*)

Svi izolirani *Acinetobacter baumannii* bili su osjetljivi na kolistin dok je osjetljivost na ostale antibiotike bila manja. 50 % izolata bilo je osjetljivo na ampicilin sa sulbaktamom. *Pseudomonas aeruginosa* je bio dobro osjetljiv u gotovo svim izolatima. 88 % izoliranih *Pseudomonas aeruginosa* je bilo osjetljivo na cefepim i ceftazidim, a 80 % ih je bilo osjetljivo i na ciprofloksacin i gentamicin. Uključujući MRSA i MRKNS, svi izolirani uzročnici tipa *Staphylococcus aureus* bili su osjetljivi na vankomicin i linezolid. Kod 67 % izoliranih *Staphylococcus aureus*, dobar bi se terapijski učinak postigao primjenom kloksacilina, a u većini tih slučajeva i primjenom klindamicina te kombinacije amoksicilina s klavulanskom kiselinom.

Uspoređivala se antibiotska terapija na dan uzimanja uzorka i na dan dospijeća nalaza aspirata traheje. Promatralo se ukupno 8 kliničkih situacija. U 4 situacije pacijenti na dan uzimanja uzorka nisu imali antibiotsku terapiju dok su u preostale 4 situacije imali 1 ili više antibiotika u terapiji. Pri dospijeću nalaza aspirata traheje, pacijenti bez terapije mogli su i dalje ostati bez terapije, mogao je biti uveden antibiotik, ali ne prema izoliranom uzročniku, mogao je biti uveden antibiotik prema izoliranom uzročniku i četvrta situacija je da antibiotik nije uveden jer je nalaz stigao postmortalno. Kod pacijenata koji su imali antibiotsku terapiju na dan uzimanja uzorka, na dan dospijeća nalaza aspirata traheje terapija je mogla ostati ista, moglo je doći do smanjenja broja antibiotika, mogao je biti uveden drugi antibiotik i četvrti je

slučaj da nije došlo do promjene zbog smrtnog ishoda. Broj i udio sterilnih i patoloških aspirata traheje prema navedenim slučajevima prikazan je u tablici 5.

**Tablica 6.** Antibiotička terapija prije uzorkovanja i nakon dospjeća mikrobiološkog nalaza aspirata traheje

<b>Antibiotik prije uzimanja uzorka aspirata traheje – Antibiotik nakon dospjeća mikrobiološkog nalaza</b>	<b>Sterilni aspirati traheje N=198 (%)</b>	<b>Patološki aspirati traheje N=178 (%)</b>	<b>P*</b>
Bez terapije - Bez terapije	33 (17)	8 (4)	<b>0,0003</b>
Bez terapije - Uveden antibiotik, ne prema izoliranom uzročniku	15 (7,5)	2 (1)	<b>0,005</b>
Bez terapije - Uveden antibiotik prema izoliranom uzročniku	0 (0)	17 (10)	<b>&lt;0,0001</b>
Bez terapije - Nema promjene zbog smrtnog ishoda	1 (0,5)	3 (2)	-
Ima terapiju - Terapija ostala ista	105 (53)	64 (36)	<b>0,001</b>
Ima terapiju - Smanjen broj antibiotika	20 (10)	9 (5)	0,101
Ima terapiju - Uveden drugi antibiotik	16 (8)	57 (32)	<b>&lt;0,0001</b>
Ima terapiju - Nema promjene zbog smrtnog ishoda	8 (4)	18 (10)	<b>0,034</b>

\*  $\chi^2$  kvadrat test

Kao što je vidljivo u tablici 6, ukupno 21 % pacijenata nije primalo nikakav antibiotik na dan uzimanja uzorka i na dan dospjeća nalaza aspirata traheje. Na temelju pristiglih nalaza aspirata traheje 10 % pacijenata, koji nisu primali antibiotik na dan uzimanja uzorka, dobilo je ciljani antibiotik prema mikrobiološkom nalazu. Kod 32 % slučajeva s patološkim aspiratom traheje, došlo je do promjene antibiotske terapije, što je i statistički više u odnosu na sterilne aspirate traheje ( $\chi^2$  kvadrat test,  $P < 0,0001$ ). Najčešće primjenjivani antibiotici na dan uzimanja uzorka i na dan dospjeća nalaza aspirata traheje su navedeni u tablici 7. Mnogi su pacijenti u terapiji imali više od jednog antibiotika pa je ukupan broj navedenih antibiotika na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje 508 dok je ukupan broj istih antibiotika na dan dospjeća nalaza aspirata traheje 461.

**Tablica 7.** Antibiotici na dan uzimanja i na dan dospijeća nalaza aspirata traheje

Antibiotik	Terapija na dan uzimanja uzorka aspirata traheje (N=508)	Terapija na dan dospijeća nalaza aspirata traheje (N=461)	P*
Penicilin	14 (3%)	12 (3%)	>0,99
Amoksisicilin+Klavulanska kiselina	95 (19%)	64 (14%)	0,052
Piperacilin+Tazobactam	25 (5%)	23 (5%)	0,920
Kloksacilin	5 (1%)	10 (2%)	0,217
Cefazolin	15 (3%)	6 (1%)	0,122
Ceftazidim	7 (1%)	9 (2%)	0,654
Ceftriakson	11 (2%)	16 (3%)	0,298
Imipenem	14 (3%)	17 (4%)	0,521
Meropenem	43 (8%)	45 (10%)	0,554
Vankomicin	18 (4%)	18 (4%)	0,887
Linezolid	6 (1%)	6 (1%)	0,920
Tigeciklin	8 (2%)	7 (1,5%)	0,841
Ciprofloksacin	31 (6%)	30 (6,5%)	0,887
Gentamicin	56 (11%)	38 (8%)	0,176
Metronidazol	99 (19%)	70 (15%)	0,093
Ampicilin+Sulbactam	13 (3%)	17 (4%)	0,409
Kolistin	33 (6%)	54 (12 %)	<b>0,006</b>
Flukonazol	15 (3%)	19 (4%)	0,416

