

# Nalaz hemokulture i ishod liječenja u Zavodu za intenzivnu medicinu

---

**Gugić, Mislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:359810>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mislav Gugić**

**NALAZ HEMOKULTURE I ISHOD**  
**LIJEČENJA U ZAVODU ZA**  
**INTENZIVNU MEDICINU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mislav Gugić**

**NALAZ HEMOKULTURE I ISHOD**  
**LIJEČENJA U ZAVODU ZA**  
**INTENZIVNU MEDICINU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2019.**

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 40 stranica, 5 tablica i 15 slika.

## ZAHVALA

*Neizmjerne hvala mentorici, prof. dr. sc. Slavici Kvolik, prim. dr. med. na pomoći, čeličnim živicima i snažnoj volji koje je iznova demonstrirala tijekom izrade ovoga rada.*

*Hvala i mojoj obitelji, najboljim roditeljima i sestri, na godinama strpljenja, vjere i ulaganja u mene, te mojoj najljepšoj ljubavi na pruženoj podršci i obostranom smaranju bez kojega ovaj rad također ne bi bio napravljen.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Jedinica intenzivnog liječenja.....	1
1.2. Organizacija JIL-a u KBC-u Osijek .....	1
1.3. Problematika JIL-a - infekcije .....	2
1.4. Porijeklo bolničkih infekcija.....	2
1.5. Putovi prijenosa .....	3
1.6. Septička stanja u JIL-u.....	3
1.7. Hemokultura .....	4
1.8. Najčešći uzročnici septičnih stanja u JIL-u .....	4
1.9. Liječenje infekcija u JIL-u.....	6
<b>2. CILJEVI RADA</b> .....	<b>8</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>9</b>
3.1. Materijali.....	9
3.2. Metode .....	9
3.3. Statističke metode.....	9
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>10</b>
4.1. Opis skupine pacijenata .....	10
4.2. Učestalost sepse .....	13
4.3. Nalazi hemokulture.....	15
4.4. Osjetljivost izoliranih mikroorganizama na antibiotike .....	22
4.5. Primjena antimikrobnih lijekova .....	24
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>28</b>
5.1. Prisutnost mikroorganizama u uzorcima hemokulture i osjetljivost na antibiotike .....	29
5.2. Antimikrobna terapija.....	31
5.3. Ishod liječenja.....	32
5.4. Nedostaci studije.....	32
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>34</b>
<b>7. SAŽETAK</b> .....	<b>35</b>
<b>8. SUMMARY</b> .....	<b>36</b>
<b>9. LITERATURA</b> .....	<b>37</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>40</b>

## POPIS KRATICA

JIL	jedinica intenzivnog liječenja
MSSA	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
KNS	koagulaza negativni <i>Staphylococcus aureus</i>
MRKNS	meticilin rezistentni koagulaza negativni <i>Staphylococcus aureus</i>
ESBL	$\beta$ laktamaze proširenog spektra (engl. <i>extended spectrum <math>\beta</math>-lactamase</i> )
CRP	C-reaktivni protein
PCT	prokalcitonin



## TABLICE

<b>Tablica 1.</b> Aritmetička sredina i standardna devijacija temperature i laboratorijskih pokazatelja.....	<b>15</b>
<b>Tablica 2.</b> Odnos komorbiditeta pacijenata i uzoraka hemokulture .....	<b>18</b>
<b>Tablica 3.</b> Zastupljenost pojedinog mikroorganizma .....	<b>21</b>
<b>Tablica 4.</b> Antibiotici na dan uzimanja i na dan dospjeća nalaza hemokulture .....	<b>25</b>
<b>Tablica 5.</b> Usporedba empirijske terapije na dan uzimanja uzorka patološkog uzorka hemokulture i terapije nakon dospjeća mikrobiološkog nalaza .....	<b>26</b>

## **SLIKE**

<b>Slika 1.</b> Prateće bolesti kod pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja kojima su uzete hemokulture .....	<b>10</b>
<b>Slika 2.</b> Odjeli s kojih su primljena 123 ispitivana pacijenta u Zavod za intenzivno liječenje u 2018. godini i njihov ishod.....	<b>11</b>
<b>Slika 3.</b> Udio svih operacija kod 123 ispitivana pacijenta kojima su uzeti uzorci hemokulture u Zavodu za intenzivno liječenje u 2018. godini .....	<b>12</b>
<b>Slika 4.</b> Broj dana ležanja promatranih pacijenata u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini .....	<b>12</b>
<b>Slika 5.</b> Podjela pacijenata obzirom na broj patoloških nalaza hemokulture .....	<b>13</b>
<b>Slika 6.</b> Odnos smrtnosti i izlječenja u odnosu na izolaciju patogenih bakterija i prisutnost sepse .....	<b>14</b>
<b>Slika 7.</b> Odnos hemoglobina i CRP-a na dan uzimanja uzoraka hemokulture .....	<b>16</b>
<b>Slika 8.</b> Odnos leukocita i CRP-a na dan uzimanja uzoraka hemokulture .....	<b>16</b>
<b>Slika 9.</b> Odnos temperature i CRP-a na dan uzimanja uzoraka hemokulture .....	<b>17</b>
<b>Slika 10.</b> Ukupan broj hemokultura i ostalih uzoraka obzirom na mjesto uzorkovanja .....	<b>19</b>
<b>Slika 11.</b> Udio nalaza u odnosu na broj dana u kojima je pacijent liječen antibiotikom .....	<b>20</b>
<b>Slika 12.</b> Osjetljivost MRKNS na antibiotike u ispitivanoj populaciji pacijenata u JIL-u .....	<b>22</b>
<b>Slika 13.</b> Osjetljivost <i>Staphylococcus aureus</i> na antibiotike u ispitivanoj populaciji pacijenata u JIL-u .....	<b>23</b>
<b>Slika 14.</b> Osjetljivost <i>Acinetobacter baumannii</i> na antibiotike u ispitivanoj populaciji pacijenata u JIL-u .....	<b>23</b>
<b>Slika 15.</b> Odnos broja primljenih antibiotika i trajanja hospitalizacije u JIL-u .....	<b>24</b>

## 1. UVOD

### 1.1. Jedinica intenzivnog liječenja

Intenzivno liječenje obuhvaća nadzor, njegu, liječenje i održavanje života teško bolesnih ili teško ozlijeđenih bolesnika. Navedeni bolesnici u stanju su nestabilne fiziologije pa male promjene u funkciji organa mogu voditi do ozbiljnih oštećenja u funkciji cijelog organizma s nepopravljivim oštećenjem organa ili do smrti bolesnika. Svrha je i zadaća intenzivnog liječenja prepoznati ugrožene bolesnike, stalno ih nadzirati, rano prepoznati znakove koji najavljuju kritično stanje, brzo i učinkovito suzbijati i liječiti poremećaje funkcije organa i organizma u cjelini. Prostor u kojem se provodi intenzivno liječenje nazivamo jedinicom intenzivnog liječenja – JIL (1). Svaki kritično oboljeli bolesnik ima izrazito smanjene životne funkcijske rezerve. Život bolesnika moguće je održati samo uz pomoć kompleksnog načina liječenja, odnosno intenzivnog liječenja.

Intenzivno liječenje podrazumijeva praćenje svih životnih funkcija pacijentovog organizma. Takav bolesnik može imati sistemski poremećaj cijeloga organizma, npr. politrauma, sepsa, intoksikacija, hemoragijski šok ili može postojati bolest jednog organa koja dovodi do cjelokupnog poremećaja organizma, npr. jetrena, bubrežna, plućna i srčana insuficijencija. Stalni nadzor vitalnih funkcija potreban je u slučaju teških poremećaja organskih sustava bolesnika te ukoliko je potrebno uspostaviti normalan rad oštećenih vitalnih organa. Prema Amsterdamskoj povelji iz 1994. godine, svaki provedeni postupak prema bolesnicima, naročito kritičnim bolesnicima kakvi se primaju na JIL, mora biti vođen osjećajem humanosti i duhovnosti prema čovjeku, ali i realnim medicinskim razmišljanjem (2).

### 1.2. Organizacija JIL-a u KBC-u Osijek

Jedinica intenzivnog liječenja u Kliničkom bolničkom centru Osijek organizirana je u sklopu Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Ukupno broji 12 kreveta. U 2018. godini na Zavod za intenzivnu medicinu primljeno je ukupno 793 pacijenta.

Prvi zapis o anesteziji nalazimo u prikazu rada Kirurškog odjela Zakladne bolnice u Osijeku iz 1876. godine. U srpnju 1970. godine utemeljen je samostalni Odjel za anesteziologiju i reanimatologiju, a 1984. su godine unutar Odjela formirane dvije radne jedinice, Odsjek za anesteziologiju i reanimatologiju i Odsjek intenzivnog liječenja pa je, sukladno tome, promijenjen naziv u Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Od 1998. godine Odjel je nastavna baza Katedre za anesteziologiju, reanimatologiju

i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, tako da dio liječnika sudjeluje u provedbi dodiplomske i poslijediplomske nastave (3).

### **1.3. Problematika JIL-a – infekcije**

Većina bolesnika u JIL-u ima kliničke ili laboratorijske znakove upale te je dodatnim fizikalnim pregledom, uz uvažavanje laboratorijskih pokazatelja i općeg stanja pacijenta, potrebno utvrditi radi li se zaista o upali ili ne. Kod pacijenata u JIL-u kontinuirano se prate vitalni znaci, od kojih je za procjenu upale značajna tjelesna temperatura, a od laboratorijskih pokazatelja razina leukocita, diferencijalna krvna slika, C-reaktivni protein (CRP), uz redovito uzorkovanje hemokulture, urinokulture i primjerenih briseva rane, sluznica ili katetera. Tijekom procjene liječenja mora se pratiti učinak uključenih antibiotika, biogram i antibiogram, doze antibiotika, duljina terapije i funkcija organa preko kojih se metaboliziraju lijekovi. Bolnička infekcija jest infekcija stečena u bolnici, ako pacijent pri dolasku u bolnicu nije imao znakove infekcije niti je bio u fazi inkubacije te infekcije. Za većinu bolničkih infekcija vrijedi da se razvijaju 48 sati nakon primitka u bolnicu (1).

Najčešće bolničke infekcije općenito su infekcije mokraćnog sustava, pneumonije, infekcije kirurških rana i sepse. Poznato je da neki odjeli i jedinice unutar bolnice (jedinice intenzivnog liječenja) te neki bolesnici (imunokompromitirani, djeca) imaju više bolničkih infekcija pa su to i područja posebno značajna u prevenciji infekcija (4).

U jedinicama intenzivnoga liječenja, intrahospitalne infekcije prosječno su 5 – 10 puta učestalije u usporedbi s drugim bolničkim odjelima. Učestalost intrahospitalnih infekcija, nastalih kao posljedica primjene metoda intenzivnog liječenja u JIL-u, iznosi oko 19 % (5). Učestalost infekcija različita je i specifična prema pojedinoj vrsti JIL-a (2 – 49 %) (5). Najčešće su sepse povezane s primjenom centralnog venskog katetera, pneumonije povezane s primjenom mehaničke ventilacije, infekcije urinarnog trakta kao posljedice uvedenog urinarnog katetera i infekcije pridružene kirurškim ranama (5).

### **1.4. Porijeklo bolničkih infekcija**

Prema svom porijeklu, bolničke infekcije mogu biti endogene i egzogene. Endogene infekcije izazvane su mikroflorom samog bolesnika, dok su egzogene infekcije uzrokovane mikroorganizmima iz bolničke sredine, a mogu ih prenijeti drugi bolesnici, zdravstveno osoblje, posjetioци, bolnički prostor, posebice uređaji za ventilaciju te medicinski instrumenti i oprema. Posebna se pažnja pri izučavanju intrahospitalnih infekcija pridaje tzv. primarnim bakterijama koje se uglavnom vezuju za katetere ili tubuse, odnosno izvor infekcije se nalazi

na koži pacijenata, bolničkog osoblja ili rjeđe u vanjskoj sredini. Opće prihvaćen i u praksi dokazan stav jest kako je dužina boravka katetera u krvnoj žili direktno razmjerna nastanku infekcije. Po rezultatima više istraživanja sigurno razdoblje u kojem se ne razvija infekcija jest do 3 dana od postavljanja katetera (6).

### 1.5. Putovi prijenosa

Specifična pojava za intrahospitalne infekcije jest prijenos infekcije putem:

- dijagnostičkih procedura: endoskopije, laparoskopije, biopsije, lumbalne punkcije
- terapijskih procedura: plasiranje katetera, tubusa, mehanička ventilacija, hemodijaliza, injekcije (i.m., i.v.), kontaminirane infuzijske otopine
- transfuzijama krvi i njenih derivata
- transplantacijom organa i tkiva (6).

### 1.6. Septička stanja u JIL-u

Sepsa je učestali uzročnik pobola i smrti u bolnicama, osobito u jedinicama intenzivnog liječenja. Označava komplikaciju infekcije koja može biti potencijalno opasna za život bolesnika. Sindrom sepse zahvaća sve organske sustave, a kliničke manifestacije ovisne su o stupnju zahvaćenosti pojedinog organskog sustava. U kliničkoj slici sepse najčešće registriramo zimicu, treskavicu, povišenu tjelesnu temperaturu te pridružene simptome organa koji je izvor septičkoga zbivanja. U velikom broju slučajeva izvor sepse ili ulazno mjesto ostaje neprepoznato. Dijagnostičku obradu pacijenta sa sepsom treba započeti odmah po pregledu takva bolesnika. Uzimanje svih bakterioloških uzoraka važno je za kasniju dijagnostiku sepse. Uzorci koji mogu biti potencijalni izvor infekcija jesu: aerobne i anaerobne hemokulture, urinokultura, aspirat traheje i brisevi kožnih i sluzničkih lezija. Ovdje treba naglasiti da negativan nalaz kulture bakterija, osobito u pacijenata s prethodnom antibiotskom terapijom, nikako ne isključuje septičko zbivanje. Ubrzana sedimentacija, leukocitoza ( $> 10,0 \times 10^9/L$ ) ili leukopenija ( $< 3,5 \times 10^9/L$ ), porast vrijednosti C-reaktivnog proteina ili prokalcitonina (PCT), samo su neke od promjena u laboratorijskim nalazima kod sepse (1). Sepsa je među vodećim uzrocima smrti u JIL-u. Prepoznavanje ranih simptoma, pronalaženje izvora infekcije, primjena antibiotika širokog spektra i nadoknada tekućine od presudnog su značaja za uspješno liječenje. Najnovije studije govore da je smrtnost od septičkih stanja u JIL-u u rasponu 18 – 50 %. Studija provedena u SAD-u pokazala je smrtnost na jedinicama intenzivnog liječenja od 28 %, dok je smrtnost u Europi na istim odjelima bila 27 % (18).

