

# Mikrobiološki izolati u aspiratima traheje i bronhoalveolarnim lavatima djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Split od 2016. do 2019.

---

**Turić, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:019527>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVA TURIĆ**

**MIKROBIOLOŠKI IZOLATI U ASPIRATIMA TRAHEJE I  
BRONHOALVEOLARNIM LAVATIMA DJECE LIJEČENE U  
ZAVODU ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU KLINIČKOG  
BOLNIČKOG CENTRA SPLIT OD 2016. DO 2019.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Jedinice intenzivnog liječenja djece .....	2
1.1.1. Definicija.....	2
1.1.2. Organizacija .....	2
1.1.3. Bolesnici .....	3
1.1.4. Perspektiva.....	4
1.1.5. Povijest intenzivnog liječenja djece.....	5
1.1.6. Intenzivno liječenje djece u Kliničkom bolničkom centru Split.....	6
1.2. Mehanička ventilacija.....	6
1.2.1. Respiratorna dekompenzacija kod djece.....	6
1.2.2. Definicija mehaničke ventilacije.....	8
1.2.3. Tehnike mehaničke ventilacije.....	8
1.2.4. Ukidanje mehaničke ventilacije .....	9
1.2.5. Produljena mehanička ventilacija .....	10
1.2.6. Komplikacije.....	12
1.3. Infekcije povezane s mehaničkom ventilacijom.....	12
1.3.1. Događaji povezani s mehaničkom ventilacijom .....	12
1.3.2. Bolničke infekcije .....	14
1.3.3. Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom .....	15
1.3.4. Traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom.....	16
1.3.5. Prevencija.....	17
1.3.6. Dijagnostika .....	18
1.3.7. Endotrahealni aspirat i bronhoalveolarni lavat .....	19
1.3.8. Masovno paralelno sekvenciranje i mikrobiom pluća .....	20

1.3.9. Mikrobiološki izolati.....	20
1.3.10. Važnost antimikrobnog liječenja i poznavanja bolničke flore.....	21
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	24
2.1. Cilj istraživanja.....	25
2.2. Hipoteze.....	25
3. ISPITANICI I METODE .....	26
3.1. Vrsta i organizacija istraživanja .....	27
3.2. Ispitanici .....	27
3.3. Primarne mjere ishoda .....	28
3.4. Sekundarne mjere ishoda.....	28
3.5. Statistička analiza prikupljenih podataka .....	28
3.6. Etička načela.....	29
3.7. Opis istraživanja .....	29
4. REZULTATI.....	30
5. RASPRAVA.....	60
6. ZAKLJUČCI.....	68
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	70
8. SAŽETAK.....	83
9. SUMMARY .....	85
10. ŽIVOTOPIS .....	87

*Hvala mami, tati i sestri što su uz mene prošli svaki izazov moga školovanja.*

*Hvala prijateljima uz koje sam učila i uz koje sam odrasla.*

*Hvala svima koji su imali razumijevanja zašto ponekad nemam vremena za druženja! 😊*

*Iskrena zahvala mojoj mentorici, doc. prim. dr. sc. Branki Polić, na tome što je prije svega odličan uzor te je pokazala suradljivost i iznimnu strpljivost u pisanju ovoga rada.*

## POPIS KRATICA

A/C – asistirano kontrolirano (engl. *assisted/controlled*); oblik mehaničke ventilacije

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

BAL – bronhoalveolarni lavat

BiPAP – bifazični pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. *biphasic level positive airway pressure*)

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

CPAP – trajno pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure*)

EA – endotrahealni aspirat

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

ESBL – prošireni spektar  $\beta$ -laktamaza (engl. *extended-spectrum  $\beta$ -lactamases*)

ETT – endotrahealni tubus

FIO<sub>2</sub> – frakcija udahnutog O<sub>2</sub>

HFOV – visokofrekventna oscilatorna ventilacija (engl. *high frequency oscillatory ventilation*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

HSV – *Herpes simplex* virus

IDSA – Američko društvo za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

JILD – jedinica intenzivnog liječenja djece

KBC – Klinički bolnički centar

MAP – srednji tlak dišnih putova (engl. *mean airway pressure*)

MPS – masovno paralelno sekvenciranje (engl. *massive parallel sequencing*)

MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*

MV – mehanička ventilacija

NHSN – nacionalna mreža sigurnosti zdravstvene zaštite (engl. *National Healthcare Safety Network*)

NIPPV – neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. *noninvasive positive pressure ventilation*)

NNIS – Nacionalni sustav nadzora nosokomialnih infekcija (engl. *National Nosocomial Infections Surveillance System*)