\*  $\chi^2$  kvadrat test

Najčešće primjenjivani antibiotici na dan uzimanja uzorka aspirata traheje bili su metronidazol (19 %), amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom (19 %) i gentamicin (11 %). Na dan dospijeća nalaza aspirata traheje najčešće su primjenjivani antibiotici bili ponovo metronidazol (14 %) i amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom (13 %) te kolistin (12 %). Iako su metronidazol i amoksisicilin sa klavulanskom kiselinom bili najčešće primjenjivani antibiotici i na dan uzimanja i na dan dospijeća nalaza aspirata traheje, došlo je do pada primjene istih u terapiji nakon mikrobiološke analize aspirata, ali razlika nije statistički značajna ( $\chi^2$  kvadrat test,  $P>0,01$ ). Nasuprot tomu, na dan dospijeća nalaza aspirata traheje porasla je primjena kolistina, a razlika je i statistički značajna u odnosu na dan uzimanja uzorka ( $\chi^2$  kvadrat test,  $P<0,01$ ).

**Tablica 8.** Usporedba empirijske terapije na dan uzimanja uzorka patološkog aspirata traheje i terapije nakon dospjeća mikrobiološkog nalaza

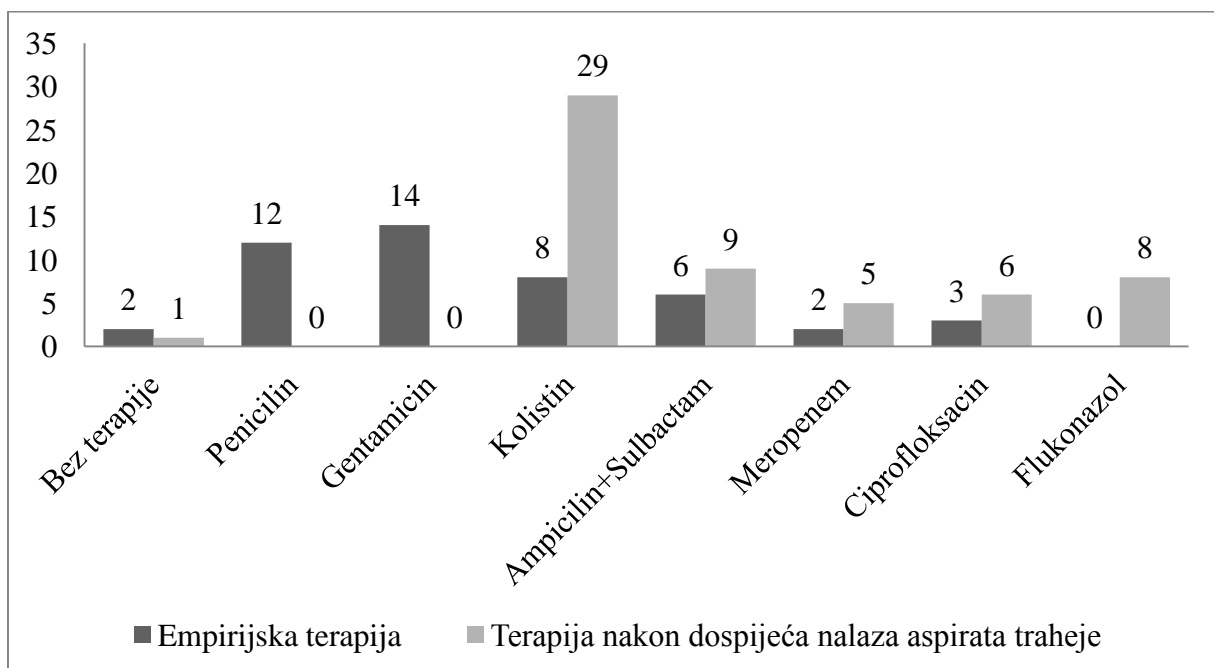
Antibiotik	Terapija na dan uzimanja uzorka patološkog aspirata traheje N=266	Terapija nakon dospjeća nalaza patološkog aspirata traheje N=246	P*
Penicilin	4	3	>0,99
Amoksisilin+Klavulanska kiselina	47	24	<b>0,010</b>
Kloksacilin	3	8	0,129
Piperacilin	1	1	>0,99
Piperacilin+Tazobactam	9	4	0,265
Cefazolin	2	0	0,499
Cefuroksim	2	2	>0,99
Ceftriakson	3	6	0,323
Ceftazidim	7	8	0,795
Cefepim	1	2	0,610
Imipenem	10	9	>0,99
Meropenem	21	18	0,868
Ertapenem	6	6	>0,99
Vankomicin	11	7	0,479
Linezolid	2	2	>0,99
Tigeciklin	6	4	0,753
Teikoplanin	5	5	>0,99
Metronidazol	39	25	0,141
Gentamicin	24	10	<b>0,031</b>
Fosfomicin	5	6	0,764
Ciprofloksacin	15	23	0,129
Levofloksacin	2	1	>0,99
Trimetoprim+Sulfametoksazol	1	0	>0,99
Rifampicin	5	8	0,403
Ampiclin+Sulbactam	9	14	0,285
Kolistin	15	39	<b>0,0001</b>
Flukonazol/Vorikonazol	11	11	>0,99

\*Fisherov egzaktni test



U tablici 8 navedeni su antibiotici empirijski ordinirani na dan uzimanja uzorka patološkog aspirata traheje i antibiotici ordinirani nakon dospjeća nalaza aspirata traheje. Na dan uzimanja aspirata traheje, u kojem je izoliran neki od patogenih mikroorganizama, ponovo su najčešće ordinirani antibiotici amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, metronidazol i gentamicin, a slijede ih meropenem, ciprofloksacin i kolistin. Nakon dospjeća nalaza patološkog aspirata traheje najčešće ordinirani antibiotik bio je kolistin, a razlika je bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ). Došlo je i do statistički značajnog pada (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,05$ ) kombinacije amoksicilina s klavulanskom kiselinom.

