

# Epidemiologija infekcija višestruko rezistentnim bakterijama u jedinici intenzivnog liječenja

---

**Stanušić, Ivana**

**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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:384459>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Ivana Stanušić**

**EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJA  
VIŠESTRUKO REZISTENTNIM  
BAKTERIJAMA U JEDINICI  
INTENZIVNOG LIJEČENJA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Ivana Stanušić**

**EPIDEMIOLOGIJA INFEKCIJA  
VIŠESTRUKO REZISTENTNIM  
BAKTERIJAMA U JEDINICI  
INTENZIVNOG LIJEČENJA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Dubravka Ivić, dr. med.

Rad ima 32 lista, 11 tablica i 1 sliku.

## **PREDGOVOR**

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Dubravki Ivić, dr. med. na iznimnom trudu, strpljenju, prenesenom znanju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem roditeljima, sestrama i cijeloj obitelji na neizmjerne podršci i ljubavi.

Hvala prijateljima na razumijevanju i potpori.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Bolničke infekcije.....	1
1.2. Bolničke infekcije u JIL-u .....	1
1.3. Antimikrobna rezistencija.....	3
1.4. Nadzor bolničkih infekcija .....	5
2. HIPOTEZA .....	7
3. CILJEVI .....	8
4. ISPITANICI I METODE .....	9
4.1. Ustroj studije.....	9
4.2. Ispitanici .....	9
4.3. Metode .....	9
4.4. Statističke metode.....	9
5. REZULTATI.....	11
6. RASPRAVA.....	20
7. ZAKLJUČAK .....	26
8. SAŽETAK.....	27
9. SUMMARY .....	28
10. LITERATURA.....	29
11. ŽIVOTOPIS .....	32

## POPIS KRATICA

CDC	Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
CVK	Centralni venski kateter
KBC	Klinički bolnički centar
OHBP	Objedinjeni hitni bolnički prijam
ESBL	Beta-laktamaze proširenog spektra (engl. <i>extended spectrum beta-lactamase</i> )
MRSA	Meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	Vankomicin rezistentni <i>Enterococcus</i>
SAPS II	engl. <i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SOFA	engl. <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
ICU	Jedinica intenzivnog liječenja (engl. <i>intensive care unit</i> )



## 1. UVOD

### 1.1. Bolničke infekcije

Prema definiciji Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), bolničke ili nozokomijalne infekcije stečene su za vrijeme boravka u bolnici, u odsustvu dokaza da je (infekcija) bila prisutna ili u inkubaciji u vrijeme bolesnikova dolaska u zdravstvenu ustanovu. Javljaju se nakon 48 sati boravka u bolnici ili kasnije, moguće i dva tjedna nakon izlaska iz bolnice (1, 2). Budući da se u većini slučajeva javljaju kao komplikacija postupaka liječenja, uobičajeno ih je nazivati infekcijama povezanim sa zdravstvenom skrbi. Potonje predstavljaju važan zdravstveni problem jer mogu dodatno pogoršati ionako narušeno zdravstveno stanje oboljelih, pridonijeti lošem ishodu liječenja te biti razlogom dugotrajnog zadržavanja u bolnici i povećanja troškova liječenja. Svi su hospitalizirani bolesnici za boravka u zdravstvenoj ustanovi izloženi riziku nastanka bolničkih infekcija. Prema rezultatima dosadašnjih studija 5 – 10 % svih hospitalizacija u Europi rezultira bolničkom infekcijom (3). Procjenjuje se da te infekcije kompliciraju tijekom liječenja u oko 10 % hospitaliziranih bolesnika, a na njihovu pojavnost utječe više čimbenika, uključujući invazivnost terapijskih postupaka, bolesnikovo okruženje, narav i težinu osnovne bolesti te komorbiditet.

### 1.2. Bolničke infekcije u JIL-u

Kritično oboljeli hospitalizirani u jedinicama intenzivnog liječenja izloženi su znatno većem riziku za pojavu bolničkih infekcija nego bolesnici na drugim bolničkim odjelima. Razlog je tomu što su kritični bolesnici zbog težine svojega stanja (životne ugroženosti) i potrebe za provedbom postupaka potpornog liječenja istodobno izloženi brojnim rizičnim čimbenicima za nastanak infekcijskih komplikacija. Spomenuti se čimbenici mogu grupirati u egzogene i endogene. Među egzogenim čimbenicima rizika valja istaknuti sve terapijske postupke koji uključuju umetanje stranih materijala u tijelo uz ozljeđivanje (prekid kontinuiteta) kože ili sluznice kao prirodnih zaštitnih barijera. Takvi su invazivni postupci osiguranje umjetnog dišnog puta (endotrahealna intubacija i traheotomija), strojna potpora disanja (tzv. invazivna mehanička ventilacija) koja zahtijeva i provediva je jedino preko endotrahealnog tubusa ili trahealne kanile, uključujući punkciju i kanilaciju krvnih žila s umetanjem venskih kanila, arterijskih i središnjih venskih katetera, zatim uključujući urinarne katetere, nazogastrične sonde i drenažne sustave (torakalni, ventrikulski ili abdominalni dren). Tijekom liječenja

kritične bolesti, oboljeli mogu biti izloženi lijekovima s imunosupresivnim učinkom (npr. kortikosteroidi i citostatici), što ih čini podložnijima razvoju infekcijskih komplikacija. Poznato je da transfuzijsko liječenje također može djelovati imunosupresivno. Među endogenim rizičnim čimbenicima za nastanak bolničkih infekcija najvažnija je narav i težina osnovne bolesti. Svako životno ugrožavajuće stanje neovisno o uzroku, trauma ili kirurški zahvat praćeni su prolaznom imunosupresijom kao sastavnicom stresnoga odgovora koji prati navedena stanja. Akcidentalna i jatrogena (kirurška) ozljeda oštećuju prirodne zaštitne barijere, što je povezano s visokim rizikom unosa infektivnog materijala izravno u krv i druga tkiva. Potranjenost i promjena, odnosno poremećaj u ravnoteži prirodne crijevne flore pod utjecajem antimikrobnih lijekova također pripadaju endogenim čimbenicima (2). Rizik za pojavu infekcijskih komplikacija povećava se s brojem invazivnih terapijskih postupaka i trajanjem bolesnikove izloženosti tim intervencijama (npr. trajanje endotrahealne intubacije i strojne ventilacije, kateterizacije arterije ili vene). Učestalost infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi iskazuje se upravo brojem infekcijskih epizoda u određenom razdoblju. Tako se učestalost ventilatorskih pneumonija izražava brojem tih infekcija na 1000 respiratorskih dana, učestalost infekcija (bakterijemija) povezanih s CVK brojem utvrđenih bakterijemija na 1000 kateterskih (CVK) dana, a učestalost urinarnih infekcija brojem urinarnih infekcijskih epizoda na 1000 dana urinarnog katetera.

Infekcije koje se javljaju u prvim danima boravka u JIL-u obično su izazvane tzv. endogenim uzročnicima od kojih se neki mogu nalaziti na sluznici i koži zdravih osoba (poput *Staphylococcus aureus* i drugih). Međutim, u većini su slučajeva infekcije nastale u JIL-u izazvane bolničkim mikroorganizmima. Pojavi bolničke infekcije u pravilu prethodi kolonizacija nekim od bolničkih patogena. Sluznica nosa, ždrijela i traheje, površina kože, sluznica mokraćnog mjehura i probavnog trakta (želudac i crijevo), kirurške i dekubitalne rane u bolesnika koji dulje vrijeme borave u JIL-u često su kolonizirani spomenutim bolničkim mikroorganizmima. Strani materijali koji se umeću i dovoljno dugo zadržavaju u tijelu, poput endotrahealnih tubusa, trahealnih kanila, arterijskih, venskih i urinarnih katetera, tijekom vremena postanu kontaminirani bolničkim patogenima (4). Rezultati dosadašnjih studija pokazuju da je učestalost bolničkih infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja dva do pet puta veća nego na drugim bolničkim odjelima. U istraživanju provedenom 1995. godine u jedinicama intenzivnog liječenja u više zemalja zapadne Europe utvrđena je učestalost bolničkih infekcija od 21 % (5). Uz prethodno nabrojene endogene i egzogene rizične čimbenike, sam boravak u okruženju JIL-a, ako traje dovoljno dugo, izlaže kritične bolesnike

povećanom riziku za nastanak kolonizacije ili infekcije bolničkim uzročnicima. Rijetko koja jedinica intenzivnog liječenja zadovoljava preporučene prostorne kriterije i kriterije popunjenosti (površina slobodnog prostora oko bolesničkog kreveta i udio popunjenih kreveta). U okolnostima prostorne ograničenosti i pretrpanosti visoka je vjerojatnost da se kritično oboljeli s primarno neinfekcijskom bolešću nađe u neposrednoj blizini onoga (bolesnika) koji je već inficiran ili koloniziran patogenim bolničkim uzročnicima. Zadrži li se bolesnik koji pri dolasku u JIL nije bio koloniziran ni inficiran dovoljno dugo u tom okruženju (više od dva, odnosno četiri dana), bit će izložen povećanom riziku kolonizacije ili infekcije. Kolonizirani, jednako kao i zaraženi bolesnici predstavljaju najvažniji izvor infekcije u JIL-u.