### 1.7. Hemokultura

Hemokultura se smatra zlatnim standardnom detekcije i izolacije mikroorganizama iz krvi, a kao mikrobiološki dokaz prisutne bakterijemije. Uzorak za hemokulturu jest venska krv. Jedan par uzoraka za hemokulturu čine jedna bočica za aerobni uzgoj i jedna bočica za anaerobni uzgoj inokulirani uzorkom venske krvi uzete s jednog mjesta venepunkcijom. Uzorci krvi za hemokulturu uzimaju se kada je to klinički opravdano, u pravo vrijeme te na pravi način, primjenjujući tehniku uzimanja kojom se sprječava kontaminacija uzorka krvi postupkom koji je siguran i za pacijente i za odgovorno osoblje. Preporučeni volumen po bočici je 8 – 10 mL za odrasle osobe, dok za novorođenčad i djecu volumen izvađene krvi ne smije biti veći od 1 % pacijentovog ukupnog volumena krvi. Bočice za hemokulturu potrebno je dostaviti što prije u laboratorij. Ukoliko isto nije moguće, potrebno ih je pohraniti na sobnoj temperaturi u periodu kojeg preporučuje proizvođač bočica, a ne smije ih se čuvati u hladnjaku ili smrzavati. Preporučuje se uzimati najmanje dva seta hemokultura, a poželjno je uzeti ih prije empirijske antibiotske terapije. Ako pacijent već prima antimikrobnu terapiju, hemokultura se vadi prije davanja sljedeće doze antibiotika (9). Veliki problem predstavljaju kontaminirane hemokulture. Kontaminacije predstavljaju lažno pozitivne rezultate, obuhvaćaju oko 35 % do 50 % svih pozitivnih hemokultura. Razlog velikog broja kontaminacije hemokultura leži u povećanoj upotrebi automatiziranih sustava i poboljšanih medija koji mogu detektirati mali broj mikroorganizama. Prihvatljiva stopa kontaminacije hemokultura je do 3 % (10).

Zdravstveni sustavi u svijetu troše znatna sredstva za prikupljanje i obradu hemokultura radi otkrivanja različitih patogena koji mogu dospjeti u krv bolesnika. Vrlo je važno unutar nekoliko sati od otkrivanja patogena pokrenuti odgovarajuću antimikrobnu terapiju i odmah prekinuti nepotrebne lijekove koji povećavaju troškove i toksičnost. Brzo i točno otkrivanje i identifikacija patogena u krvotoku bitni su za optimalno liječenje pacijenata u JIL-u sa sindromom sepse (11).

### 1.8. Najčešći uzročnici septičnih stanja u JIL-u

*Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin (MRSA) najčešći je uzročnik bolničkih infekcija, a osim njega učestali uzročnici su enterobakterije koje produciraju  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra (engl. „*extended spectrum beta-lactamase*“, ESBL) te bakterije rezistentne na karbapenem, kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* ili *Stenotrophomonas maltophilia* (1).

Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) značajan je bolnički patogen u Hrvatskoj. Njegov udio u invazivnim infekcijama (izolati iz hemokultura) prati se u okviru projekta European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) od sredine 2001. godine. U tom je vremenu zabilježen porast udjela MRSA od 31,5 % od svih *Staphylococcus aureus* izoliranih iz krvi u 2001. godini do 37,9 % u 2006. godini. No, kad se pogledaju pojedinačne bolnice koje sudjeluju u projektu EARSS, tada vidimo da neke bolnice uopće nemaju MRSA ili se on javlja u vrlo niskom postotku, dok se u drugima javlja u postotku koji u pojedinom razdoblju prelazi čak 50 % od svih izoliranih *S.aureus* iz krvi bolesnika (12).

Osim uobičajene rezistencije na penicilin, sojevi *Staphylococcus aureus* osjetljivi na meticilin (MSSA) nemaju značajnu rezistenciju na druge antistafilokokne antibiotike, no meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) sojevi rezistentni su na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina, ceftarolina i ceftobiprola), a često pokazuju križnu rezistenciju i na druge klase antibiotika. Nakon povoljnog trenda pada udjela MRSA sojeva i najnižih stopa 2013. i 2014. godine (12 %), stopa MRSA u Hrvatskoj je od 2015. godine opet počela rasti, ali se trend porasta zaustavio u 2017. godini (25 % u 2007. g., 26 % u 2008. g., 21 % u 2009. g., 16 % u 2010. g., 14 % u 2011. g., 13 % u 2012. g., 12 % u 2013.g. i 2014.g., 14 % u 2015.g., 16 % u 2016.g., 15 % u 2017.g.). (12).

Višestruko rezistentni *Pseudomonas aeruginosa* već dugi niz godina predstavlja veliki problem u Hrvatskoj. Prema podacima ISKRA-a, neosjetljivost (visoka i umjerena rezistencija) *P.aeruginosa* na imipenem (19 %) i meropenem (21 %) nije se bitno promijenila u 2017. godini u odnosu na prethodnu godinu (20 % i 21 %). Rezistencija na piperacilin/tazobaktam (9 %), ceftazidim (16 %), cefepim (9 %), gentamicin (20 %), amikacin (9 %) i ciprofloksacin (26 %) također se nije značajnije mijenjala (12).

Rezistencija na karbapeneme kod *Acinetobacter baumannii* u Hrvatskoj je naglo porasla od 2008. godine. U 2016. godini stope neosjetljivosti na imipenem (88 %) i meropenem (87 %) ostale su visoke, podjednake prošlogodišnjima. Prema EUCAST standardima ne postoje jasni dokazi o učinkovitosti ampicilin/sulbaktama na acinetobaktere, no kako je to jedan od rijetkih antibiotika koji još pokazuju djelotvornost *in vitro*, navedeni antibiotik se u Hrvatskoj testira i interpretira prema američkim standardima. Neosjetljivost (visoka i umjerena rezistencija) na ampicilin/sulbaktam u Hrvatskoj se zadržala na visokim vrijednostima (33 % u 2013.g., 43 % u 2014.g., 55 % u 2015.g., 49 % u 2016.g., 48 % u 2017.g.) (12).

Infekcije gljivama, posebno kandidom, odgovorne su za 9 – 12 % infekcija krvotoka i 4. su najčešći uzrok nozokomijalne infekcije pacijenata JIL-a u SAD-u, a 6. ili 7. u Europi. Invazivnu kandidijazu i kandidemiju teško je predvidjeti i rano dijagnosticirati, zbog čega su i terapijski problem. Mikrobiološki rezultati često se kod gljivičnih infekcija dobiju kasno, kada je infekcija već u tijeku. U pokušaju smanjenja smrtnosti povezane s infekcijom kandidom, životno ugroženim pacijentima ponekad se daje empirijska antifungalna terapija, što vodi prekomjernoj potrošnji tih lijekova (13).

### **1.9. Liječenje infekcija u JIL-u**

Bolničke infekcije specifične su kod pacijenata u JIL-u. Pacijenti hospitalizirani u JIL-u u kritičnim su i životno ugrožavajućim stanjima i imaju veću šansu od obolijevanja, u odnosu na imunokompetentne osobe. Takvi pacijenti nerijetko su izloženi nizu rizičnih faktora za stjecanje bolničkih infekcija, kao što su produljeni boravak u JIL-u, potreba za mehaničkom ventilacijom, privremena bubrežna disfunkcija, nedavna operacija, intravaskularni kateteri i imunosupresija. Centralni venski kateteri predstavljaju najveću količinu medicinske opreme koji su povezani s pojavom bolničkih infekcija, ponajviše infekcija krvi. Bolničke infekcije povezane s kateterima čine 30 % svih bolničkih infekcija, čak dva puta više od infekcija povezanih s respiratorom koje su sljedeća najbrojnija skupina s 15 %. Procjenjuje se da 7 % svih bolesnika u prvom mjesecu boravka u jedinici intenzivnog liječenja oboli od nekakve vrste bolničke infekcije, što rezultira produženim boravkom u samoj jedinici intenzivnog liječenja. Infekcije krvi pogotovo su povezane s visokom stopom smrtnosti koja iznosi od 40 % do 60 % (14).

Stvaranje biofilma direktno je povezano s nastankom bolničkih infekcija. Bakterije i gljive koje su uzročnici infekcija nakupljaju se u biofilmu na raznim površinama, npr. na medicinskoj opremi. U biofilmu ti uzročnici postaju manje osjetljivi na antimikrobna sredstva, uključujući sistemske antibiotike, topikalne antiseptike i antimikrobne komponente obrambenog imunološkog sustava domaćina. Nekoliko poznatih primjera infekcija povezanih s biofilmom jesu: infekcija mokraćnog sustava povezana s kateterom, infekcije respiratornog sustava povezane s mehaničkom ventilacijom, infekcije protetskoga zgloba i kronične kožne rane. Biofilm u centralnom venskom kateteru može biti asimptomatski, sve dok dovoljna količina mikroorganizama nije otpuštena u krvotok nakon čega dolazi do infekcije. Postojeći antimikrobni lijekovi izrazito slabo djeluju na bakterije u prisutnosti biofilma. Navedeni lijekovi otkriveni su i razvijeni na temelju njihove uspješnosti sprečavanja rasta bakterija, ali



nemaju učinak na biofilm. Određeni biocidi i antiseptici, kao što su glutaraldehid i klorheksidin, stvaraju ukrižene reakcije s biofilmom i otežavaju njegovo uklanjanje (15).

Antimikrobna rezistencija, uz patogenost prisutnog mikroorganizma, ključan je faktor ishoda liječenja pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja. Rastuće stope antimikrobne rezistencije bitno doprinose razvoju bolesti, smrtnosti i povećanja troškova zbrinjavanja pacijenata (15). Nakon mnogo desetljeća uspješnog djelovanja antibiotika, svijet je suočen s ozbiljnom prijetnjom bakterijskih infekcija i učestale otpornosti na antibiotike. Jedinica intenzivnog liječenja moguće je mjesto nastanka visokorizičnih bolničkih infekcija. Pacijenti u JIL-u skloni su infekcijama, osim zbog brojnih invazivnih postupaka, uključujući intubaciju, mehaničku ventilaciju i pristup krvožilnom sustavu, također i zbog primjene lijekova poput sedativa, relaksatora neuromuskularne spojnice i opioida, koji također povećavaju rizik od infekcije (17).

Ubrzani razvoj otpornosti mikroorganizama na antibiotike smanjuje uspješnost početne empirijske terapije kod kritično bolesnih pacijenata. „*Surviving Sepsis Guidelines*“ smjernice su koje podržavaju inicijativu pravovremene antibiotske terapije u cilju smanjenja mortaliteta. Međutim, zato što sve infekcije nisu uzrokovane mikroorganizmima multirezistentnim na antibiotike (engl. *multidrug resistant*, MDR), kliničari moraju imati strategiju odlučivanja o tome koji će pacijenti primiti antibiotike širokog spektra. Smanjenje nepotrebnog korištenja antibiotika osnovni je princip antimikrobne doktrine koju bi trebali pratiti svi intenzivisti. Izazov za liječnike intenzivne medicine jest kako najbolje optimizirati primjenu antibiotika u JIL-u. Terapijske odluke obično su između široke primjene antibiotika sa ciljem primjene smjernica i smanjenja mortaliteta pacijenata i izbjegavanja nepotrebnog korištenja, kako bi se smanjilo povećanje antimikrobne otpornosti (16). Rezultat toga može biti kašnjenje u propisivanju učinkovitih antimikrobnih sredstava, odnosno ciljane terapije koja je često različita od empirijske te sukladno tome raste i stopa smrtnosti u svim bolničkim uvjetima, osobito u JIL-u (14).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada ovog istraživanja jesu:

1. Ispitati koji su patogeni uzročnici u uzorcima hemokulture kod pacijenta;
2. Vidjeti na koje su antibiotike pronađeni patogeni uzročnici osjetljivi;
3. Usporediti terapiju koja je uvedena temeljem analize kliničke slike i važećih smjernica s terapijom koja se primjenjuje nakon prispjeća nalaza mikrobiologije;
4. Povezati uzročnike s ishodom liječenja.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Materijali

U ovoj presječnoj studiji pregledane su povijesti bolesti, terapijske liste te mikrobiološki nalazi 482 hemokulture uzete kod ukupno 123 pacijenta uzastopno liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek, u razdoblju od siječnja 2018. godine do prosinca 2018. godine.

#### 3.2. Metode

Uvidom u povijesti bolesti, analizirani su demografski podaci (spol, dob), profil bolesnika obzirom na odjel s kojeg je pacijent primljen, ukupan broj dana provedenih u JIL-u, komorbiditeti, prosječna temperatura u trenutku uzimanja hemokulture i laboratorijski pokazatelji (hemoglobin, leukociti, CRP, PCT) pacijenata kojima je uzet uzorak hemokulture. Prema mikrobiološkom nalazu hemokulture, zasebno su se analizirali slučajevi sterilne i patološke hemokulture, odnosno uzorci u kojima je izoliran patogeni mikroorganizam. Analizirana je korelacija laboratorijskih pokazatelja 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 hemokulture. Za svakog pacijenta zabilježeno je je li mu za vrijeme hospitalizacije dijagnosticirana sepsa te jesu li otpušteni na odjel ili umrli u JIL-u.

#### 3.3. Statističke metode

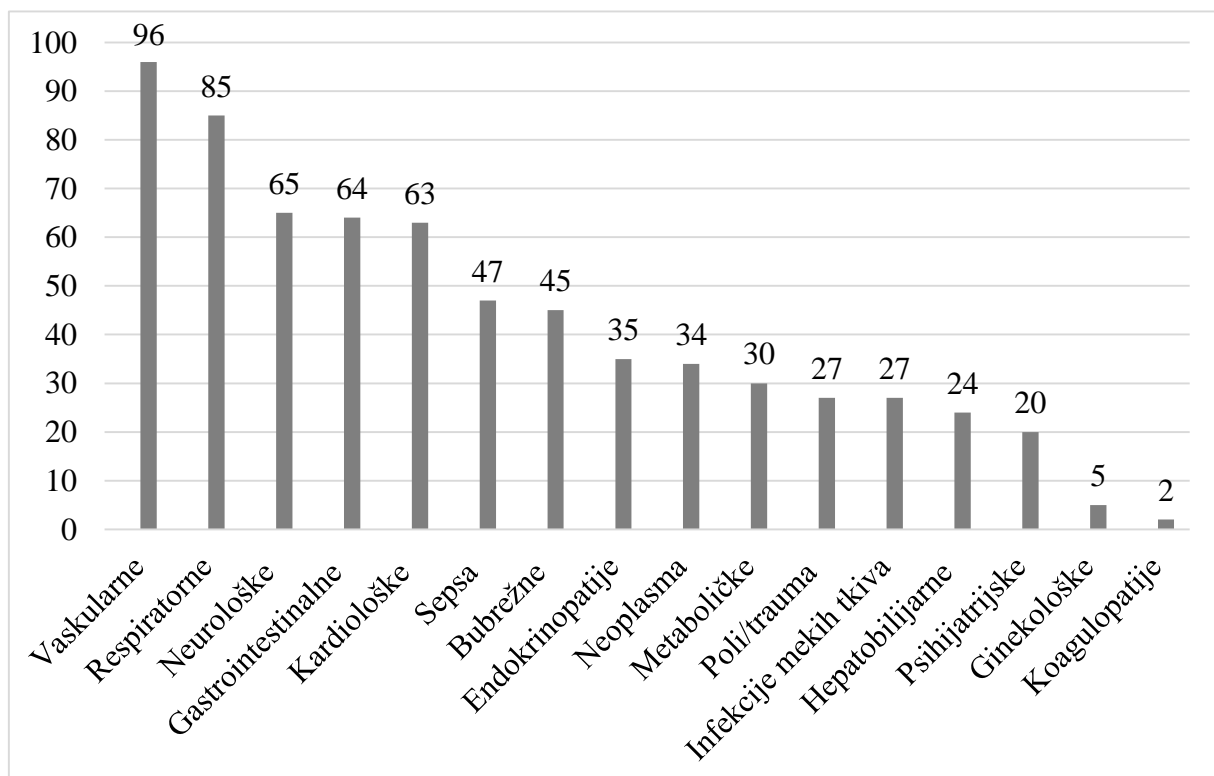
Obrada podataka napravljena je uporabom statističkog programa IBM SPSS 20.0 Statistics for Windows, proizvođača IBM, SAD. Za kontinuirane varijable izračunata je aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ili medijan s interkvartilnim rasponom, ako je nađena nejednolika distribucija, a za nominalne varijable prikazan je ukupan broj u odnosu na skupinu. Distribucija podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Usporedba među skupinama obavljena je uporabom Fisherova egzaktnog testa za nominalne varijable, dok su kontinuirane varijable uspoređene uporabom Studentova t-testa za varijable s ravnomjernom distribucijom ili Mann-Whitney testa za varijable s nepravilnom distribucijom. Povezanost pojedinih vrijednosti s ishodima ispitana je primjenom Pearsonove korelacije. Statistički značajnom razlikom smatra se  $p < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opis skupine pacijenata