Na slici 9 prikazana je usporedba nekih od antibiotika na dan uzimanja uzorka i na dan dospjeća nalaza aspirata traheje u kojima je bio izoliran *Acinetobacter baumannii*.



**Slika 9.** Usporedba empirijske terapije na dan uzimanja uzorka i terapije nakon dospjeća nalaza aspirata traheje s izoliranim *Acinetobacter baumannii*.

Na dan uzimanja uzorka u kojem je bio izoliran *Acinetobacter baumannii* najčešće empirijski ordinirani antibiotici bili su gentamicin, penicilin i kolistin. Dok su na dan dospjeća nalaza aspirata traheje, najčešće ordinirani kolistin i ampicilin sa sulbaktamom.

Analiza čimbenika pri izolaciji patogenih bakterija u aspiratu traheje pokazala je statistički značajnu povezanost izolacije patogenih bakterija, dana hospitalizacije i dana respiracijske potpore disanju prije uzimanja uzorka ( $\rho = 0,176$ ;  $P = 0,001$ ), te izolacije patogenih bakterija i niskih vrijednosti hemoglobina ( $\rho = -0,143$ ;  $P = 0,005$ ), dok korelacija s

brojem leukocita nije bila statistički značajna ( $\rho=-0,010$ ;  $P= 0,844$ ). Pojavnost pneumonije također je korelirala s duljinom hospitalizacije ( $\rho=-0,248$ ;  $P< 0,000$ ); niskim hemoglobinom ( $\rho=-0,137$ ;  $P= 0,008$ ) i infiltratima vidljivim na RTG-u ( $\rho=-0,416$ ;  $P< 0,001$ ).

## 5. RASPRAVA

U ovom presječnom istraživanju bilo je uključeno 209 bolesnika od kojih je 62 % muškaraca i 38 % žena. Aritmetička sredina dobi ispitanika iznosila je 64,6 godina sa standardnom devijacijom 16,7. Sličan profil pacijenata na JIL-u dobiven je i u studiji provedenoj u Brazilu gdje je u uzorku od 146 pacijenata bilo 58,9 % muškaraca, a aritmetička sredina godina je bila 60,5 sa standardnom devijacijom 19,2 (23).

Pored gastrointestinalnih i neuroloških bolesti, najčešće ulazne dijagnoze bile su respiratorne bolesti i to akutna respiracijska insuficijencija. Upravo je to bio i glavni razlog zbog koga je kod 99 % pacijenata primijenjena neka od invazivnih tehnika mehaničke ventilacije. Aritmetička sredina dana na respiratoru bila je 5,46. Akutnoj respiracijskoj insuficijenciji mogle su prethoditi gotovo sve ulazne dijagnoze opisane kod spomenute skupine pacijenata (kardiovaskularni šok, sepsa, trauma), a respiracijska insuficijencija je mogla nastupiti i postoperativno jer je 75 % pacijenata bilo operirano. Upravo je i studija provedena u Brazilu pokazala kako su na uzorku od 1115 pacijenata smještenih na JIL i mehanički ventiliranih najčešće indikacije za mehaničku ventilaciju bile sepsa, šok i pneumonija dok je postotak operiranih bio nešto manji. 51 % pacijenata koji su bili mehanički ventilirani u spomenutom istraživanju je umrlo, slično kao i u ovom istraživanju (24).

Vrijednosti su trombocita na dan uzimanja uzorka aspirata traheje s izoliranim mikroorganizmom bile u prosjeku veće od vrijednosti na dan uzimanja sterilnog aspirata što je bilo i statistički značajno. Postojala je i pozitivna korelacija leukocita i trombocita na cijelom uzorku aspirata traheje. Trombociti, koji su prisutni u velikom broju u cirkulaciji, na svojoj površini izražavaju nekoliko funkcionalnih imunoreceptora, uključujući receptore komplementa, FcγR, Toll-like receptore, ali i neke integrine zaslužne za hemostatički odgovor. Bakterije se vežu na navedene receptore, a sudbinu bakterije vezane na trombocite ispitala su brojne studije. Nekoliko je studija pokazalo da aktivirani trombociti imaju sposobnost internalizacije bakterije, kao što je *Staphylococcus aureus*. Djelovanjem fagolizosoma i antimikrobnih peptida u unutrašnjosti trombocita dolazi do raspadanja bakterije, a brojne su studije pokazale i da stimulacija trombocita bakterijskim komponentama dovodi do otpuštanja imunomodulacijskih faktora. Zbog toga su trombociti dobar pokazatelj upalnog odgovora, što je u skladu s pozitivnom linearnom korelacijom leukocita i trombocita dobivenoj u ovom istraživanju (25).

U skupini pacijenata koji su ovdje analizirani, vrijednosti hemoglobina su u prosjeku niže na dan uzimanja uzorka aspirata kod pacijenata s izoliranim mikroorganizmom naspram vrijednosti hemoglobina kod pacijenata sa sterilnim aspiratima traheje, što je bilo i statistički značajno. Postojala je i negativna korelacija hemoglobina i CRP-a na cijelom uzorku aspirata traheje. Upravo su i brojne druge studije pokazale statistički značajnu korelaciju između anemije i infekcije, odnosno povišenih vrijednosti CRP-a. Iako su patofiziološki mehanizmi različiti, anemija se redovito javlja i kod akutnih i kod kroničnih infekcija. Jedan od mehanizama nastanka anemije povezane s infekcijom je poremećeno otpuštanje željeza od strane retikuloendotelnog sustava, zbog povećane koncentracije hepcidina, regulatornog hormona kojeg proizvode stanice jetre, a koncentracija mu raste s upalom. Hepcidin inducira degradaciju feroportina, koji je odgovoran za transmembranski prijenos željeza u transferin. Sve je ovo u skladu s negativnom korelacijom hemoglobina i CRP-a te nižih vrijednosti hemoglobina dobivenih kod pacijenata s patološkim aspiratom traheje (26).