Odgovornost i krivnju za nastanak kolonizacije i infekcije bolničkim mikroorganizmima u velikoj mjeri snose zdravstveni djelatnici koji skrbe o kritičnim bolesnicima. Nedovoljan broj i preopterećenost zdravstvenog osoblja zaduženog za njegu tih bolesnika važan je okolišni čimbenik rizika za nastanak bolničkih infekcija u osoba hospitaliziranih u JIL-u. Patogeni koji su uzročnici bolničkih infekcija mogu se prenositi direktnim kontaktom, kontaminiranom hranom ili vodom, kontaminacijom kože zdravstvenih djelatnika ili kontaktom s kontaminiranim predmetima i površinama (3). Preopterećenost nerijetko dovodi do propusta pri njezi bolesnika, zanemarivanja preporučenih postupaka prevencije i kontrole bolničkih infekcija. Neprepoznata i nedokumentirana kolonizacija i infekcija podjednako pridonose nekontroliranom epidemijском širenju bolničkih infekcija u zdravstvenoj ustanovi i šire.

### 1.3. Antimikrobna rezistencija

Uzročnici bolničkih infekcija često su mikroorganizmi (u većini slučajeva bakterije) koji pokazuju otpornost na jedan ili više antimikrobnih lijekova. Višestruko rezistentne bakterije nemaju strogu definiciju, već pod tim nazivom podrazumijevamo bakterije s rezistencijom na barem tri od navedenih klasa antibiotika među kojima su  $\beta$ -laktami, aminoglikozidi, kinoloni, tetraciklini, sulfonamidi, polimiksini, glikopeptidi i noviji antibiotici koji djeluju na gram-pozitivne bakterije kao što su lipopeptidi, oksazolidinoni, streptogramini i lipoglikopeptidi. Porastom bakterijske rezistencije mogućnosti liječenja ograničene su, što postaje ozbiljan javnozdravstveni problem (6).

Pojava multirezistentnih patogena povezuje se s pretjeranim korištenjem antibiotika širokog spektra. Antimikrobni lijekovi koriste se za profilaksu, preemtivno ili za liječenje potvrđene infektivne bolesti. Svrha je profilaktičke primjene antibiotika sprječavanje nastanka

infekcije. Iako bi profilaksa morala biti kratkotrajna, svedeno na jednu ili najviše nekoliko doza prikladnog antimikrobnog sredstva, najčešće se provodi neopravdano dugo, pa se zapravo radi o preemtivnoj terapiji, odnosno liječenju unaprijed, što znači primjenu antimikrobne terapije kod bolesnika kod kojih očekujemo sigurnu pojavu infekcije (2). Pravodobno započinjanje odgovarajuće antimikrobne terapije može biti preduvjet preživljenju kritičnih bolesnika u kojih se tijekom liječenja komplicirao razvojem teške infekcije. Svi antimikrobni lijekovi, neovisno o spektru djelovanja, potiču razvoj bakterijske rezistencije, a pojava i stupanj otpornosti razmjerni su potrošnji tih lijekova. Nepotrebna i dugotrajna izloženost antibioticima, uz visok rizik prijenosa uzročnika infekcije s bolesnika na bolesnika, pogoduje nastanku i širenju bakterijske rezistencije. Osim što predstavlja velik javnozdravstveni problem, dugotrajna i neracionalna antibiotska terapija utječe i na povećanje troškova liječenja (3). Rezistencija na antimikrobne lijekove raste zbog postupaka u medicini, farmaceutskoj industriji, ekologiji i zajednici općenito te se racionalna uporaba antibiotika odnosi na pravilnu primjenu tih lijekova u svim ovim segmentima. Programi racionalne uporabe antibiotika usmjereni su na postizanje optimalnih kliničkih ishoda, smanjenje moguće toksičnosti i drugih štetnih nuspojava te smanjenje troškova liječenja (7, 8, 9, 10, 11).

Rezultati nekih studija pokazuju da više od 60 % bolesnika hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja prima neki antimikrobni lijek. Poznato je da neki od tih lijekova pokazuju veću sklonost poticanju antimikrobne rezistencije. Svjetska zdravstvena organizacija definira antimikrobnu rezistenciju kao jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema s velikim utjecajem na klinički ishod, posebno u kritično oboljelih hospitaliziranih u JIL-u (12).

Induktori rezistencije najčešće su cefalosporini treće generacije, vankomicin, imipenem te intravenski fluorokinoloni (4, 5). Pretjerana i neracionalna primjena antibiotika dovela je do porasta prevalencije mikroorganizama rezistentnih na velik broj tih lijekova, pa otuda nagađanja da se približavamo kraju antibiotske ere.

Tijekom proteklog desetljeća došlo je do značajnih promjena u odnosu gram-pozitivnih i gram-negativnih patogena, sa znatnom prevlašću gram-negativnih u odnosu prema gram-pozitivnim bakterijama. Uzročnici su bolničkih infekcija u više od 50 % slučajeva gram-negativne bakterije. Iz kliničkih uzoraka bolesnika (oboljelih ili koloniziranih) hospitaliziranih u JIL-u sve češće se izoliraju višestruko rezistentne gram-negativne bakterije. Mikroorganizmi povezani s rezistencijom koji predstavljaju veliku prijetnju jesu tzv.

ESCAPE patogeni (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter species*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*) koji mogu izbjeći učinke antimikrobnih lijekova i uzrokovati velik broj bolničkih infekcija. Poseban je problem kod gram-negativnih bakterija rezistencija na većinu postojećih antimikrobnih lijekova i mali broj novih (antimikrobnih) lijekova u razvoju koji su učinkoviti protiv tih mikroorganizama (13).

Postupanje po smjernicama da se kod sumnje na infekciju rezistentnim patogenima primijeni empirijska terapija koja uključuje kombinaciju antibiotika širokog spektra, očekivano djelotvornih protiv potencijalnih uzročnika, može poboljšati klinički ishod oboljelih, ali u isto vrijeme pogoduje daljnjoj selekciji i širenju mikrobne rezistencije. Opisani su patogeni otporni na sve raspoložive antibiotike. Liječenje teških infekcija izazvanih tim mikroorganizmima predstavlja zdravstveni problem svjetskih razmjera. Zbog toga preskripcija antimikrobne terapije mora biti pod nadzorom. Pobornici tzv. deeskalacijske strategije sugeriraju da se inicijalna empirijska terapija utemeljena na kombinaciji antibiotika širokog spektra, nakon utvrđivanja uzročnika infekcije, zamijeni ciljanom terapijom, odnosno da se u skladu s bakteriološkim nalazom primijeni odgovarajući antibiotik užeg spektra djelovanja. Uvjereni su da se tim postupkom može spriječiti nastanak i širenje bakterijske rezistencije. Neki se istraživači zalažu za lokalnu primjenu neresorptivnih antimikrobnih lijekova na površinu sluznica probavnog trakta (selektivna oralna ili digestivna dekontaminacija) s ciljem prevencije kolonizacije bolničkim mikroorganizmima. Postupak se pokazao djelotvornim u sprječavanju pojave bolničkih infekcija u pojedinim skupina kritičnih bolesnika iako nije moguće isključiti rizik nastanka mikrobne rezistencije. Rezultati provedenih kliničkih istraživanja proturječni su.