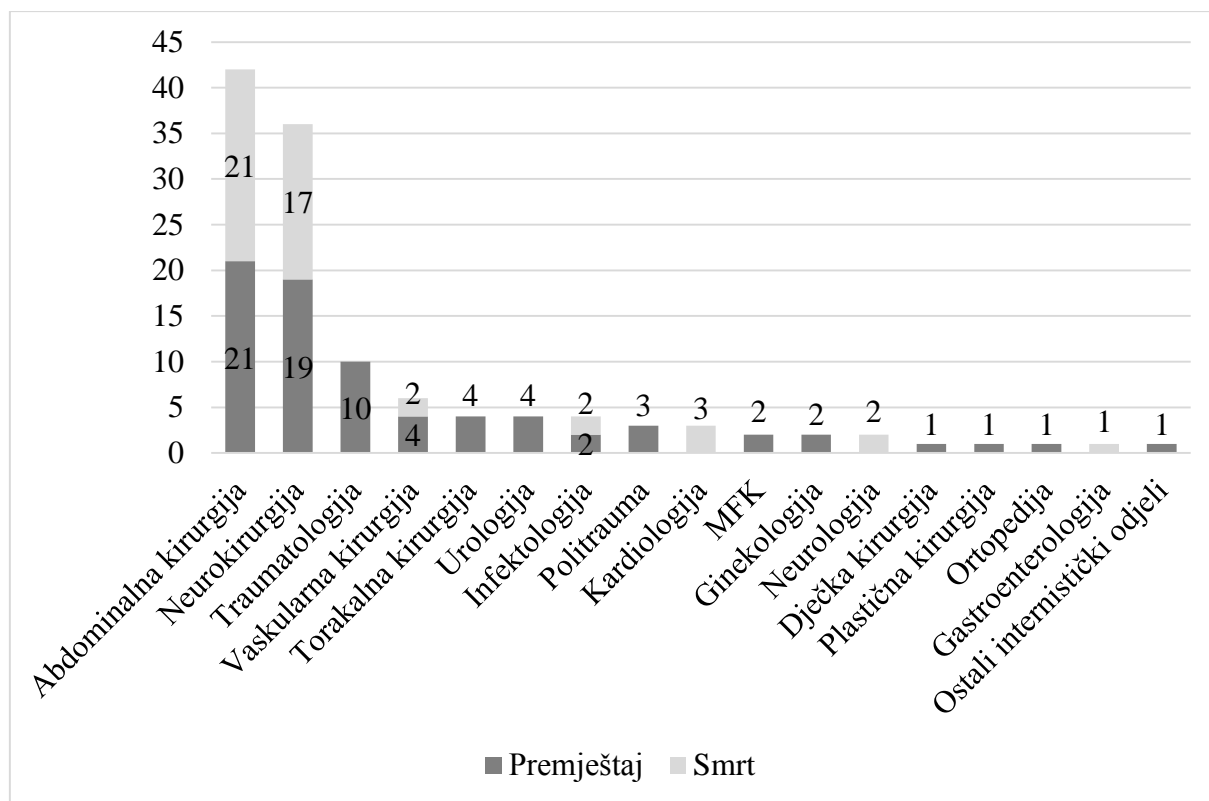
U ovoj presječnoj studiji analizirane su povijesti bolesti ukupno 123 bolesnika, 82 (67 %) muškarca i 41 (33 %) žene. Prosječna dob svih ispitanika iznosila je 63 godine sa standardnom devijacijom 16,3. Najmlađi bolesnik imao je 5 godina, dok je najstariji imao 87 godina.

Promatrani su komorbiditeti zbog kojih su pacijenti primljeni u JIL te odjel s kojeg su primljeni. Svi pacijenti imali su više od jedne bolesti. Najčešći komorbiditeti ispitivanih pacijenata na JIL-u bile su vaskularne bolesti (78 %), od kojih je najčešća hipertenzija, zatim respiratorne bolesti (69 %), od kojih je najčešća respiracijska insuficijencija, potom upala pluća i kronična opstruktivna plućna bolest i neurološke bolesti (53 %), među kojima su najčešća stanja iz moždanog udara. Učestalost drugih bolesti prikazana je na slici 1.



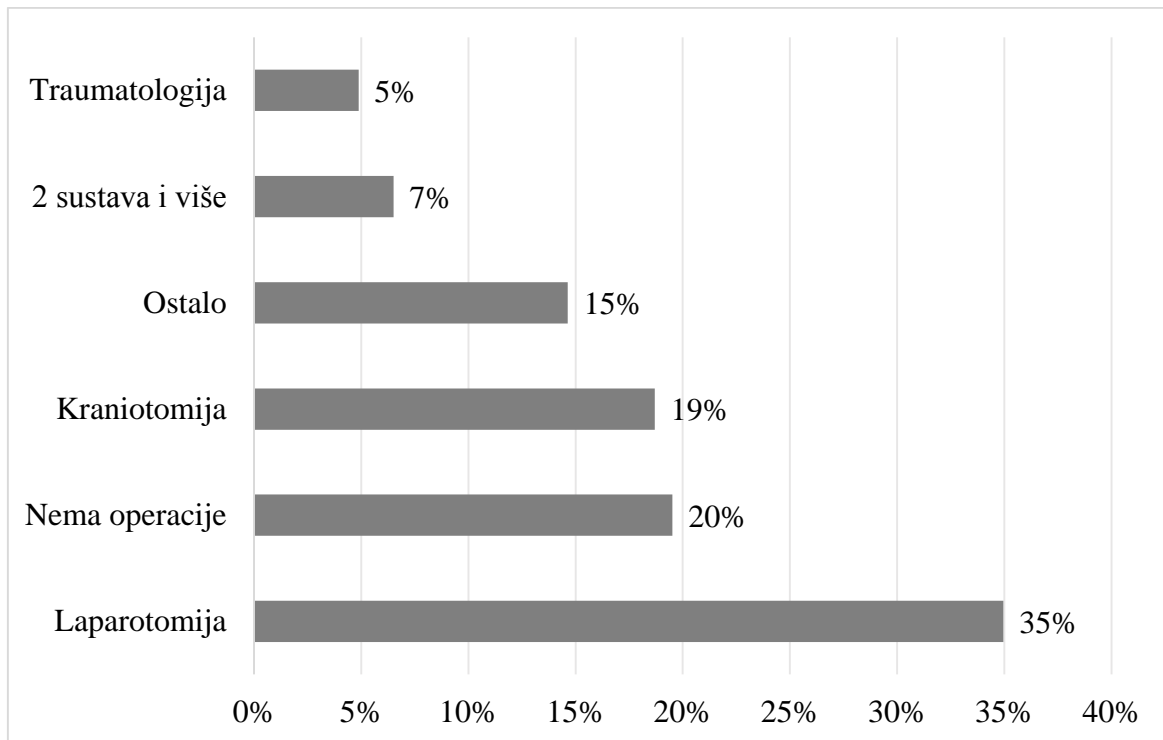
**Slika 1.** Prateće bolesti kod pacijenata liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja kojima su uzete hemokulture

Od 123 pacijenta, najveći broj primljen je s abdominalne kirurgije, njih 42 (34 %) i neurokirurgije, njih 36 (29 %). Ukupni udio svih bolesnika i njihov profil prikazan je na slici 2.



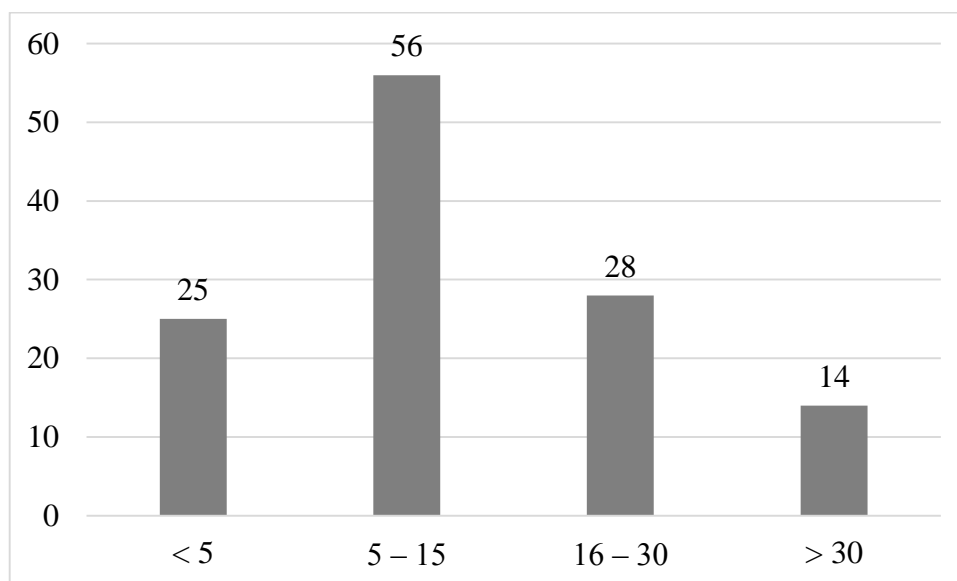
**Slika 2.** Odjeli s kojih su primljena 123 ispitivana pacijenta u Zavod za intenzivno liječenje u 2018. godini i njihov ishod

Brojna prijeoperacijska stanja ili poremećaji nastali u JIL-u zahtijevali su kirurške zahvate, zbog čega je ukupno 99 (80 %) ispitivanih pacijenata bilo podvrgnuto nekom od kirurških zahvata. Najčešće su bile učinjene laparotomija zbog ileusa, peritonitisa ili intraabdominalnog tumora (35 %) i kraniotomija (19 %). Ukupni udio svih operacija prikazan je na slici 3.



**Slika 3.** Udio svih operacija kod 123 ispitivana pacijenata kojima su uzeti uzorci hemokulture u Zavodu za intenzivno liječenje u 2018. godini

Najveći broj promatranih pacijenata (56) ležalo je na odjelu jedinice intenzivnog liječenja KBC Osijek u periodu između 5 do 15 dana, a najmanji broj pacijenata (14) ležao je na odjelu više od 30 dana. Najduži boravak trajao je čak 76 dana, a najkraći manje od 24 sata. Raspored pacijenata prema broju dana ležanja prikazan je na slici 4.

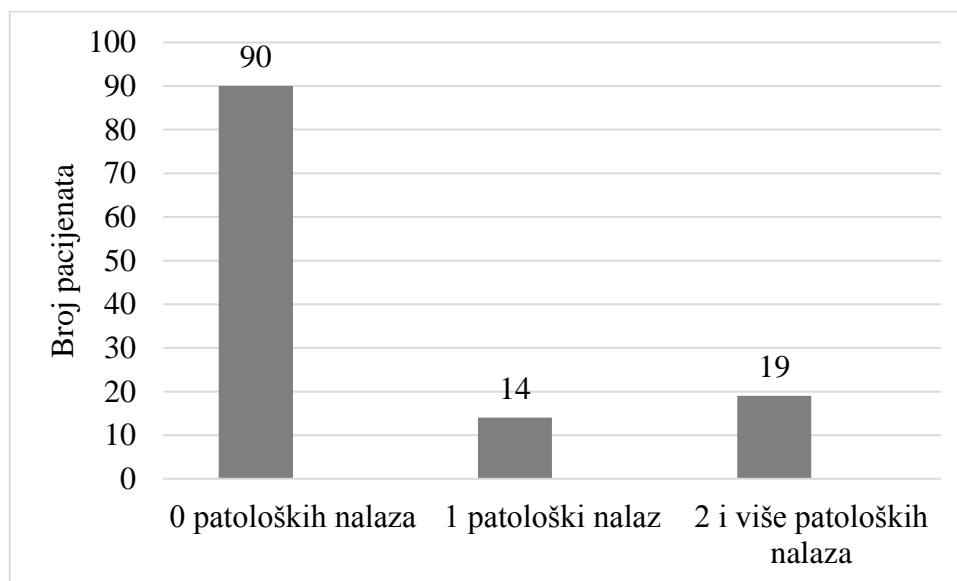


**Slika 4.** Broj dana ležanja promatranih pacijenata u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini

Kada je u pitanju preživljenje bolesnika, od ukupno 123 ispitivana pacijenta, 75 (61 %) pacijenata premješteno je na druge odjele, a 48 (39 %) pacijenata preminuli su. Bitno je naglasiti kako su 22 pacijenta bili donori organa kojima je provedena multiorganska eksplantacija zbog moždane smrti. Ukupno je u 2018. godini na odjel primljeno 793 pacijenta, od čega je preminulo njih 133 (17 %), a u taj broj uključen je i 22 darivatelja organa. Razlika u smrtnosti između svih ostalih pacijenata koji su liječeni u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini i promatranih pacijenata kojima su uzete hemokulture u istoj godini, statistički je značajna ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Pacijenti koji su imali indikaciju za uzimanje hemokulture imali su dvostruko (39 % : 17 %) veću smrtnost.