### **5.1. Izolirani patogeni uzročnici u aspiratima traheje i osjetljivost na antibiotike**

U 88 % patoloških aspirata traheje izolirane su bakterije od kojih su 83 % bile gram-negativne. Najčešće su izolirani *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* i *Klebsiella spp.* Sličan udio izoliranih bakterija u bolesnika s VAP-om pokazale su brojne druge studije u kojima su također u najvećem postotku bile izolirane gram-negativne enterobakterije. Iako su u mnogim studijama u najvećem postotku bili izolirani *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, u ovom istraživanju najčešće izolirani uzročnik, bio je *Acinetobacter baumannii*, a 97% izoliranih acinetobaktera bilo je multirezistentno, slično kao i u istraživanju provedenom u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice gdje je 19 od 20 izoliranih acinetobaktera bilo multirezistentno (13, 19, 27).

Od 2008. do 2016. godine rezistencija *Acinetobacter baumannii* na karbapeneme naglo se proširila te su se 2016. godine u Hrvatskoj bilježile visoke stope neosjetljivosti acinetobaktera na imipenem (85 %) i meropenem (86 %), a gotovo svi izolati u ovom istraživanju bili su rezistentni na imipenem (98 %). Iako ne postoje jasni dokazi o učinkovitosti ampicilin sa sulbaktamom na *Acinetobacter baumannii*, ovaj antibiotik je jedan od rijetkih koji pokazuje učinkovitost protiv acinetobaktera te se osjetljivost izoliranih acinetobaktera na ampicilin sa sulbaktamom u Hrvatskoj i dalje testira i interpretira. Rezistencija se posljednjih godina zadržala u visokom postotku (43 % u 2014., 55 % u 2015., 49 % u 2016.), a slično se pokazalo i u ovom istraživanju u kojem je rezistencija

*Acinetobacter baumannii* na ampicilin sa sulbaktamom iznosila 50 % dok je studija provedena u Zagrebu u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice pokazala puno veću osjetljivost, sa samo 8 % acinetobaktera rezistentnih na ampicilin sa sulbaktamom. Osjetljivost na kolistin se zasada određuje samo kod pseudomonasa i acinetobaktera rezistentnih na krabapeneme. Iako su registrirani pojedinačni izolati ovih bakterija rezistentni na kolistin, u ovom istraživanju su svi izolirani uzročnici soja *Acinetobacter baumannii* bili osjetljivi na ovaj antibiotik (19, 28).

Multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa* već duže vrijeme predstavlja problem u Hrvatskoj. Riječ je o ubikvitarnom mikroorganizmu koji je jedan od najčešćih uzročnika teških nozokomijalnih infekcija, osobito kod imunokompromitiranih i pacijentana smještenih u JIL-u (29). Udio multirezistentnih bakterija soja pseudomonas u ovom istraživanju iznosio je 16 %. Istraživanje provedeno u SAD-u bilježilo je stalni porast multirezistentnih pseudomonasa u razdoblju od 1993. (4 %) do 2002. (14 %) (30). Godine 2016. u Hrvatskoj je rezistencija pseudomonasa na imipenem je iznosila 20 %, a na meropenem 21 % dok je rezistencija na ostale testirane antibiotike nešto manja: cefepim (9 %), cetazidim (14 %), gentamicin (22 %), piperacilin sa tazobaktamom (10 %). Slična rezistencija na antibiotike pokazala se i u ovom istraživanju u kojem su većina izoliranih pseudomonasa bili dobro osjetljivi (28).

*Staphylococcus aureus* izoliran je u 12 % aspirata traheje dok je 33 % izolata bilo meticilin rezistentno. Nakon pada MRSA sojeva uočenog poslije 2010. godine, posljednjih godina u Hrvatskoj stopa MRSA sojeva ponovo raste (12 % u 2014., 14 % u 2015., 16 % u 2016.). Druge su studije pokazale i puno veće postotke izoliranih stafilokoka s isto tako značajnim udjelom MRSA (6,16). MSSA je uobičajeno rezistentan na penicilin dok na druge antistafilokokne antibiotike ne pokazuje značajnije stope rezistencije. Svi izolirani MSSA sojevi u ovom istraživanju bili su osjetljivi na kloksacilin, 93 % je bilo osjetljivo na klindamicin, a 86 % bilo je osjetljivo na amoksicilin sa klavulanskom kiselinom. 2016. godine u Hrvatskoj udio MSSA sojeva rezistentnih na klindamicin iznosio je 10 %, dok je u ovom istraživanju 7 % MSSA bilo rezistentno na klindamicin. Udio MRSA sojeva rezistentnih na klindamicin bilježio je u Hrvatskoj do 2016. godine rast kada je iznosio 83 % dok su ovom istraživanju svi izolirani MRSA bili rezistentni na klindamicin. Rezistencija MRSA na linezolid i vankomicin u Hrvatskoj 2016. godine nije uočena, jednako kao i u ovom istraživanju (28).

## 5.2. Antibiotička terapija

Uspoređujući antibiotsku terapiju na dan uzimanja uzorka i na dan dospijeća nalaza aspirata traheje, pokazalo se da u 21 % slučajeva pacijenti na ta dva dana nisu imali nikakvu antibiotsku terapiju, a među tim je pacijentima statistički značajno veći broj onih koji su imali sterilne aspirate traheje. U istraživanju provedenom u Italiji kod 7 % pacijenata sa sepsom nije bila započeta empirijska terapija antibioticima dok u ovom istraživanju 17 % pacijenata s patološkim aspiratom traheje nije imalo započetu empirijsku antibiotsku terapiju, a kod 10 % njih je pri dospijeću mikrobiološkog nalaza uveden antibiotik prema antibiogramu. U istom tom istraživanju kod 37,6 % septičnih pacijenata je došlo do promjene terapije što približno odgovara 32 % slučajeva patološkog aspirata traheje, dobiveno u ovoj studiji, kada su pacijenti imali neodgovarajuću antibiotsku terapiju prema mikrobiološkim nalazima izolata (31).