#### 1.4. Nadzor bolničkih infekcija

Kontrola infekcija gram-negativnim rezistentnim mikroorganizmima zahtijeva složen pristup koji uključuje identifikaciju rizičnih čimbenika, identifikaciju i detekciju rezistentnih mikroorganizama te kontrolu infekcija i primjenu strategija prevencije (13). Nefarmakološki postupci kontrole, uključujući izolaciju i grupiranje (kohortiranje) koloniziranih i zaraženih bolesnika, nadzor pribora i edukacija zdravstvenog osoblja pokazali su se djelotvornijima u smanjenju pojavnosti bolničkih infekcija od spomenutih farmakoterapijskih intervencija. Iako je učestalost kolonizacije i bolničkih infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima očekivano najviša u JIL-u, zastupljena je i na drugim bolničkim odjelima. Redovitim

mikrobiološkim nadzorom moguće je na vrijeme otkriti kolonizirane i inficirane bolesnike, identificirati odjele s visokom prevalencijom rezistentnih patogena i utvrditi putove njihova prijenosa.

Ovo istraživanje posvećeno je utvrđivanju podrijetla, odnosno mjesta i okolnosti nastanka kolonizacije i infekcija rezistentnim bakterijama u kritično oboljelih hospitaliziranih u JIL-u mješovitog tipa s visokim udjelom kirurških bolesnika.

## **2. HIPOTEZA**

Iako je uvriježeno mišljenje da se infekcije rezistentnim uzročnicima javljaju gotovo isključivo u jedinicama intenzivnog liječenja, visoka prevalencija tih patogena na kritičnim mjestima odražava njihovu proširenost na mnogim bolničkim odjelima, odnosno na razini zdravstvene ustanove.

### 3. CILJEVI

Ciljevi su istraživanja sljedeći:

1. Ispitati koliko je bolesnika prije dolaska u JIL bilo kolonizirano rezistentnim mikroorganizmima.
2. Ispitati koliko je bolesnika primljeno u JIL s infekcijom izazvanom rezistentnim uzročnikom.
3. Ispitati koliko je bolesnika tijekom boravka u JIL-u kolonizirano rezistentnim mikroorganizmima.
4. Ispitati koliko je bolesnika tijekom boravka u JIL-u razvilo infekciju izazvanu rezistentnim uzročnikom.
5. Ispitati koji su rizični čimbenici odgovorni za kolonizaciju i pojavu infekcija rezistentnim uzročnicima.



## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno s povijesnim podacima (14).

### 4.2. Ispitanici

Ispitanici su odrasle osobe oba spola, starije od 18 godina, hospitalizirane u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine. Kriterij uključivanja bila je mikrobiološki potvrđena kolonizacija ili infekcija rezistentnim mikroorganizmom neovisno o mjestu, vremenu i okolnostima nastanka (bolnički odjel ili JIL). Nisu uključeni bolesnici u kojih je u nadzornim kulturama ili s mjesta infekcije bio izoliran osjetljivi mikroorganizam. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. Ispitanici nisu aktivno sudjelovali u ovom istraživanju te je u potpunosti zaštićena tajnost njihovih osobnih podataka.

### 4.3. Metode

Demografski i klinički podatci o ispitanicima i podatci o mikrobiološkim izolatima prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola u koji se pohranjuju rezultati provedenih mikrobioloških pretraga i upisuju bolničke infekcije koje podliježu obvezi prijavljivanja. Bilježene su sljedeće varijable: dob, spol, pripadnost bolesnika (kirurški, nekirurški), odjel na kojem je bio hospitaliziran prije dolaska u JIL, trajanje hospitalizacije prije dolaska u JIL, razlog prijema u JIL, klinički i mikrobiološki potvrđena infekcija ili sumnja na infekciju u vrijeme prijema u JIL (pneumonija, intraabdominalna infekcija, infekcija rane, sepsa, meningitis), podatak o kolonizaciji rezistentnim uzročnikom prije ili neposredno nakon dolaska u JIL, mikrobiološki potvrđena kolonizacija rezistentnim uzročnikom nastala tijekom boravka u JIL-u te klinički i mikrobiološki potvrđena infekcija rezistentnim uzročnikom nastala tijekom boravka u JIL-u.

### 4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih

varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann-Whitneyjevim U testom (15). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

## 5. REZULTATI

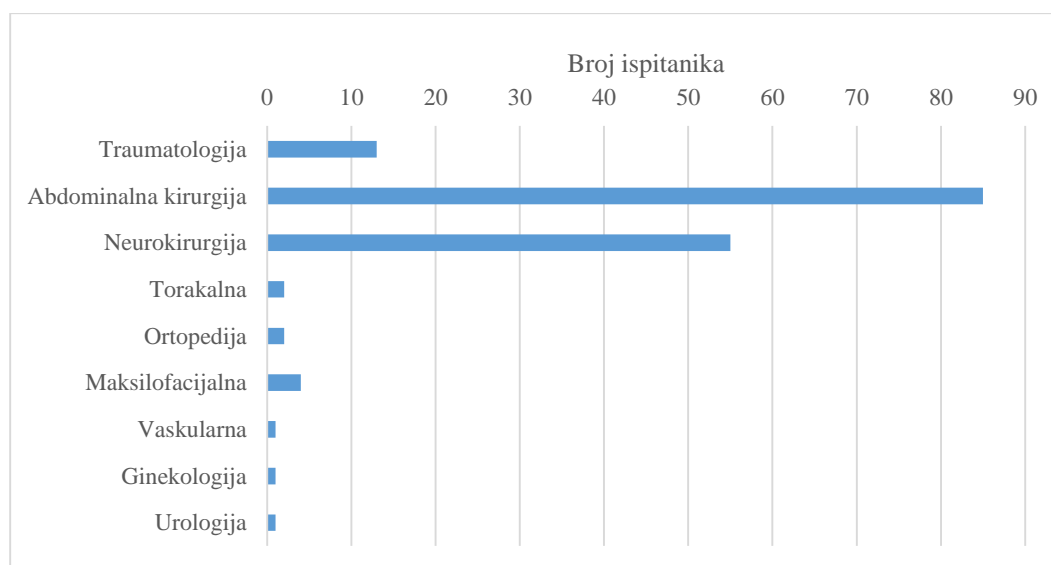
Tijekom dvogodišnjeg razdoblja (1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine) u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječen je 1571 bolesnik i ostvarena su 6793 bolesnička dana. Istraživanje je provedeno na 185 ispitanika u kojih je bila potvrđena kolonizacija ili infekcija rezistentnim bolničkim mikroorganizmima u trenutku prijema ili tijekom boravka u JIL-u. Među ispitanicima bilo je više muškaraca (65,4 %) nego žena. Središnja vrijednost (medijan) dobi iznosila je 67 godina (interkvartilnog raspona 56 do 77 godina) od 19 do 91 godinu. Većina ispitanika, njih 164 (88,6 %), po obilježjima osnovne bolesti pripadala je skupini kirurških bolesnika (Tablica 1.).

Tablica 1. Obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
<b>Godina</b>	
2016.	87 (47)
2017.	98 (53)
<b>Spol</b>	
Muškarci	121 (65,4)
Žene	64 (34,6)
<b>Pripadnost</b>	
Kirurški pacijenti	164 (88,6)
Nekirurški pacijenti	21 (11,4)

Najviše ispitanika s kirurškom bolešću bilo je s abdominalne kirurgije, njih 85 (45,9 %), nešto manje s neurokirurgije, njih 55 (29,7 %) te 13 (7 %) s traumatologije, uz nižu zastupljenost ispitanika s ostalih kirurških odjela (Slika 1.).

Među ispitanicima s nekirurškom bolešću najzastupljeniji su bili bolesnici s neurologije (5,9 %), zaraznog odjela (4,3 %) i pulmologije (1,1 %), dok je manji udio onih s nefrologije (0,5 %) i endokrinologije (0,5 %).



Slika 1. Raspodjela ispitanika s kirurškom bolešću prema mjestu liječenja (bolničkom odjelu) prije dolaska u JIL

Prije dolaska u JIL većina, 93 (50,3 %) ispitanika, bila je liječena na odjelima KBC-a Osijek, dok je njih 49 (26,5 %) bilo premješteno u JIL iz drugih zdravstvenih ustanova (Vinkovci, Virovitica, Našice, Nova Gradiška, Vukovar, Požega). U JIL-u je izravno iz Hitnog prijama (OHBP-a) nakon reanimacije ili hitne kirurške intervencije primljeno 43 (23,2 %) ispitanika.