#### 4.2. Učestalost seapse

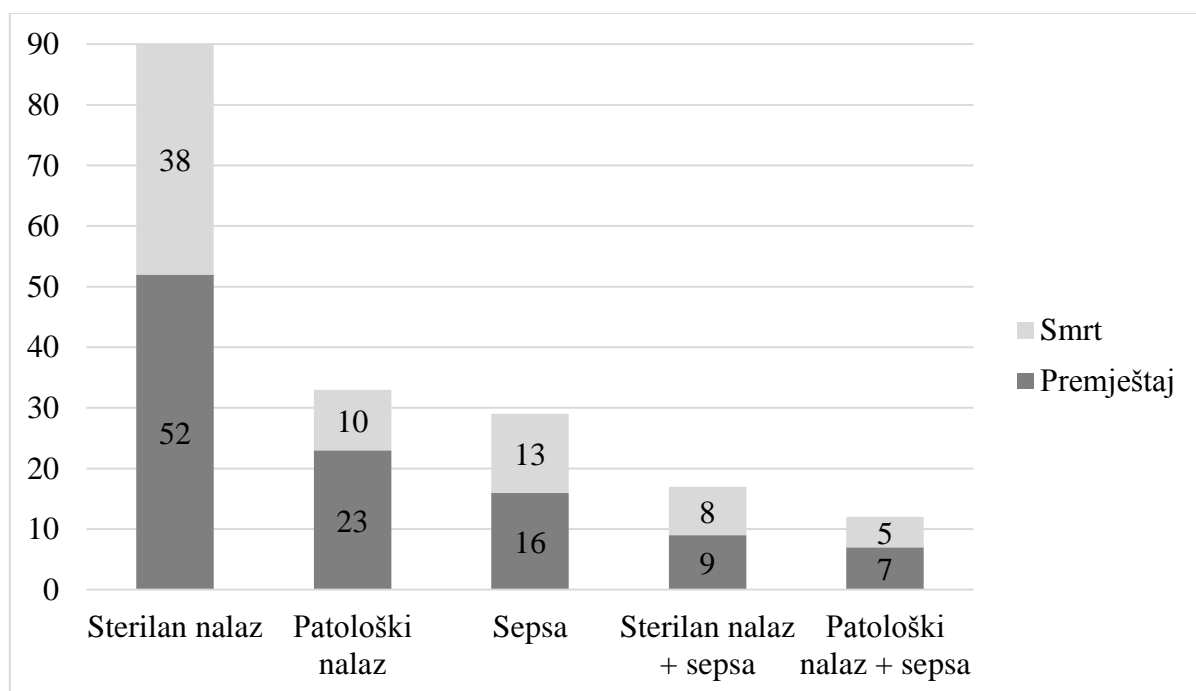
Kod prethodno opisane skupine pacijenata, uzeto je 482 uzorka hemokulture. Ukupno je bilo 413 (86 %) sterilnih uzoraka hemokulture, dok je patoloških bilo 69 (14 %). U odnosu na ukupni uzorak, kod 90 pacijenata (73 %) svi uzeti uzorci hemokulture bili su sterilni, dok je u 33 pacijenta (27 %) izoliran jedan mikroorganizam ili više njih, što je i prikazano na slici 5.



**Slika 5.** Podjela pacijenata obzirom na broj patoloških nalaza hemokulture

Dijagnoza seapse u istraživanoj populaciji zabilježena je kod 29 (24 %) pacijenata kojima je uzeto 72 (15 %) uzorka hemokulture. Od navedenih 29 pacijenata, kod 17 pacijenata nije pronađen nijedan patološki izolat u svim njihovim uzorcima hemokulture koje su uzorkovane, odnosno klinički se radilo o sepsi ili septičkom šoku, ali uzročnik nije potvrđen u uzorcima uzetim za analizu.

Od ukupno 29 pacijenata kojima je dijagnosticirana sepsa, preživjelo je 16 pacijenata (55 %). Na slici 6. prikazan je odnos preživljenja i smrti obzirom na ukupan broj ispitanika (N=123), ukupan broj ispitanika sa sepsom (N=29) te ukupan broj ispitanika sa sepsom, obzirom je li sepsa mikrobiološki dokazana. Očekivano je najmanji postotak smrtnosti u skupini s izoliranim uzročnikom i sepsom koja broji 12 pacijenata, od kojih je 7 (58 %) izliječeno i otpušteno s odjela. Najveći postotak smrtnosti u odnosu na izlječenje jest u pacijenata koji su imali kliničku dijagnozu sepse ili septičkog šoka, ali mikrobiološki dijagnoza nije dokazana. U toj podskupini bilo je 17 pacijenata, od čega je kod 8 (47 %) došlo do letalnog ishoda. Međutim, treba naglasiti mali broj pacijenata u te dvije navedene podskupine, u odnosu na ukupan uzorak promatrane populacije. Važna je i činjenica da veliki broj preminulih pacijenata sa sterilnim nalazima čine donori organa kojima je rađena multiorganska eksplantacija zbog moždane smrti. Između pacijenata sa sterilnim i patološkim uzorkom hemokulture nije pronađena statistički značajna razlika u smrtnosti ( $P = 0,22$ ).



**Slika 6.** Odnos smrtnosti i izlječenja u odnosu na izolaciju patogenih bakterija i prisutnost sepse



### 4.3. Nalazi hemokulture

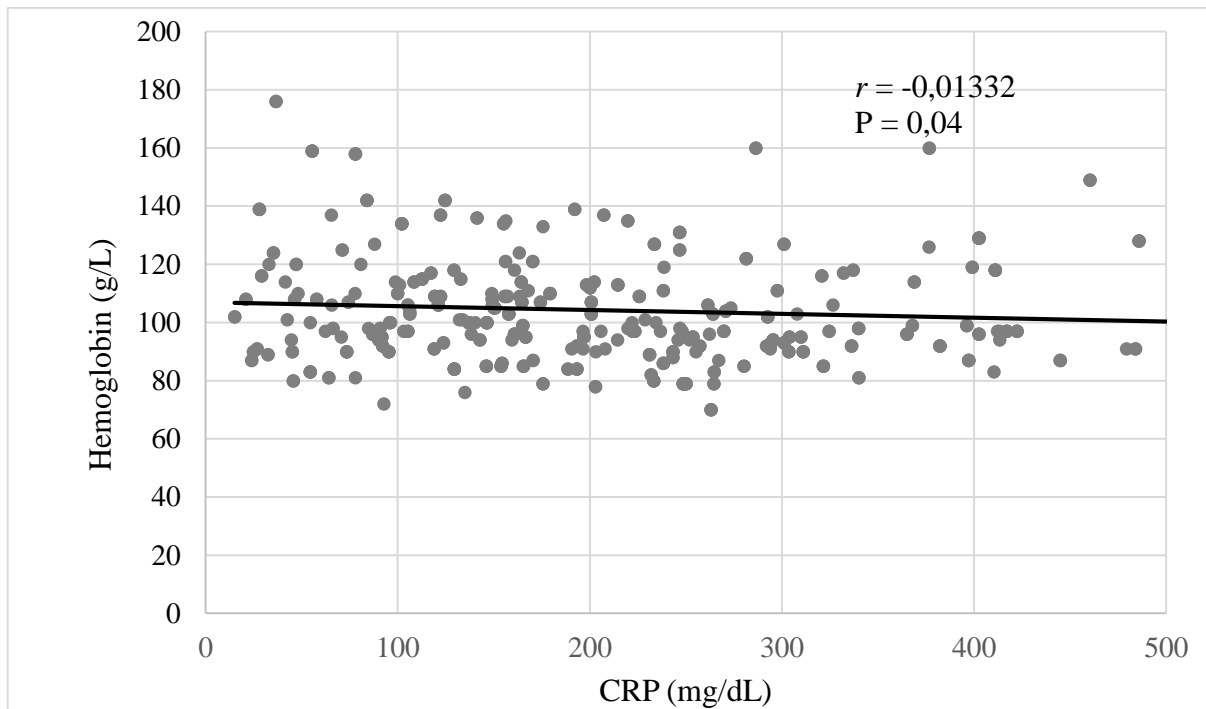
Najčešća indikacija za uzimanje uzoraka hemokulture bio je febrilitet. U laboratorijskim analizama krvi, koje su učinjene na dan uzimanja uzoraka hemokulture, promatrane su vrijednosti hemoglobina, leukocita, CRP-a i PCT-a. Aritmetička sredina i standardna devijacija temperature i laboratorijskih pokazatelja prikazane su u tablici 1. Sterilni i patološki uzorci hemokulture nisu se statistički značajno razlikovali.

**Tablica 1.** Aritmetička sredina i standardna devijacija temperature i laboratorijskih pokazatelja

Laboratorij	Sterilni uzorci (N=413)		Patološki uzorci (N=69)		P*
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	
Temperatura	37,74	1,18	37,38	1,14	0,07
Hemoglobin	104,08	17,57	100,69	14,57	0,85
Leukociti	13,8	10,1 – 21,8 <sup>¶</sup>	13,8	9,25 – 23,9 <sup>¶</sup>	0,07
CRP	205,68	126,10	223,70	109,77	0,17
PCT	4,15	1,15 – 18,67 <sup>¶</sup>	11,03	2,7 – 17,7 <sup>¶</sup>	0,29

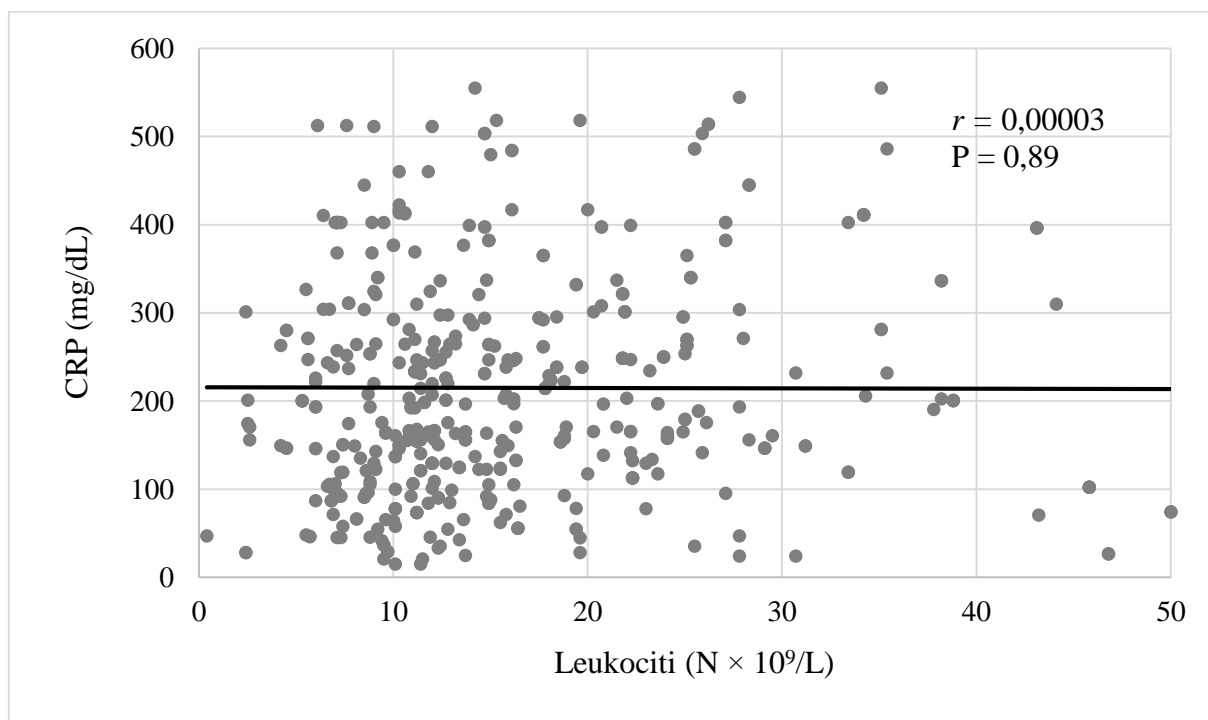
\*ttest, <sup>¶</sup>MW test – prikazan je interkvartilni raspon

Pearsonovim koeficijentom korelacije uspoređivali smo i međusobne odnose navedenih laboratorijskih pokazatelja na cijelom skupu od 482 uzorka hemokulture. Pokazalo se da postoji linearna povezanost između određenih pokazatelja. Odnosi tih pokazatelja prikazani su na slikama 7 – 9.



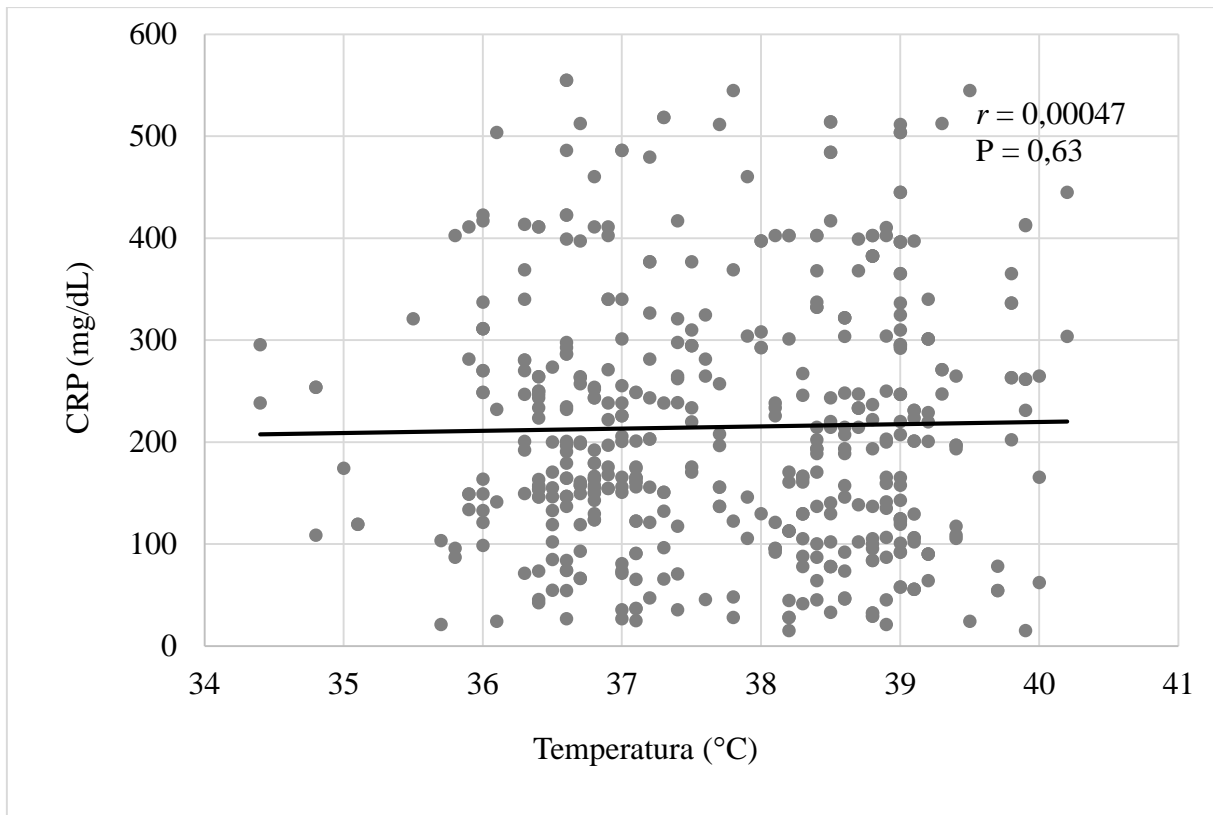
**Slika 7.** Odnos hemoglobina i CRP-a na dan uzimanja uzoraka hemokulture

Između hemoglobina i CRP-a, postoji statistička značajna negativna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije,  $r = -0,01332$ ,  $P = 0,04$ ). Porast CRP-a prati pad vrijednosti hemoglobina kod pacijenata kojima su uzeti uzorci hemokulture.