U 5 % slučajeva patološkog aspirata traheje došlo je do deeskalacije antibiotske terapije, odnosno smanjenja broja antibiotika ili prekida antibiotske terapije. Brojna su istraživanja pokazala da su ishodi liječenja gotovo jednaki u slučaju deeskalacije antibiotske terapije i slučaju kada se nastavilo s prvobitno započetoj terapijom. Istraživanja su isto tako pokazala da se deeskalacijom antibiotika nadzire i antibiotska rezistencija patogena, smanjuju se nuspojave prouzrokovane antibioticima, kao što su infekcije s *Clostridium difficile* ili superinfekcije rezistentnim bakterijama i kandidom, a smanjuje se i sveukupni trošak liječenja. U istraživanju provedenom 2009., koje je uključivalo 139 operiranih pacijenata s bolničkom pneumonijom i u kojem je do deeskalacije terapije došlo u 55 % slučajeva, pokazalo se da je u 27,3 % slučajeva s deeskalacijom i 35,1 % slučajeva bez deeskalacije došlo do rekurentne pneumonije. Isto to istraživanje je pokazalo da je smrtnost bila veća kod pacijenata bez deeskalacije, 42,1 % nasuprot 33,8 % (32).

Najčešće primjenjivani antibiotici na dan uzimanja uzorka aspirata traheje bili su metronidazol, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i gentamicin. Oni su činili 49 % ukupnog broja antibiotika ordiniranih na dan uzorkovanja aspirata traheje dok je nakon dospijeća nalaza aspirata traheje došlo do pada njihove primjene: metronidazol (15 %), amoksicilin sa klavulanskom kiselinom (14 %), gentamicin (8 %). Do pada primjene je došlo zbog velikog postotka izoliranih multirezistentnih uzročnika kod kojih ovi antibiotici ne bi postigli dobar terapijski učinak, ali su i dalje među najčešće primjenjivanim antibioticima na dan dospijeća nalaza aspirata traheje što se može objasniti i velikim brojem sterilnih aspirata traheje kada u 53 % slučajeva nije došlo do promjene antibiotske terapije.

Veliki udio metronidazola u terapiji kod ispitivane skupine pacijenata može se objasniti i zbog velikog udjela laparotomije (41 %), gdje postoji rizik od nastanka intraabdominalne infekcije, a metronidazol je i dalje jedan od najučinkovitijih antibiotika u liječenju kompliciranih i ozbiljnih intraabdominalnih infekcija (33). Pad primjene amoksicilina s klavulanskom kiselinom je u skladu s istraživanjem provedenim u Indiji, koje je pokazalo da je 97 % izolata bronhoalveolarne lavaže i endotrahealnog aspirata bilo rezistentno na ovaj antibiotik (20). U ovom istraživanju amoksicilin sa klavulanskom kiselinom bi dobar terapijski učinak postigao samo kod nekoliko patogena, kao što su MSSA i *Streptococcus pneumoniae*.

Promatrajući empirijsku terapiju na dan uzimanja uzorka aspirata traheje s izoliranim mikroorganizmom pokazalo se da su ponovo najčešće ordinirani antibiotici bili amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, metronidazol i gentamicin. Ova tri antibiotika uglavnom se ne navode kao empirijska terapija u smjernicama za liječenje bolničkih pneumonija te je ponovo uočen pad primjene istih nakon dospjeća nalaza patološkog aspirata traheje pri čemu je ovaj put pad primjene kombinacije amoksicilin sa klavulanskom kiselinom bio i statistički značajan. Prema učestalosti empirijski ordiniranih antibiotika u ovom istraživanju slijede meropenem, ciprofloksacin i kolistin. Brojne smjernice upravo navode karbapeneme (meropenem) i fluorokinolone (ciprofloksacin) kao empirijsku terapiju. Kinoloni su, pored ceftriaksona, lijek izbora za bolničku pneumoniju ukoliko ne postoje rizici za infekciju multirezistentnim uzročnicima dok se meropenem navodi kao jedan od antibiotika za bolničku pneumoniju ukoliko postoji rizik za infekciju multirezistentnim uzročnikom. Nakon dospjeća nalaza patološkog aspirata traheje, došlo je i do porasta u primjeni ciprofloksacina, što potvrđuje učinkovitost ovog antibiotika, iako razlika nije statistički značajna. Iako se kolistin i ampicilin sa sulbaktamom u smjernicama ne navode kao empirijska terapija za liječenje bolničkih pneumonija, često su bili empirijski ordinirani. U većini slučajeva opravdano zbog visokog udjela multirezistentnog *Acinetobacter baumannii* (21).