Medijan dana boravka na drugom odjelu prije dolaska u JIL iznosio je 10 dana (interkvartilnog raspona 4 do 18 dana) od 1 do 202 dana.

Primarno zatajenje disanja bio je neposredan razlog za prijem u JIL kod 43 (23,2 %) ispitanika, dok je 61 (37,2 %) ispitanik smješten u JIL zbog komplikacija nastalih za vrijeme operacije ili u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (Tablica 2.).

Devedeset jedan (49,2 %) ispitanik bio je koloniziran rezistentnim bolničkim uzročnikom prije dolaska u JIL, što u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju iznosi 5,8 %. Kod 53 (28,6 %) ispitanika potvrđena je kolonizacija s *Acinetobacter baumannii*, kod šestorice (3,2 %) ispitanika sa *Pseudomonas aeruginosa* ili *Enterobacter spp.* (ESBL), kod 10 (5,4 %) ispitanika izolirana je *Escherichia coli* (ESBL), a u 19 (10,3 %) ispitanika *Klebsiella pneumoniae* (ESBL). Petorica (2,7 %) ispitanika bili su kolonizirani s MRSA-om (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*), a kod petorice je izoliran *Proteus mirabilis* (ESBL) (Tablica 3.).

U ispitanika koloniziranih prije dolaska u JIL, mikroorganizmi su bili izolirani iz nadzornih obrisaka nosa, ždrijela, pazuha, prepona, obrisaka drenova, obriska kirurške rane i urina.

Osamdeset dva (90,1 %) kolonizirana ispitanika bila su za boravka na bolničkom odjelu podvrgnuta kirurškom zahvatu.

Tablica 2. Neposredan razlog za prijem u JIL u odnosu na pripadnost ispitanika

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
Zatajenje disanja	38 (23,2)	5 (23,8)	43 (23,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Poslijeoperacijski nadzor	61 (37,2)	0 (0)	61 (33)	
Neurološka bolest	16 (9,8)	5 (23,8)	21 (11,4)	
Trauma/politrauma	21 (12,8)	2 (9,5)	23 (12,4)	
Krvarenje	8 (4,9)	0	8 (4,3)	
Zastoj srca	2 (1,2)	6 (28,6)	8 (4,3)	
Intoksikacija	1 (0,6)	0	1 (0,5)	
Sepsa	7 (4,3)	3 (14,3)	10 (5,4)	
Peritonitis	10 (6,1)	0	10 (5,4)	
Ukupno	164 (100)	21 (100)	185 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Tablica 3. Rezistentni mikroorganizmi izolirani u ispitanika koloniziranih prije dolaska u JIL

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (3,7)	0	6 (3,2)	> 0,99
<i>Acinetobacter baumannii</i>	48 (29,3)	5 (23,8)	53 (28,6)	0,80
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	17 (10,4)	2 (9,5)	19 (10,3)	> 0,99
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	9 (5,5)	1 (4,8)	10 (5,4)	> 0,99
MRSA (meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> )	4 (2,4)	1 (4,8)	5 (2,7)	0,46
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1,2)	0	2 (1,1)	> 0,99
<i>Enterobacter spp.</i> (ESBL)	6 (3,7)	0	6 (3,2)	> 0,99
<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)	3 (1,8)	2 (9,5)	5 (2,7)	0,10
VRE (vankomicin rezistentni <i>Enterococcus</i> )	2 (1,2)	1 (4,8)	3 (1,6)	0,31

\*Fisherov egzakti test

Infekcija je bila potvrđena kod 58 (31,4 %) ispitanika prije ili u trenutku dolaska u JIL, što u odnosu na ukupan broj bolesnika hospitaliziranih (u JIL-u) tijekom dvogodišnjeg razdoblja iznosi 3,7%. Među infekcijama očiglednim prije dolaska u JIL, najčešći je bio peritonitis, kod 24 (13 %) ispitanika, sepsa kod 15 (8,1 %) te pneumonija kod 8 (4,3 %) ispitanika, dok su ostale infekcije bile manje zastupljene (Tablica 4.). U ispitanika s infekcijom potvrđenom prije dolaska u JIL, rezistentni mikroorganizmi izolirani su iz abdominalnog sadržaja, obriska kirurške rane, hemokulture i urina. Pedeset tri (91,4 %) zaražena ispitanika bila su podvrgnuta kirurškom zahvatu.

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema vrsti infekcije utvrđene prije dolaska u JIL

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
<b>Inficirani prije dolaska u JIL</b>				
Ne	111 (67,7)	16 (76,2)	127 (68,6)	0,62
Da	53 (32,3)	5 (23,8)	58 (31,4)	
<b>Infekcija</b>				
Pneumonija	5 (3)	3 (14,3)	8 (4,3)	0,05
Peritonitis	24 (14,6)	0	24 (13)	0,08
Pankreatitis	3 (1,8)	0	3 (1,6)	> 0,99
Infekcija rane	9 (5,5)	0	9 (4,9)	0,60
Sepsa	13 (7,9)	2 (9,5)	15 (8,1)	0,68
Uroinfekcija	3 (1,8)	1 (4,8)	4 (2,2)	0,39
Medijastinitis	1 (0,6)	0	1 (0,5)	> 0,99
Apsces	2 (1,2)	0	2 (1,1)	> 0,99
Traheobronhitis	3 (1,8)	0	3 (1,6)	> 0,99
Meningitis	1 (0,6)	0	1 (0,5)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Kod 112 (60,5 %) ispitanika u kojih pri dolasku u JIL nije bila utvrđena kolonizacija ili infekcija nekim od rezistentnih mikroorganizama, kolonizacija, nerijetko popraćena s infekcijom, javila se kasnije, tijekom njihova boravka u JIL-u. U odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju to je 7,1 %. Medijan dana do pojave kolonizacije i infekcije u JIL-u iznosio je 8 dana (interkvartilnog raspona 5 do 12 dana) od jednog do 43 dana (Tablica 5.).

Tablica 5. Vrijeme od prijema u JIL do pojave kolonizacije i infekcije u odnosu na pripadnost ispitanika

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
Broj dana do pojave kolonizacije	8 (5 – 12)	8 (6 – 14)	8 (5 – 12)	0,59
Broj dana do nastupa do infekcije	8 (5 – 12)	9 (6 – 14)	8 (5 – 12)	0,72

\*Mann-Whitneyjev U test

Kod ispitanika kod kojih su kolonizacija i infekcija nastupile tijekom boravka u JIL-u, u 98 (53 %) slučajeva utvrđen je *Acinetobacter baumannii*, kod 10 (5,4 %) ispitanika rezistentni *Pseudomonas aeruginosa*, kod 12 (6,5 %) *Proteus mirabilis* (ESBL), a kod 11 (5,9 %) ispitanika MRSA (metecilin rezistentni *Staphylococcus aureus*). Kod 7 (3,8 %) ispitanika izolirana je *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) (Tablica 6.). Spomenuti su uzročnici izolirani iz trahealnog ili bronhalnog aspirata, krvi, urina, abdominalnog sadržaja te nadzornih obrisaka pazuha, prepona, nosa i ždrijela.

Tablica 6. Zastupljenost rezistentnih mikroorganizama u ispitanika koloniziranih u JIL-u

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	83 (50,6)	15 (71,4)	98 (53)	0,10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (5,5)	1 (4,8)	10 (5,4)	> 0,99
<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL)	11 (6,7)	1 (4,8)	12 (6,5)	> 0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	6 (3,7)	1 (4,8)	7 (3,8)	0,58
MRSA (metecilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> )	10 (6,1)	1 (4,8)	11 (5,9)	> 0,99
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,6)	0	1 (0,5)	> 0,99
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	2 (1,2)	0	2 (1,1)	> 0,99
<i>Enterobacter spp.</i> (ESBL)	1 (0,6)	0	1 (0,5)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Infekcija u JIL-u bila je potvrđena kod 110 (59,4 %) ispitanika, što u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih (u JIL-u) u promatranom razdoblju iznosi 7 %. Među infekcijama najčešća je pneumonija, kod 45 (24,3 %) ispitanika, sepsa kod 32 (17,3 %) te traheobronhitis kod 39 (21,1 %) ispitanika, dok su ostale infekcije bile manje zastupljene (Tablica 7.). Uz jednu infekcijsku epizodu po ispitaniku, učestalost infekcija nastalih u JIL-u iznosila je 16,2 na 1000 bolesničkih dana.