**Slika 8.** Odnos leukocita i CRP-a na dan uzimanja uzoraka hemokulture

Između leukocita i CRP-a postoji slaba pozitivna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije  $r = 0,00003$ ,  $P = 0,89$ ) koja u našem ispitivanom uzorku nije bila statistički značajna.



**Slika 9.** Odnos temperature i CRP-a na dan uzimanja uzoraka hemokulture

Između temperature pacijenata i CRP-a postoji pozitivna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije,  $r = 0,00047$ ), koja nije bila statistički značajna ( $P = 0,63$ ).

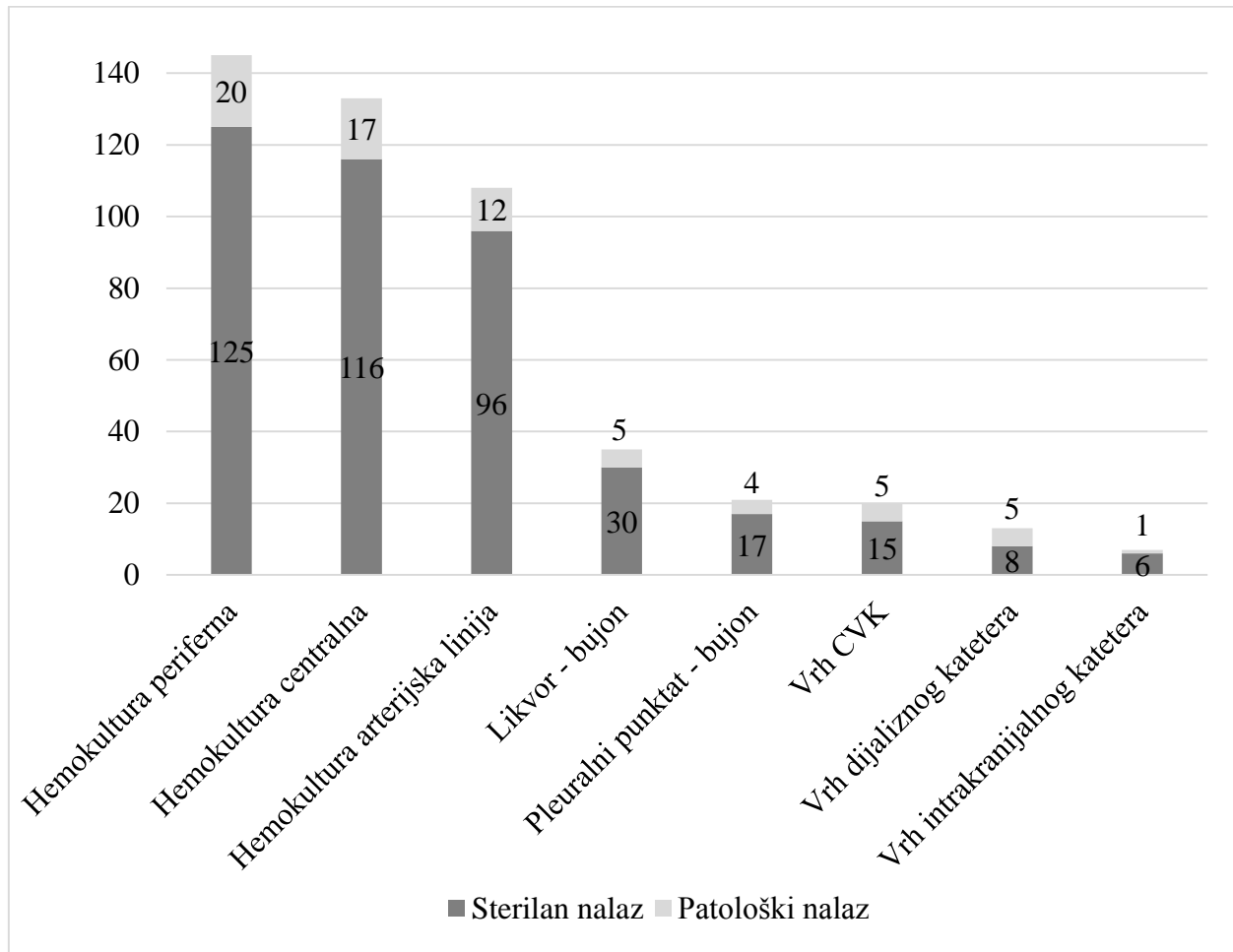
Promatrali smo i statističku značajnost između 482 uzorka hemokulture i komorbiditeta koji su bili prisutni kod ispitivane populacije pacijenata. Sterilni i patološki uzorci hemokulture značajno su se razlikovali kod pacijenata koji su imali sepsu, neurološke, metaboličke i endokrinološke bolesti. Povezanost između komorbiditeta pacijenata i ukupnog broja uzetih uzoraka prikazana je u tablici 2.

**Tablica 2.** Odnos komorbiditeta pacijenata i uzoraka hemokulture

Komorbiditet	Sterilni uzorci (N=413)		Patološki uzorci (N=69)		P*
	Ima	Nema	Ima	Nema	
Kardiološke bolesti	186	227	38	31	0,12
Vaskularne bolesti	299	114	55	14	0,20
Respiratorne bolesti	304	109	44	25	0,09
Koagulopatije	4	409	1	68	0,71
Poli/trauma	114	299	14	55	0,20
Neurološke bolesti	256	157	32	37	<b>0,01</b>
Bubrežne bolesti	158	255	25	44	0,74
Gastrointestinalne bolesti	222	191	41	28	0,38
Hepatobilijarne bolesti	111	302	14	55	0,24
Sepsa	139	274	44	25	<b>&lt; 0,001</b>
Neoplazme	104	309	21	48	0,35
Ginekološke bolesti	12	401	0	69	0,68
Metaboličke bolesti	77	336	23	46	<b>0,005</b>
Endokrinopatije	107	306	27	42	<b>0,02</b>
Psihijatrijske bolesti	89	324	9	60	0,10
Infekcije mekih tkiva	98	315	20	49	0,34

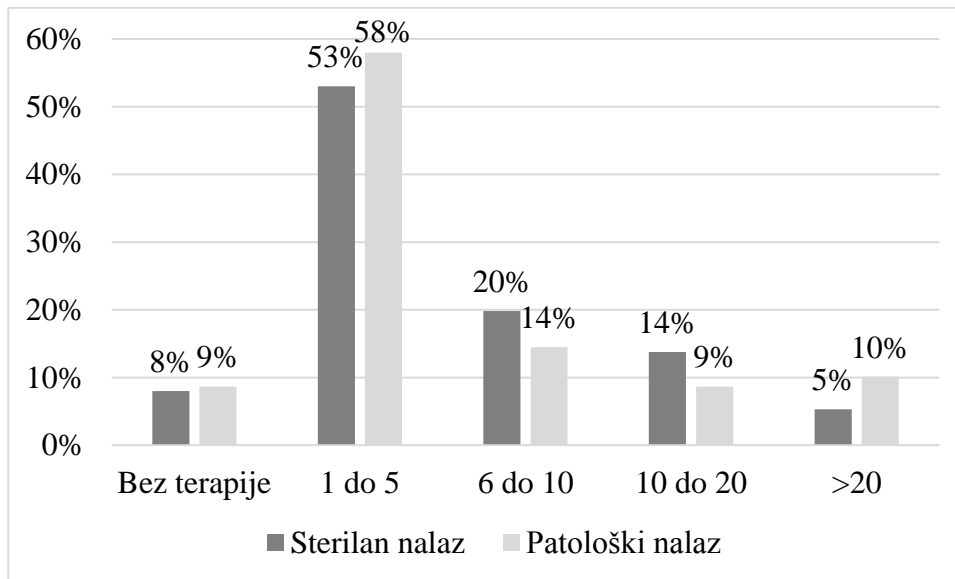
\*  $\chi^2$  kvadrat test

Za većinu se pacijenata preporučuje uzimanje dva seta hemokultura, a svaki se set uzima s različitog mjesta venepunkcije. Analizirani uzorci hemokulture uzeti su s 8 različitih mjesta. Najviše uzoraka hemokulture uzeto je od perifernog venskog katetera (145), centralnog venskog katetera (133) i iz arterije (108). Ukupni broj uzoraka hemokulture, obzirom na mjesto uzorkovanja i sterilnost, prikazan je na slici 10. Prikazani su i nalazi kulture vrhova katetera iz krvne struje te likvora, vrha intrakranijskog katetera i pleuralnog punktata.



**Slika 10.** Ukupan broj hemokultura i ostalih uzoraka obzirom na mjesto uzorkovanja

Kod pacijenata koji nisu imali terapiju niti jednim antibiotikom do uzimanja uzoraka hemokulture, pronađeno je 8 % sterilnih i 9 % patoloških nalaza, a među onima koji su bili liječeni nekim antibiotikom više od 20 dana do uzorkovanja, nađeno je 5 % sterilnih i 10 % patoloških nalaza. Raspored nalaza ovisno o broju dana terapije bilo kojim antibiotikom prikazan je na slici 11.



**Slika 11.** Udio nalaza u odnosu na broj dana u kojima je pacijent liječen antibiotikom

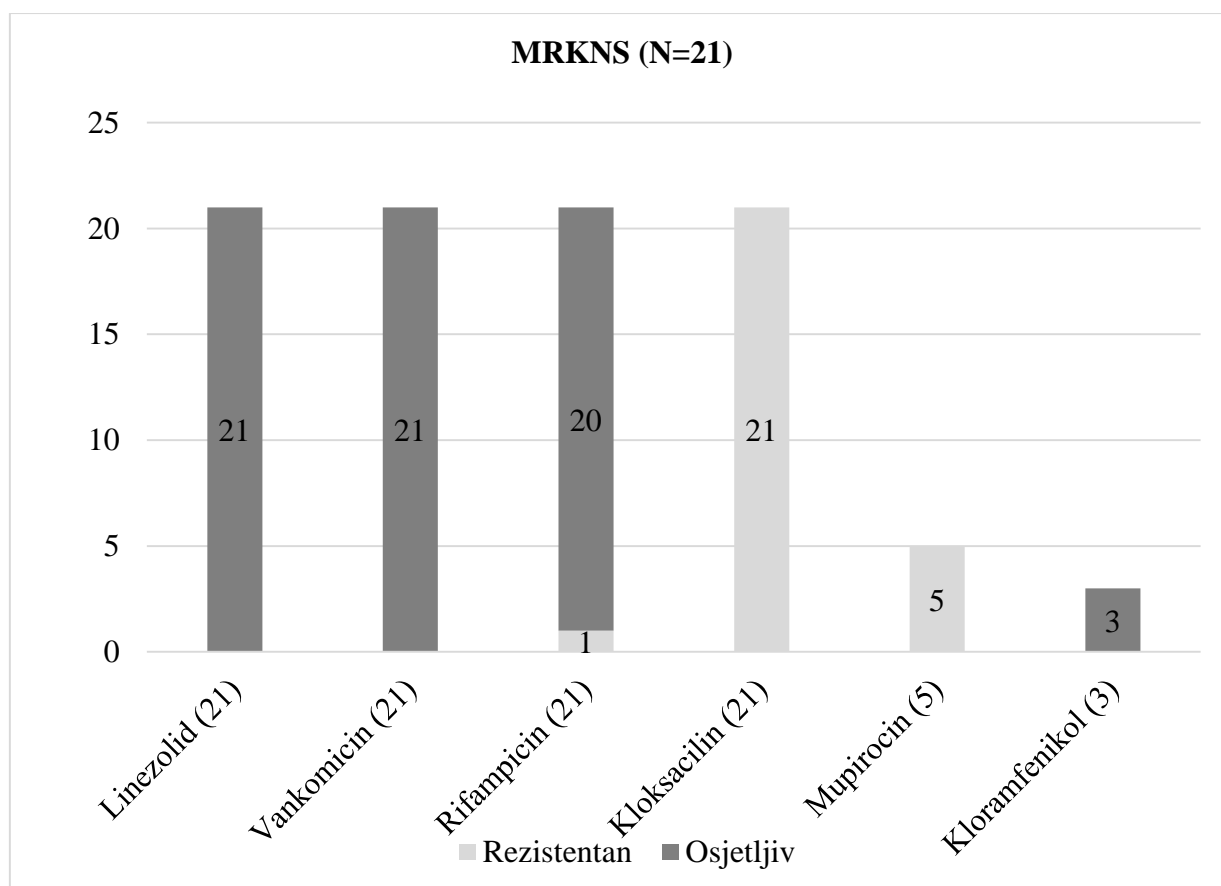
Od ukupno 482 uzorka hemokulture, u ukupno 69 (14 %) pojavljuju se izolirane patogene bakterije. Najčešće izoliran mikroorganizam bio je meticilin rezistentni koagulaza negativni stafilokok (MRKNS), čiji je udio 21 (30 %) od svih izoliranih mikroorganizama, zatim *Staphylococcus aureus* čiji je udio 13 (19 %) i *Acinetobacter baumannii* koji je izoliran u 9 (13 %) od ukupno 69 patoloških uzoraka. Jedini izolirani predstavnik gljiva jest *Candida albicans* koja je potvrđena u 4 (6 %) slučaja patoloških izolata. Navedene bakterije izolirane su u 33 pacijenta. U tablici 3. prikazani su svi izolirani mikroorganizmi te njihova zastupljenost u odnosu na ukupan broj uzoraka (484) i ukupan broj patoloških uzoraka (69).