Multirezistentne bakterije stalna su prijetnja u okruženju intenzivnog liječenja. Najčešće primjenjivani antibiotici za liječenje rezistentnih gram-pozitivnih bakterija su vankomicin, linezolid i tigeciklin dok se u liječenju rezistentnih gram-negativnih bakterije primjenjuju karbapenemi, piperacilin sa tazobaktamom i kolistin te brojne kombinacije ovih antibiotike (33). Vankomicin i linezolid obično se koriste u liječenju MRSA, a brojne studije su uspoređivale linezolid s vankomicinom u terapiji za MRSA. Neke studije nisu ustanovile prednost i bolju učinkovitost jednog antibiotika nad drugim dok su neke studije pokazale

superiornost i bolju djelotvornost linezolida u odnosu na vankomicin, ali podjednaku učinkovitost što se tiče preživljenja (35, 36). U ovom istraživanju vankomicin je češće ordiniran u odnosu na linezolid. Zbog povećane učestalosti multirezistentnih uzročnika i nedostatka novih učinkovitih antimikrobnih lijekova, došlo je do ponovnog korištenja kolistina koji je u prošlosti bio uklonjen iz upotrebe zbog svoje potencijalne nefrotoksičnosti i neurotoksičnosti (37). U istraživanju se pokazalo kako je došlo do značajnog porasta primjene kolistina nakon dospjeća nalaza aspirata traheje, što je se moglo i očekivati jer je 50 % izoliranih mikroorganizama bilo multirezistentno. Kolistin je bio jedini lijek dovoljno učinkovit u liječenju svih izolata *Acinetobacter baumannii*. Potrošnja ampicilina sa sulbaktamom je na dan dospjeća nalaza aspirata traheje porasla za 1 %. Porast potrošnje je očekivan zbog 50 % izolata *Acinetobacter baumannii* osjetljivih na ovaj antibiotik, iako razlika na dan uzimanja uzorka i na dan dospjeća nalaza aspirata traheje nije statistički značajna.

Ukupno 185 od 376 aspirata traheje, koji su uzeti od 211 pacijenata, uzorkovano je u kliničkoj situaciji kada je prema smjernicama *Infectious Diseases Society of America* i *American Thoracic Society* kod pacijenata bilo zadovoljeno barem 3 od 4 kriterija za utvrđivanje dijagnoze upale pluća. To su pozitivan auskultacijski nalaz, RTG potvrđen infiltrat, povišeni upalni markeri ( $L > 12$  i/ili  $CRP > 100$ ) i hospitalizacija duža od 4 dana i/ili respiracijska insuficijencija. Prema navedenim smjernicama u ovim bi slučajevima pacijentu do pristizanja mikrobiološkog rezultata aspirata traheje bilo uputno uvesti antibiotike širokog spektra i to jedan koji bi pokrio MSSA npr. meropenem ili ciprofloksacin, ako postoji sumnja na MRSA onda vankomicin ili linezolid. Uz to se preporuča uvesti i jedan ili dva antibiotika koji bi pokrili *Pseudomonas aeruginosa*. Također, preporuka je da pacijenti dobiju i antibiotik koji je primjeren najčešćem lokalno-prisutnom mikroorganizmu. Obzirom da je to u našoj ustanovi *Acinetobacter baumannii*, koji je izoliran u 34 % patoloških aspirata traheje, uputno bi bilo uvesti i antibiotik koji bi djelovao na acinetobakter.

Antibiotik za terapiju *Acinetobacter baumannii* bi se prema navedenim smjernicama primijenio kod 185 od 376 slučaja aspirata traheje kada su pacijenti ispunjavali kliničke kriterije za bolničke pneumonije. Od toga broja kod njih 99 od 185 je izolirana patogena bakterija, a od toga je u 47 uzoraka izoliran acinetobacter. Ovo bi značilo da bi empirijska terapija kod 25,3 % pacijenata uspješno pogodila *Acinetobakter baumannii* kao uzročnu bakteriju.



Ukoliko bi se prema preporukama primijenio antistafilokokni lijek, npr. meropenem ili ciprofloksacin, on bi djelovao na manji broj jer je 1/3 stafilokoka MDR. Tako je u našoj populaciji kod pacijenata s klinički pozitivnim kriterijima za pneumoniju nađeno svega 9 (5%) izolata stafilokoka dok je 13 izolata bilo u skupini bez jasnih kliničkih kriterija za pneumoniju. Kada bismo kod 185 pacijenata empirijski primjenjivali antistafilokokni lijek, tada bi 5 % pacijenata dobilo pravi lijek, a ako izuzmemo sojeve bakterija koji su rezistentni na više lijekova oko 3 % (9).

Nedostatak ove studije je ručno unošenje prikupljenih podataka u bazu podataka koje zahtijeva puno vremena, a moguće su i greške prilikom unošenja. Kvaliteta istraživanja bi porasla ukoliko bi se podaci o izoliranim mikroorganizmima i njihovoj osjetljivosti bilježili automatski što bi dovelo do manje vjerojatnosti greške, a oblikovali bi se i registri, koji bi služili za oblikovanje sveobuhvatnijih istraživanja.