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema vrsti infekcije utvrđene u JIL-u

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
<b>Inficirani u JIL</b>	95 (57,9)	15 (71,4)	110 (59,5)	0,35
<b>Vrsta infekcije</b>				
Traheobronhitis	33 (20,1)	6 (28,6)	39 (21,1)	0,40
Pneumonija	37 (22,6)	8 (38,1)	45 (24,3)	0,17
Sepsa	26 (15,9)	6 (28,6)	32 (17,3)	0,22
Infekcija rane	12 (7,3)	0	12 (6,5)	0,37
Uroinfekcija	12 (7,3)	0	12 (6,5)	0,37
Meningitis	1 (0,6)	0	1 (0,5)	> 0,99
Peritonitis	2 (1,2)	0	2 (1,1)	> 0,99
Medijastinitis	1 (0,6)	0	1 (0,5)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Među čimbenicima koji su mogli pogodovati kolonizaciji (i infekciji) rezistentnim uzročnicima tijekom boravka u JIL-u postupci su poput endotrahealne intubacije, koja je izvršena kod 94 (85,5 %) ispitanika, mehanička ventilacija koja je primijenjena kod 101 (54,6%) ispitanika, urinarnog katetera koji su imali svi ispitanici te centralnog venskog katetera kod 115 (62,2 %) ispitanika. Svi kolonizirani ili zaraženi kirurški bolesnici bili su jednom ili više puta podvrgnuti operacijskom zahvatu (Tablica 8.).

Tablica 8. Udio ispitanika izloženih čimbenicima rizika za kolonizaciju i infekciju rezistentnim mikroorganizmima

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
<b>Umjetni dišni put</b>				
Tubus	82 (85,4)	12 (85,7)	94 (85,5)	
Kanila	10 (10,4)	1 (7,1)	11 (10)	0,82
Oboje	4 (4,2)	1 (7,1)	5 (4,5)	
<b>Mehanička ventilacija</b>	88 (53,7)	13 (61,9)	101 (54,6)	0,50
<b>Centralni venski kateter</b>	101 (61,6)	14 (66,7)	115 (62,2)	0,81
<b>Urinarni kateter</b>	164 (100)	21 (100)	185 (100)	–

\*Fisherov egzaktni test



Tablica 8. Udio ispitanika izloženih čimbenicima rizika za kolonizaciju i infekciju rezistentnim mikroorganizmima (nastavak)

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
Ventrikulski dren	5 (3)	0	5 (2,7)	> 0,99
Kolonizirani u JIL-u	97 (59)	15 (71)	112 (60,5)	0,78
Infekcija u JIL-u	95 (58)	15 (71)	110 (59,4)	0,29
Broj kirurških zahvata koloniziranih u JIL-u [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (1 – 2)	–	–	–
Broj kirurških zahvata inficiranih u JIL-u [Medijan (interkvartilni raspon)]	1 (1 – 2)	–	–	–

\*Fisherov egzakti test

Tijekom boravka u JIL-u 159 (85,9 %) ispitanika primalo je antimikrobne lijekove, profilaktički, preemtivno ili za liječenje potvrđene infekcije. Najčešće je propisivan kolistin, kod 73 (39,5 %) ispitanika, značajno češće u kirurških u odnosu na nekirurške bolesnike (Fisherov egzakti test,  $P = 0,03$ ).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema zastupljenosti antimikrobne terapije ili profilakse i vrsti primijenjenih antimikrobnih lijekova

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
<b>Antimikrobna terapija</b>				
Ne	23 (14)	3 (14,3)	26 (14,1)	> 0,99
Da	141 (86)	18 (85,7)	159 (85,9)	
<b>Antimikrobni lijekovi</b>				
Amoksisilin + klavulanska kiselina	21 (12,8)	2 (9,5)	23 (12,4)	> 0,99
Kinoloni	13 (7,9)	1 (4,8)	14 (7,6)	> 0,99
Aminoglikozidi	13 (7,9)	1 (4,8)	14 (7,6)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema zastupljenosti antimikrobne terapije ili profilakse i vrsti primijenjenih antimikrobnih lijekova (nastavak)

	Broj (%) ispitanika u odnosu na pripadnost			P*
	Kirurški	Nekirurški	Ukupno	
Cefalosporini 2. generacije	3 (1,8)	0	3 (1,6)	> 0,99
Cefalosporini 3. i 4. generacije	8 (4,8)	2 (9,6)	10 (5,4)	0,32
Piperacilin + tazobaktam	10 (6,1)	3 (14,3)	13 (7)	0,17
Karbapenem užeg spektra	10 (6,1)	0	10 (5,4)	0,61
Karbapenemi	38 (23,1)	8 (38,1)	46 (24,8)	0,17
Ampicilin + sulbaktam	26 (15,9)	3 (14,3)	29 (15,7)	> 0,99
Kolistin	60 (42,5)	13 (72,2)	73 (39,5)	<b>0,03</b>
Tigeciklin	5 (3)	0	5 (2,7)	> 0,99
Vankomicin	15 (9,1)	2 (9,5)	17 (9,2)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Osamdeset je (43,2 %) ispitanika nakon poboljšanja ili oporavka premješteno iz JIL-a na matične odjele, a umrlo je 105 (56,8 %) ispitanika. Nije utvrđena značajna razlika u ishodu liječenja s obzirom na pripadnost ispitanika (kirurški ili nekirurški), prisustvo kolonizacije ili infekcije prije dolaska u JIL, pojavu kolonizacije i infekcije tijekom boravka u JIL-u te izloženost kirurškoj intervenciji (Tablica 10.).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema ishodu liječenja u JIL-u

	Broj (%) ispitanika u odnosu na ishod			P*
	Premještaj	Smrt	Ukupno	
Pripadnost				
Kirurški	68 (85)	96 (91,4)	164 (88,6)	0,24
Nekirurški	12 (15)	9 (8,6)	21 (11,4)	
Kolonizacija prije dolaska u JIL	39 (48,8)	52 (49,5)	91 (49,2)	> 0,99
Infekcija prije dolaska u JIL	20 (25)	38 (36,2)	58 (31,4)	0,11
Kolonizacija u JIL-u	47 (58,8)	65 (61,9)	112 (60,5)	0,76
Infekcija u JIL-u	45 (56,3)	65 (61,9)	110 (59,5)	0,45
Kirurški zahvat	68 (85)	94 (89,5)	162 (87,6)	0,38

\*Mann-Whitneyjev U test

Značajno lošiji ishod imali su ispitanici koji su više puta bili podvrgnuti kirurškim intervencijama s medijanom od 2 kirurška zahvata (interkvartilnog raspona 1 do 3 zahvata) od 1 do 10 kirurških zahvata (Mann – Whitneyjev U test,  $P = 0,009$ ) (Tablica 11.).

Tablica 11. Utjecaj broja kirurških intervencija na ishod liječenja

	Broj (%) ispitanika u odnosu na ishod			P*
	Premještaj	Smrt	Ukupno	
Broj kirurških zahvata	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	<b>0,009</b>

\*Mann-Whitneyjev U test

## 6. RASPRAVA

Svrha istraživanja bila je ispitati epidemiološka obilježja infekcija izazvanih višestruko rezistentnim mikroorganizmima u kritičnih bolesnika hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja. Pokušali smo utvrditi koliko je bolesnika kolonizirano i zaraženo rezistentnim patogenima u vrijeme dolaska u JIL u odnosu na udio bolesnika kod kojih su kolonizacija i infekcija spomenutim uzročnicima nastupile tijekom boravka u JIL-u. Jedinica intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu jednodimenzionalna je dvanaest-krevetna jedinica mješovitog tipa. Tijekom dvogodišnjeg razdoblja liječen je 1571 bolesnik i ostvareno 6793 bolesničkih dana.