**Tablica 3.** Zastupljenost pojedinog mikroorganizma

Ukupan broj izoliranih mikroorganizama	N (69)	% od patoloških	% od svih uzoraka
MRKNS	21	30 %	4,36 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	19 %	2,70 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9	13 %	1,87 %
<i>Escherichia coli</i>	5	7 %	1,04 %
KNS	5	7 %	1,04 %
<i>Candida albicans</i>	4	6 %	0,83 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	2	3 %	0,41 %
<i>Enterococcus faecium</i>	2	3 %	0,41 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3 %	0,41 %
<i>Escherichia coli</i> ESBL	2	3 %	0,41 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1 %	0,21 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1 %	0,21 %
<i>Proteus mirabilis</i> + <i>enterobacter cloacae</i>	1	1 %	0,21 %
<i>Proteus mirabilis</i> visoko rezistentan	1	1 %	0,21 %

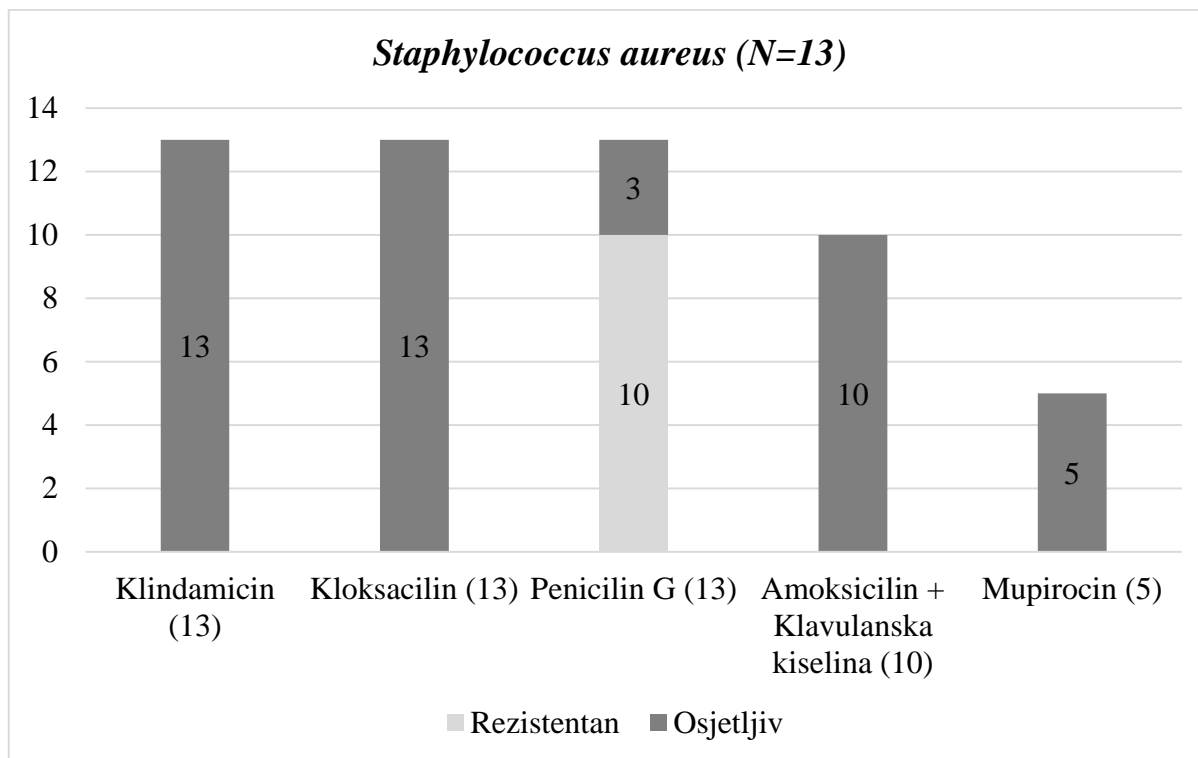
#### 4.4. Osjetljivost izoliranih mikroorganizama na antibiotike

Najčešće izolirani mikroorganizam bio je MRKNS (21), koji je izoliran kod 15 pacijenata. Njegova osjetljivost na antibiotike analizirana je na temelju 21 pripadajućeg antibiograma. Ovaj je izolat u 100 % slučajeva bio osjetljiv na linezolid, vankomicin i kloramfenikol. Na rifampicin je pokazao osjetljivost u 95 % slučajeva, a na kloksacilin i mupirocin bio je rezistentan u 100 % slučajeva. Sljedeći najčešće izolirani mikroorganizmi bili su *Staphylococcus aureus* (13) i *Acinetobacter baumannii* (9). Osjetljivost na antibiotike najčešće izoliranih bakterija prikazana je na slikama 12 – 14. Broj uz antibiotik pokazuje koliko se puta taj antibiotik pojavljuje u analiziranim antibiogramima.

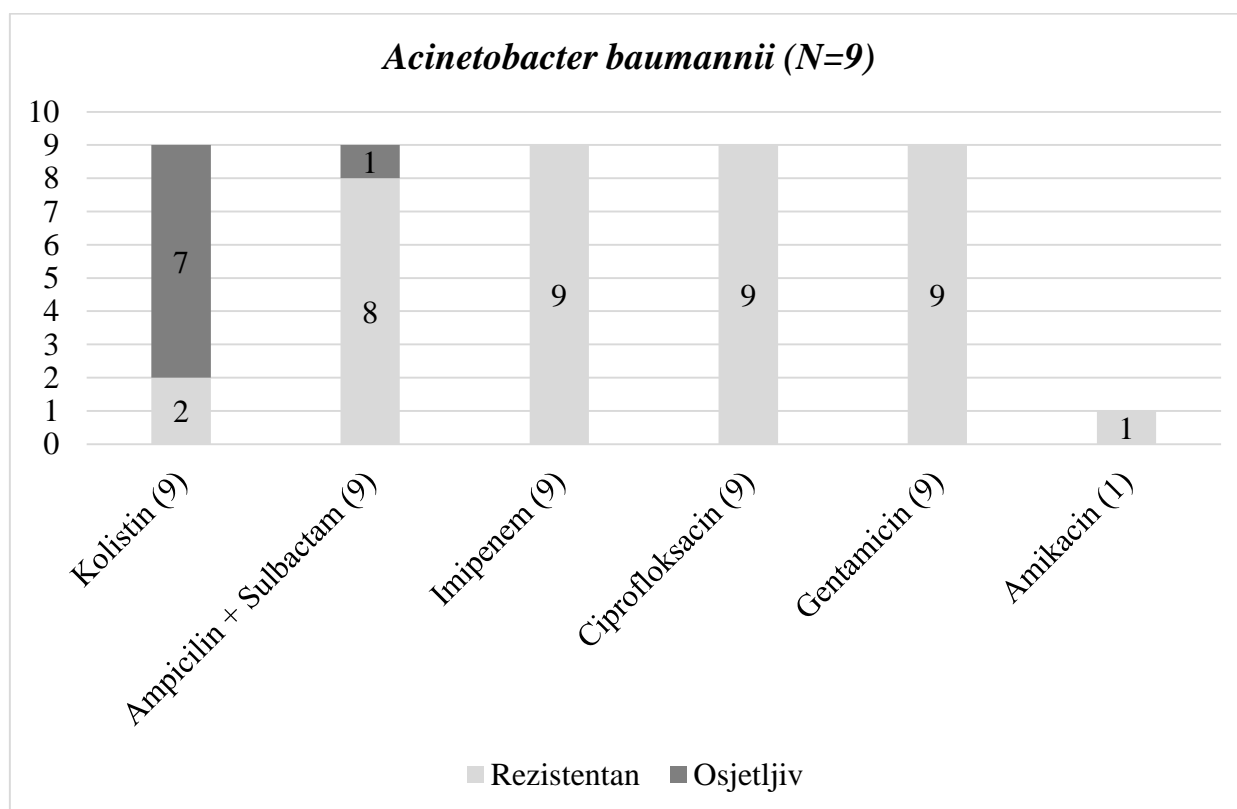


**Slika 12.** Osjetljivost MRKNS na antibiotike u ispitivanoj populaciji pacijenata u JIL-u





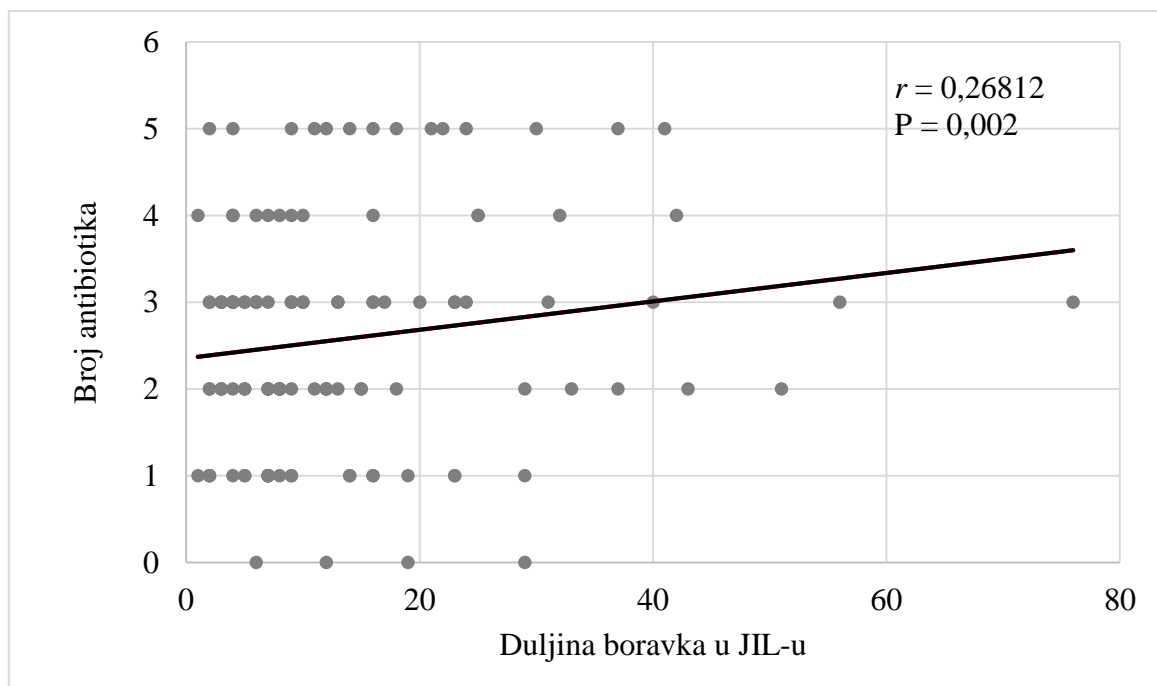
**Slika 13.** Osjetljivost *Staphylococcus aureus* na antibiotike u ispitivanoj populaciji pacijenata u JIL-u



**Slika 14.** Osjetljivost *Acinetobacter baumannii* na antibiotike u ispitivanoj populaciji pacijenata u JIL-u.

#### 4.5. Primjena antimikrobnih lijekova

Samo 4 (3 %), od ukupno 123 promatrana pacijenta, nisu primali nikakvu antimikrobnu terapiju tijekom svojeg boravka u JIL-u. Od preostalih 119 pacijenata, 1 antibiotik primalo je samo 24 (19 %) pacijenta. Nije bilo slučaja da je pacijent primao samo antimikotičnu terapiju. Najviše pacijenata primalo je od 2 do 4 antibiotika i/ili antimikotika, ukupno njih 77 (63 %). Za vrijeme boravka, 18 (15 %) pacijenata primalo je 5 ili više antibiotika, od kojih je jedan pacijent primio najveći broj različitih antimikrobnih lijekova, njih 7. Navedeni pacijent boravio je u JIL-u preko 30 dana. Pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije izračunato je kako postoji pozitivna povezanost broja primijenjenih antibiotika i dana provedenih u JIL-u ( $r = 0,26812$ ,  $P = 0,002$ ). Što je duži boravak u JIL-u, veći je i broj antimikrobnih lijekova koje je pacijent primio tijekom svojeg boravka. Slika 15. prikazuje povezanost broja primljenih antibiotika i trajanja hospitalizacije.



**Slika 15.** Odnos broja primljenih antibiotika i trajanja hospitalizacije u JIL-u

Ukupno 32 antibiotika primijenjena su kod populacije od 123 promatrana pacijenta, a pritom je analizirano ukupno 323 uvođenja antimikrobne terapije. Najčešći uvedeni antibiotici bili su: meropenem 45 (14 %), metronidazol 39 (12 %), vankomicin 25 (8 %) te kolistin i garamicin, oba po 23 (7 %) puta. Klavocin i tazocin uvedeni su svaki po 21 (6 %) put. Manje od 15 (5 %) puta uvedeni su: penicilin G, kloksacilin, ampicilin + sulbactam, cefazolin, cefaleksin, cefuroksim, ceftriakson, ceftazidim, cefepim, imipenem, ertapenem, klindamicin, amikacin, levofloksacin, moksifloksacin, teikoplanin, ciprofloksacin, tigeciklin, rifampicin, linezolid, flukonazol, aciklovir, mupirocin i amfotericin B. Najčešće primjenjivani antibiotici na dan uzimanja uzorka i na dan dospjeća nalaza hemokulture navedeni su u tablici 4. Mnogi su pacijenti u terapiji imali više od jednog antibiotika pa je ukupan broj navedenih antibiotika na dan uzimanja uzoraka hemokulture 365, dok je ukupan broj istih antibiotika na dan dospjeća nalaza hemokulture tek neznatno smanjen, na 354 antibiotika.

**Tablica 4.** Antibiotici na dan uzimanja i na dan dospjeća nalaza hemokulture

Antibiotik	Terapija na dan uzimanja uzorka (N=365)	Terapija na dan dospjeća nalaza (N=354)	P*
Meropenem	58 (15 %)	57 (16 %)	0,93
Metronidazol	44 (12 %)	37 (10 %)	0,49
Vankomicin	30 (8 %)	28 (8 %)	0,87
Kolistin	30 (8 %)	32 (9 %)	0,69
Klavocin	20 (5 %)	17 (5 %)	0,68
Tazocin	24 (7 %)	24 (7 %)	0,91
Garamicin	24 (7 %)	18 (5 %)	0,39
Ciprofloksacin	16 (4 %)	13 (4 %)	0,62
Cefepim	15 (4 %)	14 (4 %)	0,91
Kloksacilin	11 (3 %)	15 (4 %)	0,37
Linezolid	9 (2 %)	10 (3 %)	0,76
Teikoplanin	15 (4 %)	17 (5 %)	0,65
Ampicilin + sulbactam	6 (2 %)	7 (2 %)	0,73
Penicilin G	4 (1 %)	4 (1 %)	> 0,99 <sup>†</sup>
Flukonazol	5 (1 %)	5 (1 %)	0,96

\*  $\chi^2$  kvadrat test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Najčešće primjenjivani antibiotici na dan uzimanja uzorka hemokulture bili su: meropenem (15 %), metronidazol (12 %), vankomicin (8 %) i kolistin (8 %). Na dan dospjeća nalaza hemokulture najčešće su primjenjivani antibiotici bili ponovo: meropenem (16 %) i metronidazol (10 %) te kolistin (9 %) i vankomicin (8 %). Navedeni antibiotici bili su najčešće primjenjivani i na dan uzimanja i na dan dospjeća nalaza hemokulture te nije došlo do značajne promjene u primjeni istih u terapiji nakon mikrobiološke analize hemokultura niti je bilo statistički značajne razlike (Fisherov egzaktni test,  $P > 0,05$ ).

**Tablica 5.** Usporedba terapije na dan uzimanja uzorka patološkog uzorka hemokulture i terapije nakon dospjeća mikrobiološkog nalaza

Antibiotik	Terapija na dan uzimanja patološkog uzorka (N=131)	Terapija nakon dospjeća nalaza patološkog uzorka (N=115)	P*
Kolistin	16 (13 %)	12 (9 %)	0,66
Kloksacilin	14 (11 %)	16 (12 %)	0,44
Meropenem	12 (9 %)	18 (13 %)	0,12
Metronidazol	11 (9 %)	3 (2 %)	0,05
Tazocin	10 (8 %)	7 (5 %)	0,63
Cefepim	10 (8 %)	10 (7 %)	0,76
Garamicin	8 (6 %)	0 (0 %)	<b>0,002</b>
Ciprofloksacin	8(6 %)	3 (2 %)	0,22
Vankomicin	6 (5 %)	9 (7 %)	0,30
Ampicilin + sulbactam	4 (3 %)	5 (4 %)	0,73
Linezolid	3 (2 %)	3 (2 %)	> 0,99
Flukonazol	3 (2 %)	3 (2 %)	> 0,99
Klavocin	2 (2 %)	1 (1 %)	> 0,99
Teikoplanin	1 (1 %)	5 (4 %)	0,10
Penicilin G	1 (1 %)	1 (1 %)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

U tablici 5 navedeni su antibiotici empirijski aplicirani na dan uzimanja hemokulture i antibiotici aplicirani nakon dospijeća nalaza hemokultura kod pacijenata kojima je izoliran patogeni mikroorganizam. Kao što je prije navedeno za svu populaciju pacijenata, pacijenti kod kojih se sumnjalo na prisutnost patološkog mikroorganizma također su primali više od jednog antibiotika pa je ukupan broj navedenih antibiotika na dan uzimanja uzoraka hemokulture 131, dok je ukupan broj istih antibiotika na dan dospijeća nalaza hemokulture 115. Na dan uzimanja uzoraka hemokultura kod pacijenata s prisutnim mikroorganizmom, ovaj put najčešće je primijenjen kolistin, a zatim ga slijede kloksacilin, meropenem, metronidazol, tazocin i cefepim. Nakon dospijeća nalaza patoloških uzoraka hemokulture, najčešće primijenjeni antibiotik postao je meropenem, a kolistin, s padom korištenja od 4 %, bio je treći najkorišteniji, ali bez statistički značajne razlike. Treba naglasiti kako je garamicin činio 6 % empirijske terapije kod pacijenata gdje se sumnjalo na prisutnost patološkog mikroorganizma, a nakon dospijeća pozitivnih nalaza hemokulture terapija garamicinom potpuno je ukinuta, što se pokazalo i statistički značajnim (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,002$ ).