Još je jedan nedostatak taj što su kod opisane skupine pacijenata osim aspirata traheje rađeni i brojni drugi uzorci za mikrobiološku analizu kao što su hemokultura, urinokultura, bris rane itd., a sve je to moglo bitno utjecati na donošenje odluke o empirijskoj terapiji za pneumoniju, iako su u mnogim slučajevima izolirani različiti patogeni mikroorganizmi u različitim mikrobiološkim uzorcima. Osim toga, nerijetko je kod jednog pacijenta uzorkovano više od jednog aspirata traheje, a često su se u serijskim aspiratima traheje izolirali i isti patogeni mikroorganizmi te su pacijenti u tim slučajevima imali već odgovarajuću terapiju. Međutim, u nekim slučajevima je nakon nekoliko sterilnih aspirata traheje uslijedio i izolirani patogeni mikroorganizam, a često su se nakon jednog izoliranog patogena infekcije dodatno zakomplicirale nekim drugim mnogo rezistentnijim mikroorganizmom te je u takvim situacijama procjena empirijske terapije bila od izuzetnog značaja.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Najčešća ulazna dijagnoza kod pacijenata kod kojih je uzorkovan aspirat traheje bila je akutna respiracijska insuficijencija, a gotovo svi pacijenti s respiracijskom insuficijencijom bili su ventilirani invazivnom tehnikom mehaničke ventilacije.
2. Najčešće indikacije koje su prethodile uzimanju uzorka aspirata traheje bili su pozitivan auskultacijski nalaz, respiracijska insuficijencija i patološke vrijednosti upalnih laboratorijskih parametara.
3. Kod patoloških aspirata traheje, vrijednosti hemoglobina su manje dok su vrijednosti trombocita veće u odnosu na sterilne aspirate traheje.
4. Polovina mikroorganizama u JIL-u izoliranih u aspiratima traheje je multirezistentno.
5. Većina izoliranih patogena u aspiratima traheje su gram-negativne bakterije, a najčešće izolirane bakterije bile su *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*.
6. Gotovo svi izolirani *Acinetobacter baumannii* bili su multirezistentni na antibiotike, a svi izolirani acinetobakteri bili su osjetljivi na kolistin dok je polovina izolata bilo osjetljivo i na kombinaciju ampicilin sa sulbactamom.
7. U ukupno 42 % slučajeva nakon dospjeća patološkog nalaza aspirata traheje uveden je antibiotik ili je došlo do zamjene antibiotika prema antibiogramu.
8. Najčešće ordinirani antibiotici na dan uzimanja uzorka i na dan dospjeća nalaza aspirata traheje bili su metronidazol i amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, a na dan dospjeća nalaza aspirata traheje porasla je primjena kolistina.
9. Najčešće empirijski ordinirani antibiotici prije uzorkovanja aspirata traheje s izoliranim patogenim mikroorganizmom bili su amoksicilin sa klavulanskom kiselinom, metronidazol i gentamicin dok je najčešće ordinirani antibiotik nakon pristizanja mikrobioloških rezultata aspirata traheje bio kolistin.
10. Kada bi se primijenila empirijska antibiotska terapija prema ISKRA smjernicama kod bolesnika s kliničkim znacima upale pluća, ona bi bila djelotvorna na približno 10 % uzročnika pneumonije u našoj ispitivanoj populaciji.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Identificirati patogene mikroorganizme u uzorcima aspirata traheje i ispitati njihovu osjetljivost na antibiotike. Usporediti terapiju koja je uvedena temeljem nalaza aspirata traheje s terapijom koja bi se uvela empirijski.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Materijal i metode:** U istraživanje je bilo uključeno 209 pacijenata koji su bili smješteni na JIL u razdoblju od listopada 2016. do rujna 2017. godine. Pacijentima su analizirane povijesti bolesti, terapijske liste i ukupno 376 aspirata traheje. Identificirali su se patogeni mikroorganizmi izolirani u aspiratima traheje i opisana je osjetljivost najčešće izoliranih bakterija. Usporedila se antibiotska terapija na dan uzimanja uzoraka aspirata traheje s terapijom nakon dospjeća nalaza aspirata traheje. Korištene statističke metode su t-test,  $\chi^2$  test, Fisherov egzaktni test te Pearsonov koeficijent korelacije.

**Rezultati:** Aritmetička sredina dobi ispitanika iznosila je 64,6 godina, a najčešća ulazna dijagnoza bila je akutna respiracijska insuficijencija. U aspiratima traheje najčešće su izolirane gram-negativne bakterije od kojih je najčešće izoliran multirezistentni *Acinetobacter baumannii*. U 32 % slučajeva antibiotska terapija na dan uzorkovanja aspirata traheje nije bila odgovarajuća i došlo je do promjene antibiotika. Na dan uzorkovanja aspirata traheje pacijenti su u terapiji najčešće imali metronidazol, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom i gentamicin dok su najčešće ordinirani antibiotici na dan dospjeća nalaza aspirata traheje bili metronidazol, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom i kolistin. Porast primjene kolistina nakon dospjeća nalaza aspirata traheje je statistički značajan.

**Zaključak:** Multirezistentne gram-negativne bakterije najčešće su izolirani mikroorganizmi u aspiratu traheje kod pacijenata smještenih na JIL-u s visokim udjelom *Acinetobacter baumannii*, koji je dobro osjetljiv na kolistin.

**Ključne riječi:** aspirat traheje, bolnička pneumonija, empirijska antibiotska terapija, jedinica intenzivnog liječenja, multirezistentne bakterije

## 8. SUMMARY

**A comparison of the empirical antibiotic therapy and therapy based on the tracheal aspirates analysis in the intensive care unit during one year period**

**Objectives:** The aim of this study is to identify pathogenic microorganisms in tracheal aspiration samples and examine their sensitivity to antibiotics. Furthermore, the aim is to compare therapy administered based on results of tracheal aspirate cultures to adequate empirical treatment strategies.

**Study design:** cross-sectional study

**Materials and Methods:** 209 patients admitted to the ICU from October 2016 to September 2017 were included in the study. Disease histories, therapeutic list and in total 376 tracheal aspirates analyzed. Pathogenic microorganisms isolated in tracheal aspirates were identified and antibiotic sensitivity of the most commonly isolated bacteria was described. Antibiotic therapy on the day of tracheal aspirate sampling was compared to the therapy administered when results of tracheal aspirate cultures came in. Statistical analysis was performed using t-test,  $\chi^2$  test, Fisher's exact test and Pearson's correlation.

**Results:** Arithmetic mean age of patients was 64.6 years. The most common admission diagnosis was acute respiratory failure. The most frequent pathogenic microorganisms isolated in tracheal aspirates were gram negative bacteria, and the most frequently isolated one was multiresistant *Acinetobacter baumannii*. In 32% of cases antibiotic therapy on the day of tracheal aspirate sampling was not adequate and there was a change of antibiotics. On the day of tracheal aspirate sampling the most common antibiotics used in patients' therapy were metronidazole, amoxicillin + clavulanic acid and gentamicin, while most frequent antibiotics administered on the day tracheal aspirate cultures results came in were metronidazole, amoxicillin + clavulanic acid and colistin. The increase in the use of colistin after the tracheal aspirates results came in is statistically significant.