Istraživanjem je obuhvaćeno 185 ispitanika s mikrobiološki potvrđenom kolonizacijom ili infekcijom rezistentnim bolničkim bakterijama neovisno o mjestu i vremenu nastanka kolonizacije ili infekcije. Polovina bolesnika uključenih u ovo istraživanje bila je prije dolaska u JIL hospitalizirana na različitim odjelima Kliničkog bolničkog centra Osijek, nešto više od petine primljeno ih je u JIL izravno s Hitnog prijema, a više od četvrtine bolesnika premješteno je u JIL iz drugih zdravstvenih ustanova. Među ispitanicima prevladavali su kirurški bolesnici (88,6 %), s najvećom zastupljenošću onih koji su prije dolaska u JIL bili hospitalizirani na abdominalnoj kirurgiji (45,9 %) i neurokirurgiji (29,7 %). Među ispitanicima s nekirurškim bolestima najzastupljeniji su bili oni s neurološkom bolešću (5,9 %).

Ispitanici koji su prije dolaska u JIL boravili na nekom od bolničkih odjela, bili su hospitalizirani najmanje 4 dana (medijan 10 s interkvartilnim rasponom 4 do 18 dana). S obzirom na težinu osnovne bolesti i komorbiditete, očekivano trajanje hospitalizacije kod pacijenata s bolničkom infekcijom znatno je dulje nego kod pacijenata bez infekcijskih komplikacija (16).

Prema podacima iz dokumentacije s matičnih odjela ili na temelju rezultata nadzornih kultura uzetih neposredno nakon prijema u JIL, utvrđeno je da je 49,2 % ispitanika bilo kolonizirano rezistentnim bolničkim mikroorganizmima prije dolaska u JIL, što predstavlja 5,8 % ukupnog broja bolesnika liječenih (u JIL-u) tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Među izolatima prevladavaju gram-negativne bakterije. *Acinetobacter baumannii* izoliran je iz nadzornih kultura 28,6 % ispitanika, a ESBL bakterije (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*) u više od petine ispitanika koloniziranih prije dolaska u

JIL. Neznatan je broj gram-pozitivnih izolata. MRSA-om je bilo kolonizirano samo 2,7 % ispitanika, dok je VRE (vankomicin rezistentni *Enterococcus*) izoliran u trojice ispitanika.

Znatan broj ispitanika koloniziranih rezistentnim bolničkim patogenima prije dolaska u JIL upućuje na relativno visoku prevalenciju tih mikroorganizama u bolničkom okruženju što bolesnike koji se dovoljno dugo zadrže na nekom od kritičnih odjela izlaže povećanom riziku kolonizacije ili infekcije spomenutim uzročnicima. Četiri ili više dana, koliko je većina ispitanika provela na bolničkom odjelu prije dolaska u JIL, dovoljno je dugo za stjecanje kolonizacije. Zbog prirode osnovne bolesti, koja u većini slučajeva zahtijeva operacijsko liječenje, kirurški su bolesnici izloženiji riziku bakterijske kolonizacije od onih s nekirurškom bolešću. Činjenica da su kolonizirani rezistentnim patogenom izlaže te bolesnike povećanom riziku za nastanak infekcijskih komplikacija, a ujedno su rezervoar za daljnje širenje bakterijske rezistencije. Zbog toga je iznimno važno utvrđivanje i dokumentiranje prethodno stečene kolonizacije u vrijeme prijema tih bolesnika u JIL (17).

U trećine ispitanika infekcija nekim od rezistentnih patogena utvrđena je prije ili u trenutku dolaska u JIL, što u odnosu na ukupan broj bolesnika hospitaliziranih (u JIL-u) tijekom dvogodišnjeg razdoblja iznosi 3,7 %. Nastanku infekcijskih komplikacija prije dolaska u JIL mogla je pogodovati priroda i težina osnovne bolesti (u kirurških bolesnika izloženost operacijskom zahvatu) te boravak u okruženju s visokom prevalencijom rezistentnih bolničkih patogena.

U više od 10 % ispitanika teška infekcija navedena je kao razlog za prijem u JIL. U podlozi nenadanog zatajenja ili pogoršanja dišne funkcije nerijetko je bila neprepoznata infekcija nastala kao komplikacija liječenja osnovne bolesti. Među infekcijama nastalima prije dolaska u JIL najčešći je bio peritonitis, utvrđen kod 24 kirurška bolesnika te sepsa kod 15 ispitanika sa sličnom zastupljenošću u kirurških i nekirurških bolesnika. Uzročnici tih infekcija većinom su bile rezistentne gram-negativne bakterije s obilježjima i zastupljenošću poput izolata u koloniziranih ispitanika. Udio ispitanika s infekcijom očiglednom prije dolaska u JIL odgovara podacima iz sličnog istraživanja provedenog u JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu za razdoblje od 2013. do 2015. godine (neobjavljeni podatci). Dobiveni rezultati ne odudaraju od navoda drugih autora (Alberti i sur.) prema kojima je više od petine bolesnika hospitaliziranih u JIL-u inficirano već u trenutku prijema (18).

Više od 60 % ispitanika steklo je kolonizaciju tijekom boravka u JIL-u, što u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju iznosi 7,1 %. Većina ih pri dolasku (u JIL) nije bila kolonizirana niti su imali znakova infekcije. Međutim, kolonizaciju u JIL-u stekla je i nekolicina ispitanika s podatkom o ranijoj kolonizaciji, stečenoj na bolničkom odjelu. Poznato je da bolesnici koji su prije dolaska u JIL već kolonizirani ili zaraženi rezistentnim mikroorganizmom predstavljaju rezervoar za širenje kolonizacije i infekcije na ostale bolesnike, a ujedno su i sami podložniji ponovnoj kolonizaciji i stjecanju infekcije drugim rezistentnim uzročnikom. Prema rezultatima ovoga istraživanja kolonizacija i infekcija javile su se u većine ispitanika petog dana boravka u JIL-u ili kasnije (medijan 8 dana s interkvartilnim rasponom 5 do 12 dana). Budući da se u većine ispitanika koloniziranih rezistentnim patogenima za boravka u JIL-u, ubrzo razvila infekcija, nije bilo razlike u vremenu pojavljivanja između kolonizacije i infekcije. Nerijetko se događalo da se u bolesnika, koji je pri dolasku u JIL bio „čist“, nakon nekoliko dana hospitalizacije posumnja na pojavu infekcijske komplikacije. Mikrobiološkom evaluacijom obično je bila potvrđena infekcija rezistentnim mikroorganizmom kojim je bolesnik koloniziran nakon dolaska u JIL, što upućuje na visoku prevalenciju višestruko rezistentnih mikroorganizama u okruženju JIL-a. U više od 50 % ispitanika koloniziranih u JIL-u izoliran je *Acinetobacter baumannii*, ESBL bakterije (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*) izolirane su kod 11,5 % ispitanika, a gram-pozitivni uzročnici u 6 % ispitanika (MRSA kod 10, a *Enterococcus faecium* samo kod 1 ispitanika). Gotovo 60 % ispitanika razvilo je infekciju rezistentnim uzročnikom tijekom boravka u JIL-u, što u odnosu na ukupan broj bolesnika liječenih (u JIL-u) u promatranom razdoblju iznosi 7 %. U više od 45 % slučajeva radilo se o infekcijama dišnih puteva (traheobronhitis u 39, a pneumonija u 45 ispitanika), koje su bile povezane s dugotrajnom endotrahealnom intubacijom ili traheotomijom i primjenom strojne ventilacije. Sepsa, koja je mikrobiološki potvrđena kod 32 ispitanika, razvila se kao komplikacija pneumonije ili uroinfekcije, poslijeoperacijske infekcije ili povezano s prisustvom središnjeg venskog katetera. Dobiveni rezultati potvrđuju da su razvoju infekcijskih komplikacija u JIL-u bili skloniji kritični bolesnici koji su dulje vrijeme ili opetovano bili izlagani invazivnim postupcima liječenja (ako su zahtijevali umjetni dišni put i strojnu potporu disanja ili su više puta bili podvrgnuti kirurškom liječenju). Nasuprot očekivanju, nije uočena značajna razlika u pojavnosti infekcija rezistentnim uzročnicima u JIL-u među ispitanicima s obzirom na njihovu pripadnost, odnosno jesu li po obilježjima bili kirurški ili nekirurški bolesnici.