U ukupnom broju hemokultura, izolirano je 42 G+ mikroorganizma, 23 G- mikroorganizma, dok je u 4 uzorka potvrđena *Candida albicans*. Antibiotik koji bi bio učinkovit na najveći dio mikroorganizama bio bi vankomicin, potom kloksacilin, a na jednaki broj izoliranih G- mikroorganizama djelovali bi kolistin i meropenem.

Razlike unutar populacije postoje i u vrsti bakterije koja je izolirana iz uzoraka hemokulture. U uzorcima koji su uzeti rano po prijemu pacijenta dominiraju osjetljiviji, pretežito G+ uzročnici (19 od ukupno 30 izolata su stafilokoki i *Escherichia coli*). Promjene u vrsti izoliranih uzročnika vidljive su nakon duljeg boravka pacijenata u JIL-u. Broj KNS-a u izolatima do 3 dana je iznosio 0, a poslije 4 dana 4, MRKNS je iznosio 7 do 3 dana, a poslije 4 dana 12, dok je *Candida* nađena u 1 uzorku nakon prijema, a poslije 3 dana u 3 uzorka. Od ukupno 29 izolata bakterija iz uzoraka hemokulture uzetih poslije 3 dana boravka u JIL-u, čak 7 izolata su sojevi *Acinetobacter Baumannii*, koji je dominantan G- uzročnik.

## 5. RASPRAVA

Ova studija pokazala je kako je tijekom boravka u JIL-u KBC-a Osijek preminulo više pacijenata kojima su izolirani patološki mikroorganizmi, naročito oni kod kojih je mikroorganizam bio multirezistentan, nego što je preminulo pacijenata s negativnom hemokulturom.

Za sve promatrane pacijente analizirani su: spol i dob, duljina hospitalizacije u JIL-u, kirurški zahvati, prisutnost sepse, izolirani mikroorganizmi i osjetljivost najčešćih uzročnika na antibiotike te antimikrobna terapija koja je primijenjena. Osnovni ciljevi ovog istraživanja bili su utvrditi koji su patogeni uzročnici prisutni u uzorcima hemokulture, vidjeti na koje su antibiotike navedeni mikroorganizmi osjetljivi, koja je terapija uvedena na temelju kliničke slike, a koja nakon dospjeća mikrobioloških nalaza i konačno ishod liječenja.

U svrhu ove presječne studije pregledane su povijesti bolesti pacijenata liječenih u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini, njihove terapijske liste te mikrobiološki nalazi 482 hemokulture. Uzorci za mikrobiološku analizu uzeti su od ukupno 123 pacijenta, a 33 (27 %) pacijenta imala su pozitivnu hemokulturu. Istraživanje provedeno u bolnici San Giovanni u Bellinzoni u Švicarskoj bilježi sličan profil, gdje je 20 % pacijenata imalo pozitivnu hemokulturu (19).

U skupini pacijenata koji su ovdje analizirani, prevladavalo je više muškarca (67 %), nego žena (33 %), a prosječna dob svih ispitanika iznosila je 63 godine sa standardnom devijacijom 16,3. Prethodno navedeno istraživanje u Švicarskoj pokazuje skoro identične rezultate. Također je prevladavalo više muškaraca (66 %), nego žena (34 %), a prosječna dob bila je 65 godina sa standardnom devijacijom 16 (19). Najčešći komorbiditeti primljenih pacijenata bile su: vaskularne, gastrointestinalne, respiratorne, kardiološke i neurološke bolesti, a kod većine pacijenata bilo je prisutno više udruženih bolesti. Porast komorbidnih stanja kod kirurških pacijenata karakteristika je suvremenog doba, obzirom na rastuću dob populacije i urbani način života. Ukupno 80 % ispitivanih pacijenata bilo je podvrgnuto nekom od kirurških zahvata, a u Švicarskoj studiji 85 % pacijenata bilo je operirano (19). Čak 27 % pacijenata imalo je pozitivnu hemokulturu, a u prethodno navedenoj studiji u Švicarskoj 20 % imalo je istu (19).

Vrijednosti CRP-a na dan uzimanja uzorka hemokulture s izoliranim mikroorganizmom bile su u prosjeku veće od vrijednosti na dan uzimanja sterilnog uzorka hemokulture, ali razlika nije statistički značajna. Postojala je i pozitivna korelacija CRP-a i

temperature na cijelom uzorku, što znači da je s većim iznosom CRP-a, bila i viša temperatura kod pacijenata (20). Razina CRP-a može biti dramatično visoka pa se uočavanjem spuštanja njegovih vrijednosti može odlično pratiti i tijek liječenja. CRP je vrlo koristan za brzo razlikovanje bakterijskih od virusnih infekcija pa tako liječnici kod visokog CRP-a mogu odmah odlučiti započeti antibiotsko liječenje. Isto tako, pomaže pri prosudbi je li primijenjena adekvatna terapija ili je treba promijeniti, odnosno započeti neku drugu terapiju. Zbog toga je CRP dobar pokazatelj upalnog odgovora i infekcije (20).

Vrijednosti hemoglobina u prosjeku su niže na dan uzimanja uzorka hemokulture kod pacijenata s izoliranim mikroorganizmima, u odnosu na vrijednosti hemoglobina kod pacijenata sa sterilnim nalazom hemokulture, a postojala je i negativna korelacija hemoglobina i CRP-a na cijelom uzorku hemokulture. Brojne studije pokazale su da postoji značajna statistička povezanost između anemije i infekcije, odnosno povišenih vrijednosti CRP-a (26). Anemija se redovito javlja i kod akutnih i kod kroničnih infekcija. Sve je ovo u skladu s negativnom korelacijom hemoglobina i CRP-a te nižih vrijednosti hemoglobina dobivenih kod pacijenata s patološkim uzorkom hemokulture (26).

### **5.1. Prisutnost mikroorganizama u uzorcima hemokulture i osjetljivost na antibiotike**

U JIL-u KBC-a Osijek prema dostupnim nalazima hemokulture za analizirane pacijente, u 14 % analiziranih uzoraka hemokulture izolirani su patogeni uzročnici. Najčešći izolati bili su: MRKNS, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* i KNS. Najveći dio izolata (60 %) zauzimaju gram pozitivne bakterije, gram-negativne bakterije zauzimaju 34 %, a u najmanjem broju izolata nađene su gljive. U našoj populaciji jedini izolirani uzročnik bila je *Candida albicans*, koja je nađena u 6 % uzoraka. Sličan udio izoliranih bakterija u hemokulturama kod bolesnika u JIL-u, pokazale su i brojne druge studije. Bassetti i suradnici zaključuju kako su također gram pozitivne bakterije i to uglavnom *Staphylococcus aureus*, najčešće izolirani patogeni, od gram-negativnih bakterija najviše su zastupljeni: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Acinetobacter baumannii*, a značajan udio izolata (8 – 15 %) pripada gljivama (14). Presječna studija provedena u 2017. godini u JIL-u KBC-a Split prikazuje veliku podudarnost po vrsti izoliranih uzročnika sa studijom koja je provedena u svrhu ovog rada u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini (22). Prema navedenoj studiji, 60 % izolata pripada gram pozitivnim bakterijama, a od ukupnih izolata, više od polovice zauzima *Staphylococcus spp.* Gram-negativnim bakterijama pripada 37 % izolata, a najviše su zastupljene *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*. Najmanji dio izolata (3 %) pripada carstvu gljiva. Navedeni rezultati i izolirane bakterije predstavljaju veliku

podudarnost između intenzivnih odjela dvaju velikih bolničkih centara u Republici Hrvatskoj u vremenski bliskom razdoblju (22).

Ispitivana je osjetljivost najčešće izoliranih mikroorganizama. MRKNS predstavlja 30 % svih izoliranih uzročnika i pokazao je 100 % osjetljivost na linezolid, vankomicin i kloramfenikol, osjetljivost od 95 % na rifampicin, a potpunu rezistenciju na kloksacilin i mupirocin. Rezultati vezani za rezistenciju MRKNS uspoređeni su sa studijom provedenoj u Indiji. U toj studiji također je zabilježena 100 % osjetljivost MRKNS na linezolid i vankomicin, dok je osjetljivost na rifampicin 87 % i kao takva je manja u odnosu na našu studiju. Svi izolati MRKNS otporni su na sve vrste penicilina (23).

Drugi najzastupljeniji patogeni uzročnik bio je *Staphylococcus aureus* s udjelom od 19 % svih izoliranih uzročnika. Na temelju analiziranih antibiograma, klindamicin, kloksacilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i mupirocin pokazali su se 100 % djelotvorni na navedeni mikroorganizam, dok je penicilin G bio djelotvoran samo u 23 % slučajeva. Prema dostupnim rezultatima, u Hrvatskoj je u 2017. godini klindamicin bio djelotvoran u 91 %, a mupirocin u 94 % slučajeva (12).

*Acinetobacter baumannii* predstavlja veliki problem zbog svoje rezistencije i treći je po učestalosti predstavnik patogenih uzročnika u ovome istraživanju (13 %). Od 2008. do 2017. godine rezistencija *Acinetobacter baumannii* na karbapeneme naglo je porasla te su se 2017. godine u Hrvatskoj bilježile visoke stope neosjetljivosti acinetobaktera na imipenem (88 %) i meropenem (87 %). Svi izolati u ovom istraživanju bili su rezistentni na imipenem (100 %). Ampicilin sa sulbaktamom jedan je od rijetkih koji pokazuje učinkovitost protiv *Acinetobacter baumannii* te se osjetljivost izoliranih acinetobaktera na ampicilin sa sulbaktamom u Hrvatskoj i dalje testira i interpretira. Rezistencija se posljednjih godina zadržala u visokom postotku, prema podacima Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. godini opada (55 % u 2015., 49 % u 2016., 35 % u 2017.) (12). U ovome istraživanju pokazalo se suprotno, rezistencija na ampicilin sa sulbaktamom iznosila je tek 88 %. Ipak, unatoč svojoj multirezistentnosti, u ovoj studiji *Acinetobacter baumannii* pokazao je dobru osjetljivost na kolistin (77 %), dok je u Hrvatskoj na ovaj antibiotik zabilježena 100 % osjetljivost u 2017. godini (12).



## 5.2. Antimikrobna terapija

Samo 4 (3 %) od 123 promatrana pacijenta u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini nisu tijekom svojeg boravka primali nikakvu antimikrobnu terapiju, a svi ostali pacijenti primali su i preventivnu i terapiju nakon dospijeća mikrobioloških nalaza. Uzimajući u obzir preventivnu, empirijsku ili ciljanu, mono ili politerapiju, najviše pacijenata u terapiji primalo je: meropenem (36 %), metronidazol (32 %), vankomicin (20 %), garamicin (19 %) i kolistin (19 %). Uspoređujući terapiju sa studijom u Vijetnamu, meropenem je primilo samo 22 % pacijenata, metronidazol 9 %, vankomicin 14 %, kolistin 6 %, a garamicin nije naveden kao značajnije korišten antibiotik. Međutim, u Vijetnamskoj studiji najviše su korišteni imipenem (50 %) i levofloksacin (45 %), a oba navedena antibiotika u našem istraživanju korišteni su kod manje od 5 % pacijenata (17). Prema studiji u Maroku, najviše korišteni antibiotici kod pacijenata u JIL-u bili su imipenem (45 %) i kolistin (27 %) (24). Treba naglasiti da antibiotik koji je najviše korišten u našoj studiji (meropenem) i antibiotik koji je najviše korišten u studijama u Vijetnamu i Maroku (imipenem), oba pripadaju skupini karbapenema, baktericidnim lijekovima koji imaju izuzetno širok spektar djelovanja i zato su prigodni kao preventivna primjena kod sprječavanja bolničkih infekcija.

Veliki udio meropenema u terapiji kod ispitivane skupine pacijenata može se objasniti zbog njegovog širokog spektra djelovanja, mogućnosti efektivnog djelovanja protiv gram pozitivnih i na gram-negativne bakterije, kao i protiv anaerobnih bakterija. Razna istraživanja dokazala su da je meropenem jednako ili više učinkovit kod infekcije urinarnog trakta i febrilne neutropenije, što dodatno doprinosi njegovoj korisnosti i visokoj stopi primjene. Studija u Sudanu sa sličnim brojem pacijenata (135), kao i u našem istraživanju, bilježi da je čak 80 % pacijenata primalo meropenem (25). Primjena metronidazola kao drugog najčešće ordiniranog antibiotika pridodaje se činjenici kako je 35 % pacijenata bilo podvrgnuto laparotomiji, gdje postoji rizik od nastanka intraabdominalne infekcije, a metronidazol je i dalje jedan od najučinkovitijih antibiotika u liječenju kompliciranih i ozbiljnih intraabdominalnih infekcija (26). Treći najčešće aplicirani antibiotik bio je vankomicin koji, iako dolazi do razvijanja novih antimikrobnih lijekova i dalje ostaje zlatni standard u suzbijanju stafilokoknih uzročnika u jedinicama intenzivnog liječenja, ponajviše MRSA infekcija (27).

Empirijska terapija na dan uzimanja uzoraka hemokulture kod bolesnika kojima je dokazana prisutnost patogenog mikroorganizma, nije se bitno razlikovala, osim što je sada najučestaliji ordinirani antibiotik bio kolistin. Antibiotik koji je otkriven prije skoro 60

godina, kolistin, izgubio je na važnosti 1980-ih zbog svoje nefrotoksičnosti, međutim ponovno je uveden nedavno kao zadnja linija obrane protiv bolničkih infekcija koje su uzrokovane multirezistentnim bakterijama, kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. U našem istraživanju kolistin se pokazao kao ispravna terapija zbog prisutnosti bakterije *Acinetobacter baumannii* koja je pokazala visoku rezistentnost na sve vrste antimikrobne terapije, osim na kolistin (28).