**Conclusion:** Multiresistant gram negative bacteria are most commonly isolated microorganisms in tracheal aspirate in patients admitted to the ICU, with a high share of *Acinetobacter baumannii*, which is sensitive to colistin therapy.

**Keywords:** empirical antibiotic therapy, hospital pneumonia, ICU, multiresistant bacteria, tracheal aspirate

**9. LITERATURA**

1. Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. 2., dopunjeno i izmjenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
2. Mađarić V. Bolničke infekcije kao indikator kvaliteta zdravstvene skrbi. *Medicus*. 2011; 20(1):125-127.
3. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017;7(5):475-482.
4. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. *Intenzivna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
5. Bartolek Hamp D, Cavrić G, Prkačin I, Houra K, Perović D, Ljubičić T, Elezović A. Infekcija i sepsa kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika. *Acta Med Croatica*. 2015;69(3): 203-209.
6. Spieth P, Koch T, Gama de Abreu M. Beatmungskonzepte in der Intensivmedizin. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(42):714-20.
7. Suljević I, Beharić S, Šurković I. Complications in preserving the airway in intensive care unit patients. *Acta Clin Croat*. 2012;51(3):519-524.
8. Walter Striebel H. *Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der Klinischen Praxis*, 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2015.
9. Kalil AC. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *CID*. 2016;63(1 September):e61.
10. Dandagi GL. Nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Lung India*. 2010;27(3):149-53.
11. Puretić H, Žuljević E, Jakopović M. Bolničke pneumonije. *Medicus*. 2016;25(1):47-55.
12. Mudda A, Sanjeev SG, Ravi, Shruthi S, Anil T. Etiological profile in patients with ventilator associated pneumonia in ICU at a tertiary care hospital. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2013;2(15):2552-2557.

13. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):81-85.
14. Bedenić B, Sardelić S, Ladavac M. Multirezistentne bakterije. *Acta Med Croatica*. 2015;69(3):211-216.
15. Kuzman I. Pneumonije: uzročnici i dijagnostika. *Medicus*. 2005;14(1):71-82.
16. McCauley LM, Webb BJ, Sorensen J, Dean NC. Use of tracheal aspirate culture in newly intubated patients with community-onset pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):376-81.
17. Frota OP, Ferreira AM, da Silva Barcelos L, Watanabe E, Carvalho NCP, Rigotti MA. Collection of tracheal aspirate: Safety and microbiological concordance between two techniques. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(4):618-624.
18. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clinical Infect Dis*. 2009; 49(11):1749-1755.
19. Magdić Turković T, Gverić Grginić A, Đuras Cuculić B, Gašpar B, Širanović M, Perić M. Microbial Profile and Antibiotic Susceptibility Patterns of Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Unit, Sestre Milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia. *Acta Clin Croatia*. 2015;54(2):127-135.
20. Gupta N, Soneja M, Ray Y, Sahu M, Vinod KS, Kapil A, Biswas A, Wig N, Sood R. Nosocomial pneumonia: Search for an empiric and effective antibiotic regimen in high burden tertiary care centre. *Drug Discov Ther*. 2018;12(2):97-100.
21. Abram M, Francetić I, Komen Ušljebrka H, Milić S, Mimica Matanović S, Palčevski G, i sur. Smjernice za bolničku primjenu antimikrobnih lijekova. Treće, revidirano i dopunjeno izdanje. Rijeka: 1000 komada, 2011./2012.
22. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
23. De Freitas ER. Profile and severity of the patients of intensive care units: prospective application of the APACHE II index. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010;18(3):317-23.
24. Fialkow L, Farenzena M, Wawrzeniak IC, Brauner JS, Rios Vieira SR, Vigo A , i sur.

- Mechanical ventilation in patients in the intensive care unit of a general university hospital in southern Brazil: an epidemiological study. *Clinics*. 2016; 71(3):145-151.
25. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, Pozzetto B, Cognasse F, Garraud O. Platelets and infections - Complex interactions with bacteria. *Front Immunol*. 2015;6(82):1-18.
  26. Viana MB. Anemia and infection: a complex relationship. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):90-92.
  27. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia: Role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures. *J Infect Dis Med*. 2010;14(8):723-729.
  28. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V, Žmak Lj, Obrovac M, Payerl Pal M. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2017
  29. Cabot G, Zamorano L, Moyà B, Juan C, Navas A, Blázquez J. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance and fitness under low and high mutation supply rates. *mSystems*. 2016; 60(3):1767-78
  30. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(4):582-610.
  31. Malacarne P, Rossi C, Bertolini G. Antibiotic usage in intensive care units: A pharmaco-epidemiological multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54(1):221-224
  32. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin*. 2011; 27(1):149-162
  33. Löfmark S, Edlund C, Nord CL. Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):16-23.
  34. Krishna Sarin MS, Vadivelan M, Bammigatti C. Antimicrobial Therapy in the Intensive Care Unit. *J Reprod Health Med*. 2013; 23(10):601-09.
  35. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired

- pneumonia with linezolid or vancomycin: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(10):1-10.
36. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, i sur. Linezolid in methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(5):621-629.
37. Bogović TZ, Bogović M, Tonković D, Bandić Pavlović D, Perić M, Mihaljević S. Upala pluća povezana sa strojnom ventilacijom liječena kolistinom - retrospektivna četverogodišnja analiza. *Acta Med Croatica*. 2018;72:25-29.



## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci:

Juro Ivančić

Mjesto i datum rođenja:

Medicinski fakultet Osijek

Odžak, 28. studenog 1991.

J. Hutlera 4, 31000 Osijek

Kućna adresa:

email: juro\_ivancic@hotmail.com

Novo Selo 398, Odžak, BiH

Tel: 095/822-1970

### Obrazovanje:

- Od 2012. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
- Od 2010. do 2015. Preddiplomski studij matematike, Odjel za matematiku Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
- Od 2006. do 2010. Opća gimnazija *Odžak*