Prisutnost umjetnog dišnog puta (endotrahealni tubus ili trahealna kanila), strojna ventilacija dulja od 48 sati te izloženost kirurškom zahvatu prije dolaska ili tijekom boravka u JIL-u najzastupljeniji su rizični čimbenici koji su mogli pogodovati nastanku infekcijskih komplikacija u ispitanika nakon dolaska u JIL. Prema podacima iz literature trećina do polovina kritičnih bolesnika tijekom boravka u JIL-u može razviti bolničku infekciju. Pojava infekcija rezistentnim uzročnicima može se očekivati u 40 % životno ugroženih bolesnika, čak i u odsutnosti tipičnih rizičnih čimbenika. Dovoljno je snažan rizični čimbenik sama kritična bolest. Na endogene čimbenike, uključujući prirodu i težinu osnovne bolesti i komorbiditet, nije moguće utjecati (19, 20). Brojna istraživanja potvrđuju da postupci endotrahealne intubacije i mehaničke ventilacije te prisutnost urinarnog i centralnog venskog katetera pogoduju nastanku bolničkih infekcija (13, 21, 22).

Većina ispitanika (85,9 %) primala je tijekom boravka u JIL-u antimikrobne lijekove. Potonji su u pravilu primjenjivani u bolesnika s klinički očiglednom i mikrobiološki potvrđenom infekcijom. U ispitanika s infekcijom utvrđenom prije dolaska u JIL i već započetim antimikrobnim liječenjem, nastavljena je, ili, ako je procijenjeno potrebnim, prilagođivana ili mijenjana postojeća antimikrobna terapija. Najčešće propisivan antibiotik bio je kolistin, koji je primijenjen u gotovo 40 % ispitanika, uvijek ciljano (na temelju mikrobiološkog nalaza i testa osjetljivosti), za infekcije izazvane rezistentnim *Acinetobacterom baumannii*. Po čestoći primjene slijede karbapenemi (imipenem i meropenem), koji su bili propisani kod gotovo četvrtine ispitanika. Za razliku od kolistina karbapenemi su češće primjenjivani empirijski i preemtivno, a ciljano kod infekcija izazvanih ESBL bakterijama. Ampicilin sa sulbaktamom propisivan je isključivo kod infekcija izazvanih *Acinetobacterom baumannii*, kao monoterapija ili u kombinaciji s kolistinom. Amoksicilin s klavulanskom kiselinom primalo je 12 % ispitanika, većinom preemtivno ili kao empirijsku terapiju do prispjeća mikrobiološkog nalaza. Vankomicin je primjenjivan isključivo za liječenje infekcija izazvanih MRSA-om ili enterokokom. Piperacilin s tazobaktamom primalo je 7 % ispitanika, većinom empirijski, u liječenju poslijeoperacijskih peritonitisa i respiratornih infekcija ako se sumnjalo da bi uzročnik infekcije mogao biti *Pseudomonas aeruginosa*. Cefalosporine 3. i 4. generacije primalo je samo 5 % ispitanika. Evaluacija antimikrobne terapije upućuje na činjenicu da je preskripcija tih lijekova bila pod nadzorom, odnosno da se postupalo restriktivno, u skladu s načelima racionalne farmakoterapije. Nastojalo se izbjeći dugotrajnu profilaktičku i preemtivnu primjenu antibiotika, a u odabiru empirijske terapije postupalo se u skladu s lokalnim mikrobiološkim okolnostima.

Neodgovarajuća, često nepotrebna i dugotrajna antimikrobna terapija smatra se najvažnijim rizičnim čimbenikom odgovornim za selekciju višestruko rezistentnih mikroorganizama. Izloženost antimikrobnim lijekovima i dugotrajno zadržavanje u JIL-u pogoduju nastanku infekcija rezistentnim uzročnicima. Programi nadzora bolničkih infekcija usmjereni su upravo na prevenciju nastanka i širenja bakterijske rezistencije (8, 9, 10). Potonji prije svega uključuju nadzor propisivanja antimikrobnih lijekova, kako izbora, tako i obima njihove potrošnje. Preporuka je da se izbjegne selektivni pritisak pojedinih skupina antibiotika, da se vrši tzv. rotacija antibiotika i da odabir empirijske antimikrobne terapije bude u skladu s lokalnim mikrobim okruženjem. Podatci o kolonizaciji, odnosno rezultati nadzornih kultura mogu biti korisni pri izboru empirijske terapije. Nakon identifikacije uzročnika infekcije, početna se terapija može promijeniti ili prilagoditi u skladu s nalazom testa osjetljivosti. Preporučljivo je, kad god je moguće, primijeniti antimikrobno sredstvo užeg spektra djelovanja, i, ako je početna empirijska terapija temeljena na kombinaciji lijekova širokog spektra, provesti deeskalaciju (20, 23). Međutim, restriktivna politika primjene antimikrobnih lijekova na pojedinim odjelima, poput JIL-a, nije dovoljna da bi se spriječilo širenje mikrobne rezistencije, potreban je strogi nadzor preskripcije tih lijekova na razini zdravstvene ustanove i šire, na razini društvene zajednice (24, 25, 26).

Umrlo je od više od polovine (56,8 %) svih ispitanika, dok su preostali nakon oporavka bili premješteni na matične odjele ili u druge zdravstvene ustanove. Nije utvrđena značajna razlika u kratkoročnom ishodu liječenja između kirurških i nekirurških bolesnika. Nasuprot očekivanju, izloženost kirurškom zahvatu, kolonizacija i infekcija rezistentnim mikroorganizmima stečena prije dolaska u JIL, ili nastala tijekom boravka u JIL-u, nije značajno utjecala na ishod liječenja (u JIL-u). Međutim, značajno lošiji klinički ishod uočen je u podskupini kirurških bolesnika koji su zbog komplikacija osnovne (kirurške) bolesti bili više puta operirani. Kao što je već spomenuto, pojava infekcije u kritično oboljelih moguća je komplikacija liječenja teške osnovne bolesti, a potonja je sama vrlo značajan rizični čimbenik za razvoj infekcije. Na endogene čimbenike, poput kritične bolesti ponekad nije moguće utjecati. Zbog težine svojega stanja, kritično oboljeli bivaju izloženi invazivnim terapijskim postupcima koji su poznati kao tipični rizični čimbenici za pojavu infekcija povezanih s intenzivnom skrbi. Rezultati većine istraživanja posvećenih infekcijskim komplikacijama (u JIL-u) u kritično oboljelih govore u prilog tome da teške infekcije nepovoljno utječu na tijek liječenja tih bolesnika te doprinose smrtnom ishodu (22, 27). Neki istraživači smatraju da je pojava infekcije tijekom liječenja kritične bolesti neovisan prediktor lošeg ishoda (26). Teške



infekcije povezane su s povećanom smrtnošću, ali je sama kritična bolest najvažniji čimbenik u nastanku infekcije i glavna odrednica smrtnog ishoda. Razlogom lošeg kliničkog ishoda najčešće je teška, neizlječiva bolest, dok su infekcije u većini slučajeva prateća pojava ili pridonoseći čimbenik smrtnog ishoda (27).