### 5.3. Ishod liječenja

Naše istraživanje na populaciji od 123 pacijenta pokazalo je mortalitet od 39 %, u odnosu na ukupan broj pacijenata, 793, koji su boravili u JIL-u KBC-a Osijek u 2018. godini, gdje je mortalitet bio 17 %. Slične studije pokazuju niži mortalitet, nego naša studija - u Švicarskoj 15 %, Indiji 17 %, Španjolskoj 27 % i Splitu 19 % (19, 22, 29, 30). Mortalitet pacijenata s pozitivnom hemokulturom bio je 30 %, u odnosu na studiju u Indiji gdje je mortalitet bio 45 %, a u JIL-u KBC-a Split bio je 26 % (29).

Mortalitet pacijenata bez ikakvog izoliranog mikroorganizma u našem istraživanju bio je 42 %, a razlog je što su u ovaj broj uključeni i donori organa, kojima je rađena multiorganska eksplantacija zbog moždane smrti. Posebna analiza koja bi ovu populaciju isključila iz analize dala bi realniju sliku o ishodima liječenja u JIL-u KBC Osijek. Mortalitet pacijenata sa sterilnom hemokulturom u svim studijama značajno je niži te iznosi npr. u Indiji 13 %, a u Splitu 14 % (22, 29).

Najzastupljenija bakterija, MRKNS, izolirana je kod 13 pacijenata, od čega je 5 njih preminulo (38 %), dok studija u Japanu od 70 pacijenata s MRKNS bilježi samo 3 (4,3 %) preminula pacijenta (31). *Acinetobacter baumannii* izoliran je kod 5 pacijenata, a 2 njih je preminulo (40 %). Istraživanje u Kini kod 37 pacijenata s acinetobakterom bilježi letalan ishod od 8 pacijenata (22 %) (32). *Staphylococcus aureus* izoliran je kod 4 pacijenta, od čega su 2 preminula (50 %), a u Indiji od 5 pacijenata 2 su preminula (40 %) (29).

### 5.4. Nedostaci studije

Nedostatak ove studije jest ručno unošenje prikupljenih podataka u bazu podataka koje zahtijeva puno vremena, dostupnost određenih podataka samo u ručno pisanome i nerijetko nepreglednom obliku, a oboje doprinosi većem broju mogućih greški prilikom unošenja. Kvaliteta istraživanja bila bi bolja ukoliko bi se rezultati mikrobiološkog laboratorija, poput vrste izolata i njegove osjetljivosti, bilježili automatski u bolnički sustav što bi dovelo do manje vjerojatnosti greške koja je prisutna zbog ručnog pregledavanja velikog broja fizičkih

kartona pacijenata. Oblikovali bi se registri i nove digitalne baze podataka koje bi pridonijele lakšem razvrstavanju i pregledu stečenih informacija, a pridonijeli bi oblikovanju sveobuhvatnijih istraživanja kroz veći broj godina. Na taj način dobiveni podaci služili bi budućim generacijama medicinskog osoblja za analize i unaprjeđenje borbe protiv bolničkih infekcija. Ciljana edukacija osoblja sa svrhom manjeg prenošenja infekcija i bolja konstrukcija prostora mogli bi smanjiti prijenos infekcija.

Nedostatak je studije također i to što su u njoj, zajedno s ostalim pacijentima, analizirani i moždano mrtvi pacijenti kojima su rađene multiorganske eksplantacije. Oduzimanje njihovih podataka te ciljana analiza ostalih aktivno liječenih bolesnika dali bi bolje podatke o smrtnosti pacijenata liječenih u JIL-u KBC Osijek.

Kod opisane skupine pacijenata rađeni su i drugi brojni uzorci za mikrobiološku analizu, kao što su aspirati traheje, urinokultura, bris rane, pazuha, itd., a to je dodatan nedostatak ove studije jer je bilo kojih od navedenih uzoraka mogao utjecati na odluku liječnika o primjeni antimikrobne terapije. Također, bez obzira na vrstu uzimanja uzorka za mikrobiološku analizu, za većinu nije dostupna informacija koja govori zašto je i na koju indikaciju točno pokrenut postupak uzimanja mikrobioloških uzoraka kod određenog pacijenta. Prospektivna studija u kojoj bi se bilježili i ovi podaci mogla bi odgovoriti na pitanje koji od indikatora za pojedinu pretragu, koji laboratorijski i koji klinički znaci najbolje predviđaju septične epizode.

## 6. ZAKLJUČAK

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

1. Većina izoliranih patogena u uzorcima hemokulture jesu gram pozitivne bakterije, a najčešće izolirane bakterije bile su: MRKNS, *Staphylococcus aureus* i *Acinetobacter baumannii*.

2. Gotovo svi sojevi MRKNS i *Staphylococcus aureus* bili su dobro osjetljivi na antibiotike, a *Acinetobacter baumannii* bio je multirezistentan i osjetljiv jedino na kolistin.

3. Najčešće empirijski ordinirani antibiotici na dan uzimanja uzorka kod pacijenata kod kojih je kasnije dokazana prisutnost patološkog mikroorganizma i na dan dospijeća pozitivnih nalaza hemokulture, bili su kolistin i kloksacilin, dok je nakon dospijeća pozitivnog nalaza najčešće ordinirani bio meropenem.

4. Duži boravak u JIL-u značio je i veći broj apliciranih antibiotika, a samo 4 pacijenta (3%) nisu primali nikakvu antimikrobnu terapiju.

5. Prisutnost patološkog mikroorganizma nije pokazala veću smrtnost tih bolesnika u našoj studiji. Mortalitet se nije razlikovao kod pacijenata bez izoliranih patogena od onog kod pacijenata s izoliranim patogenim bakterijama, čemu je vjerojatno uzrokom analiza ukupne populacije pacijenata liječenih u JIL-u, u kojoj značajan dio mortaliteta čine donori organa.

6. Nova, prospektivna studija sa ciljanim bilježenjem podataka uz mogućnost analize elektroničke baze podataka s vitalnim znacima pacijenata mogla bi dati vjerodostojnije podatke o liječenju u JIL-u.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Identificirati patogene mikroorganizme u uzorcima za hemokulturu, ispitati njihovu osjetljivost na antibiotike i povezati izolirane uzročnike s konačnim stanjem i ishodom pacijenata.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Materijal i metode:** U istraživanje je bilo uključeno 123 pacijenta koji su bili smješteni na JIL-u razdoblju od siječnja 2018. do prosinca 2018. godine. Pacijentima su analizirane povijesti bolesti, terapijske liste i ukupno 482 uzorka hemokulture. Identificirali su se patogeni mikroorganizmi izolirani u hemokulturama i opisana je osjetljivost najčešće izoliranih bakterija. Usporedila se antibiotska terapija na dan uzimanja uzoraka hemokulture s terapijom nakon dospijeca pozitivnih nalaza hemokulture. Korištene statističke metode jesu: t-test,  $\chi^2$  test, Fisherov egzaktni test, Mann-Whitney test te Pearsonov koeficijent korelacije.

**Rezultati:** Prosječna dob ispitanika iznosila je 63 godine. Ukupno 33 od 123 pacijenta (27 %) imalo je pozitivnu hemokulturu. U izolatima hemokulture najčešće izolirani mikroorganizmi bile su gram pozitivne bakterije, od kojih je najčešće izoliran MRKNS. Najčešće uvedeni antibiotici bili su: meropenem, metronidazol, vankomicin i kolistin. Pacijentov duži boravak u JIL-u značio je i veći broj korištenih antibiotika ( $r = 0,296$ ;  $P = 0,002$ ). Pacijenti kod kojih je dokazan patološki izolat na dan uzorkovanja u terapiji najčešće su imali kolistin i kloksacilin, dok je najčešće ordinirani antibiotik nakon dospijeca pozitivnog nalaza hemokulture bio meropenem. Preminulo je ukupno 48 pacijenata (39 %), od kojih je njih 10 imalo jedan ili više pozitivnih nalaza hemokulture. Značajan udio u mortalitetu čine donori organa kojih je tijekom 2018. godine bilo 22, a imali su sterilne hemokulture.

**Zaključak:** U JIL-u KBC-a Osijek nije zabilježena statistički značajna razlika u smrtnosti kod pacijenata kojima tijekom njihovog boravka nije izoliran nijedan patogeni uzročnik, u odnosu na pacijente kojima je izolirana patogene bakterija iz krvi.

**Ključne riječi:** hemokultura, jedinica intenzivnog liječenja, antibiogram, bakterije, mortalitet

## 8. SUMMARY

### **The blood culture results and treatment outcome in the Intensive care**

**Objectives:** The aim of this study is to identify pathogenic microorganisms in blood culture samples, examine their sensitivity to antibiotics and compare the isolated microorganisms with the final status and outcome of the patients.

**Study Design:** cross-sectional study

**Material and methods:** 123 patients admitted to the ICU from January 2018 to December 2018 were included in this study. Disease history, therapeutic list and in total 482 blood culture samples were analyzed. Pathogenic microorganisms isolated in blood culture samples were identified and antibiotic sensitivity of the most commonly isolated bacteria was described. Antibiotic therapy on the day of blood culture sampling was compared to the therapy administered when the results of positive blood cultures came in. Statistical analysis was performed using t-test,  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, Mann-Whitney test and Pearson's correlation.

**Results:** Arithmetic median age of patients was 63 years. 33 out of 123 patients (27 %) had positive blood culture results. The most frequent pathogenic microorganisms isolated in blood culture samples were gram positive bacteria, and the most frequently isolated one was MR-CNoS. Most common antibiotics introduced in patients' therapy were meropenem, metronidazole, vancomycin and colistin. Longer duration of stay also meant a higher number of antibiotics used for the patient ( $r = 0,296$ ;  $P = 0,002$ ). On the day of the positive blood culture sampling colistin and cloxacillin were the most used antibiotics, while meropenem was the most common one used after the arrival of the positive blood culture results. A total of 48 patients (39 %) died, 10 of which had one or more positive blood culture samples. 22 organ donors, all of whom had negative blood culture results, contributed to the significant share of mortality.

**Conclusion:** No statistical singificance was recorded in mortality between the patients who had negative blood culture results and those who had positive blood culture results in The Osijek Clinical Hospital Centre's ICU.

**Key words:** blood culture, intensive care unit, antibiogram, bacteria, mortality

**9. LITERATURA**

1. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
2. Perić M. Jedinica intenzivnoga liječenja. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str. 1111-31.
3. Klinički bolnički centar Osijek [internet]. Osijek: Klinički bolnički centar Osijek; c2019 Dostupno na adresi: <http://www.kbco.hr/klinika/klinika-za-anesteziologiju-reanimatologiju-i-intenzivno-lijecenje/>. Datum zadnjeg pristupa: 23.5.2019.
4. Boban N. Bolničke infekcije (nosokomijalne, hospitalne, kućne infekcije). U: Ropac D. i suradnici, urednici. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. Str. 406-30.
5. Bartolek Hamp D, Cavrić G, Prkačin I, Houra K, Perović D, Ljubičić T, i sur.. Infekcija i sepsa kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika. Acta med Cro, 2015;69:203-9.
6. Bharadwaj R, Bal A, Kapila K, Mave V, Gupta A. Blood stream infections. Biomed Res Int. 2014; 2014: 515273.
7. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pac J Trop Biomed. 2017;7(5):405-412.
8. Levinson AT, Casserly BP, Levy MM. Reducing Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med. 2011;32:195-205.
9. Chandrasekar P.H., Brown W.J. Clinical Issues of Blood Cultures. Arch Intern Med. 1994; 154:841-849.
10. Hall Keri K., Lyman Jason A. Updated Review of Blood Culture Contamination. American Society for Microbiology. 2006, p.788-802.
11. Murray PR, Masur H. Current Approaches to the Diagnosis of Bacterial and Fungal Bloodstream Infections for the ICU. Crit Care Med. 2012;40:3277-82.

12. ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017.g. Dostupno na adresi: <http://iskra.bfm.hr/hrv/Resistance.aspx?id=66>. Datum zadnjeg pristupa: 25.05.2019.
13. Timsit JF, Perner A, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, i sur. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and pediatrics. *ICM*. 2014;41:575-88.
14. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*. 2016;7:267-79.
15. Stewart PS. Biophysics of Biofilm Infection. *Pathog Dis*. 2014;70:212–8.
16. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, i sur. The intensive care medicineresearch agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017 Sep; 43(9): 1187–1197.
17. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT, Tran-Nguyen CH, Nguyen TSM, Pham TTN i sur. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2017;17:429.
18. Philip R. Lee Institute for Health Policy Studies. ICU outcomes (mortality and length of stay) methods, data collection tool and data. UCSF. Dostupno na adresi: <http://healthpolicy.ucsf.edu/content/icu-outcomes>. Datum zadnjeg pristupa: 23.5.2019.
19. Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J*. 2012;53(1):30–39.
20. Nehring SM, Patel BC. C Reactive Protein (CRP). *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Apr 21. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>. Datum zadnjeg pristupa: 23.5.2019.
21. Viana MB. Anemia and infection: a complex relationship. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):90–92.
22. Jakovac, D. Uporaba antibiotika u jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split ovisno o izolatima hemokultura (Diplomski rad). 2018. Dostupno na adresi: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:685249> Datum zadnjeg pristupa: 23.5.2019.



23. Sharma V, Jindal N, and Devi P. Prevalence of methicillin resistant coagulase negative staphylococci in a tertiary care hospital. *Iran J Microbiol.* 2010 Dec; 2(4): 185–188.
24. Lachhab Z, Frikh M, Maleb A i sur. Bacteraemia in Intensive Care Unit: Clinical, Bacteriological, and Prognostic Prospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* Volume 2017, Article ID 4082938, 9 pages.
25. Sanhoury OM, Eldalo AS. Evaluation of Meropenem Utilization in Intensive Care Unit in Sudan. *Int J Clin Pharmacology & Pharmacotherapy* 2016, 1: 106.
26. 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.
27. Revilla N, Martín-Suárez A, Pérez MP, González FM, Fernández de Gatta Mdel M. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(2):201–212.
28. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clinical Microbiology and Infection* Volume 11, Issue 2, February 2005, p. 115–121.
29. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V, Saxena S. Incidence of bacteremia at the time of ICU admission and its impact on outcome. *Indian J Anaesth.* 2011;55(6):594–598.
30. Valles J. i sur. Bloodstream infections in adults: Importance of healthcare-associated infections. *Journal of Infection* Volume 56, Issue 1, January 2008, Pages 27–34.
31. Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, et al. Clinical Characteristics of Methicillin-resistant Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia in a Tertiary Hospital. *Intern Med.* 2017;56(7):781–785.
32. Xiao D, Wang L, Zhang D, Xiang D, Liu Q, Xing X. Prognosis of patients with *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit: A retrospective analysis. *Exp Ther Med.* 2017;13(4):1630–1633.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci:

Mislav Gugić

Mjesto i datum rođenja:

Medicinski fakultet Osijek

Zagreb, 9. 2. 1994.

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Kućna adresa:

Email: mislav.gugic1@gmail.com

Vijenac Murse 7, 31000 Osijek

Tel: 098/973-1890

### Obrazovanje:

Od 2013. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine,  
Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Od 2009. do 2013. Opća Gimnazija Županja