Ovo istraživanje opterećeno je nedostacima koji su svojstveni povijesnim podacima. Zbog propusta u evidenciji neki su podatci nepotpuni. Budući da prijava kolonizacije rezistentnim patogenima nije obvezujuća, kao što je slučaj s bolničkim infekcijama, već se to provodi dobrovoljno, nedostaje točna evidencija kolonizacije za pojedine bolesnike. Nadalje, promatrana je samo izdvojena skupina bolesnika, odnosno samo oni s potvrđenom kolonizacijom ili infekcijom rezistentnim bakterijama. Na temelju ovih rezultata nije moguće prosuditi koliki je utjecaj infekcija na smrtnost kritično oboljelih u JIL-u. Budući da je udio bolesnika koloniziranih i zaraženih rezistentnim patogenima u ukupnom broju liječenih (u JIL-u) u dvogodišnjem razdoblju rezultat orijentacijskog izračuna, rezultati se ne mogu izravno uspoređivati s navodima drugih autora. Nije procjenjivana težina osnove bolesti (SAPS II ili SOFA skor), koja je vrlo važan čimbenik za stjecanje kolonizacije i pojavu infekcijskih komplikacija, a ujedno i najvažniji prediktor lošeg ishoda.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenoga istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Gotovo polovina ispitanika bila je prije dolaska u JIL kolonizirana rezistentnim bolničkim uzročnikom.
2. U većine koloniziranih ispitanika izolirane su gram-negativne bakterije, među kojima je najviše zastupljen *Acinetobacter baumannii*.
3. Infekcija rezistentnim bakterijama potvrđena je u trećine ispitanika prije ili u trenutku dolaska u JIL.
4. Više od 60 % svih ispitanika steklo je kolonizaciju tijekom boravka u JIL-u (uključujući ponovnu kolonizaciju dijela ispitanika pozitivnih prije dolaska u JIL).
5. U više od polovine ispitanika koloniziranih u JIL-u izoliran je *Acinetobacter baumannii*.
6. Šezdeset posto ispitanika razvilo je tijekom boravka u JIL-u infekciju rezistentnim bolničkim uzročnikom.
7. Nije uočena značajna razlika u pojavnosti infekcija rezistentnim bakterijama s obzirom na pripadnost ispitanika (kirurških u odnosu na nekirurške).
8. Priroda osnovne bolesti, operacijski zahvat u kirurških bolesnika te vrijeme boravka na odjelu najvažniji su rizični čimbenici koji su pogodovali nastanku kolonizacije i infekcije prije dolaska u JIL.
9. Kritična bolest, prisutnost umjetnog dišnog puta, strojna ventilacija, izloženost kirurškom zahvatu i vrijeme boravka u JIL-u, rizični su čimbenici koji su pogodovali nastanku kolonizacije i infekcije u JIL-u.
10. Iako su bolesnici u JIL-u izloženi brojnim rizičnim čimbenicima za stjecanje kolonizacije i infekcije rezistentnim bakterijama, JIL-ovi nisu isključivi rezervoar tih uzročnika.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je rada utvrditi učestalost i epidemiološka obilježja infekcija uzrokovanih rezistentnim mikroorganizmima te ispitati moguće čimbenike rizika odgovorne za kolonizaciju i pojavu infekcija tim uzročnicima.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 185 ispitanika liječenih u JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu tijekom 2016. i 2017. godine u kojih je bila potvrđena kolonizacija ili infekcija rezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Demografski i klinički podaci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti i mikrobiološkog protokola.

**Rezultati:** Prije dolaska u JIL 49,2 % ispitanika bilo je kolonizirano, a 31,4 % inficirano rezistentnim uzročnikom. Najčešće je izoliran *Acinetobacter baumannii*. Kolonizaciju u JIL-u steklo je 60,5 %, a infekciju 59,4 % ispitanika. Osnovna bolest, kirurški zahvat i vrijeme boravka na odjelu pogodovali su kolonizaciji i infekciji prije dolaska u JIL, dok su kritično stanje, umjetni dišni put, strojna ventilacija, kirurške intervencije i vrijeme boravka u JIL-u rizični čimbenici odgovorni za pojavu kolonizacije i infekcije u JIL-u. Nije uočena razlika u pojavnosti infekcija između kirurških i nekirurških bolesnika.

**Zaključak:** JIL-ovi nisu jedini rezervoari rezistentnih mikroorganizama. Dio bolesnika s drugih bolničkih odjela koloniziran je ili inficiran već pri dolasku u JIL, a dio stječe infekciju i kolonizaciju u JIL-u. Izolati su pretežito gram-negativne bakterije među kojima je najzastupljeniji *Acinetobacter baumannii*. Kolonizaciji i infekciji na odjelima i u JIL-u doprinose priroda i težina bolesti, izloženost invazivnim terapijskim postupcima i boravak u okruženju s visokom prevalencijom rezistentnih mikroorganizama.

**Ključne riječi:** bakterijska rezistencija; bolničke infekcije; jedinica intenzivnog liječenja; kolonizacija

## 9. SUMMARY

### **Epidemiology of infections with multidrug-resistant bacteria in the intensive care unit**

**Objectives:** The aim of this study was to identify the frequency and epidemiological characteristics of infections caused by multidrug-resistant microorganisms and to examine possible risk factors responsible for colonisation and infections with these pathogens.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Participants and methods:** Study included 185 participants treated in the ICU of the Clinic for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care during 2016 and 2017, who were colonised or had infection caused by multidrug-resistant hospital microorganisms. The participants' demographic and clinical data were taken from the medical records and microbiological protocol.

**Results:** Before admission at the ICU 49.2% participants were colonised and 31.4% were infected by the resistant pathogen. The most common isolated pathogen was *Acinetobacter baumannii*. 60.5% participants were colonised at the ICU, 59.4% of them had infection prior to the admission at the ICU. Primary disease, surgical treatment and time spent in hospital ward favored colonisation and infection before admission at the ICU, while critical condition, artificial airway, mechanical ventilation, surgical intervention and time spent on ICU are considered risk factors responsible for colonisation and infection at the ICU. The difference in the incidence of infections between surgical and non-surgical patients was not found.

**Conclusion:** ICUs are not the only reservoirs of resistant pathogens. One part of the patients is colonised or infected at the admission to the ICU, other part got infected or colonised at the ICU. Isolates are usually Gram-negative bacteria. The most common is *Acinetobacter baumannii*. Colonisation and infection at hospital wards and ICUs are contributed by the nature and severity of a disease, exposure to invasive therapeutic procedures and staying in surroundings with high prevalence of resistant microorganisms.

**Key words:** bacterial resistance; nosocomial infection; intensive care unit; colonisation

**10. LITERATURA**

1. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:141–73.
2. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Perić M. *Intenzivna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008:1044-1060.
3. Khan HA, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015; 5(7): 509–514.
4. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, i sur. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2008;46:155-64.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM. *JAMA.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.
6. Christopher G. Multidrug resistant bacteria. U: Parsons PE, Wiener-Kronish JP, ur. *Critical care secrets.* 5. izdanje. Elsevier-Mosby, 2013: 246-251.
7. Clark NM, Hershberger E, Zervosc MJ, Lynch JP. Antimicrobial resistance among gram-positive organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:403–412.
8. Zhang YZ, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med.* 2015;4(1):13-28.
9. Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical care.* 2001;5:189-195.
10. De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med.* 2016;42:2063-2065.
11. Martín-Loeches I, Diaz E, Vallés J. Risks for multidrug-resistant pathogens in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:516-524.
12. Zilahi G, Artigas A, Martin-Loeches I. What's new in multidrug-resistant pathogens in the ICU?. *Ann. Intensive Care.* 2016;6:96.
13. Kaye SK, Pogue MJ. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy.* 2015;35(10):949-62.

14. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
15. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
16. Scherbaum M, Kösters K, Mürbeth RE, Ngoa UA, Kremsner PG, Lell B, i sur. Incidence, pathogens and resistance patterns of nosocomial infections at a rural hospital in Gabon. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:124.
17. Lucet JC, Koulenti D, Zahar JR. Persistence of colonisation with MDRO following discharge from the ICU. *Intensive Care Med*. 2014;40:603-605.
18. Alberti C, Brun-Buisson C, Butchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, i sur. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28:108-121.
19. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, i sur. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015;41:776-795.
20. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39:365-375.
21. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19:14-20.
22. Oliveira AC, Kovner CT, Silva RS. Nosocomial Infection in an Intensive Care Unit in a Brazilian University Hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010; 18(2):233-9.
23. Schultsz C, Bootsma MCJ, Loan HT, Nga TTT, Thao LTP, Thuy TTD. Effects of infection control measures on acquisition of five antimicrobial drug-resistant microorganisms in a tetanus intensive care unit in Vietnam. *Intensive Care Med*. 2013;39:661-671.
24. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med*. 2009;35:862-870.
25. Huebner N-O, Dittmann K, Henck V, Wegner C, Kramer A. Epidemiology of multidrug resistant bacterial organisms and *Clostridium difficile* in German hospitals

- in 2014: Results from a nationwide one-day point prevalence of 329 German hospitals. *BMC Infect Dis.* 2016;16:467.
26. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, i sur. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-2329.
27. Damas P, Ledoux D, Nys M, Monchi M, Wiesen P, Beauve B, i sur. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med.* 2008;34:856-864.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ivana Stanušić, studentica 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Josipa Huttlera 4

Tel. + 38531512800

Datum i mjesto rođenja:

22. prosinca 1991., Odžak, BiH

Kućna adresa:

Grobljanska 22, Briješće, 31000 Osijek

Tel. +385995263322

E-mail: stanusic.ivana@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2010. – 2018.: Medicinski fakultet Osijek

2006. – 2010.: Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

1998. – 2006.: Osnovna škola Vladimira Becića, Osijek

### OSTALE AKTIVNOSTI:

2013. – aktivno sudjelovanje na Tjednu mozga, udruga SenzOS

2012. – aktivno sudjelovanje na međunarodnom kongresu NEURI u Rijeci