PedVAE – pedijatrijski događaj povezan s mehaničkom ventilacijom (engl. *Pediatric ventilator-associated events*)

PEEP – pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end-expiratory pressure*)

PIP – vršni inspiratorni tlak (engl. *peak inspiratory pressure*)

PRISM Score – ocjena Pedijatrijskog rizika smrtnosti (engl. *Pediatric Risk of Mortality*)

RSV – respiratorni sincicijski virus

SIMV – sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (engl. *sisynchronized intermittent mandatory ventilation*); oblik mehaničke ventilacije

VAE – događaj povezan s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated event*)

VALI – ozljeda pluća izazvana ventilatorom (engl. *ventilator-associated lung injury*)

VAP – pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia*)

VAT – traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated tracheobronchitis*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## **1. UVOD**



## **1.1. Jedinice intenzivnog liječenja djece**

### **1.1.1. Definicija**

Intenzivno liječenje definira se kao izravno pružanje medicinske skrbi teško bolesnim ili ozlijeđenim osobama. Teška bolest ili ozljeda akutno pogoršava funkciju jednog ili više vitalnih organskih sustava na način da postoji visoka vjerojatnost ubrzanog i životno ugrožavajućeg pogoršanja bolesnikovog stanja (1). Briga za kritično bolesne odrasle u početku se fokusirala na organ-specifično zatajenje i pružali su je specijalisti. Primjerice, pulmolog je liječio bolesnike sa zatajenjem disanja, kardiolog je liječio bolesnike s akutnim zatajenjem srca. Pojavom neonatalnog intenzivnog liječenja, razvio se novi model skrbi. Za nedonošćad i ostalu teško bolesnu novorođenčad brinuli su se pedijatri koji su nadzirali kompletnog bolesnika, prepoznajući da su svi organi izloženi riziku tijekom trajanja teške bolesti. Ujedinivši anesteziološki i neonatološki model, napredovali su u trenutni pedijatrijski intenzivistički model (2). Iako mnogi aspekti moderne neonatalne skrbi nalikuju onima koji se rutinski koriste u jedinici intenzivnog liječenja djece (JILD), nekoliko je kliničkih problema jedinstveno za svako područje te zahtijevaju različito liječenje (3).

### **1.1.2. Organizacija**

Teško bolesni i ozlijeđeni pedijatrijski bolesnici najbolju skrb dobivaju u jedinicama intenzivnog liječenja djece, odvojenim od odraslih ili neonatalnih jedinica intenzivnog liječenja (JIL). Optimalnu skrb pruža multidisciplinarni tim koji uključuje liječnike, medicinske sestre, respiratorne terapeute, farmaceute, mikrobiologe (2). Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO) sadržavaju preporuke za liječenje najvažnijih uzroka smrti kod djece. Smjernice Bolničke skrbi za djecu (engl. *The Hospital Care for Children*) ističu da su trijaža, hitna skrb, suportivna terapija (koja uključuje kisik, prehranu i sigurnu primjenu intravenskih tekućina), monitoriranje, planiranje otpusta i nastavak praćenja od esencijalne važnosti (4). Temeljne kompetencije liječnika iz područja intenzivne medicine uključuju: brigu za bolesnika, učenje i napredak utemeljene na praksi, komunikacijske vještine, profesionalizam i sistematizirano postupanje (5).

Medicinske sestre u jedinicama intenzivnog liječenja pružaju jedinstvenu skrb hemodinamski nestabilnoj i teško bolesnoj dojenčadi i djeci. Studija provedena u Hong Kongu pokazala je da je direktnim promatranjem medicinskih sestara otkriveno 51% neželjenih događaja, nasuprot 27% otkrivenih monitorskim nadzorom. Istraživači su zaključili da, usprkos tehnološkim napretcima, ništa ne može zamijeniti stručnost medicinske sestre koja bolesniku pruža direktnu skrb i kontinuirani nadzor (6). U Sjedinjenim Američkim Državama otprilike polovica smrti djece od prve do devetnaeste godine dogodi se u bolnicama, a dodatnih 14% na odjelima hitne pomoći (7,8). Što se tiče bolničkih smrti, većina se događa u jedinicama intenzivnog liječenja. Posljedično tome, nužno je razumijevanje principa i prakse palijativne skrbi i skrbi na kraju života, za razliku od intenzivnog liječenja, od strane medicinskog osoblja (9).

### **1.1.3. Bolesnici**

Bolesnici primljeni u JILD prezentiraju se širokim rasponom kliničkih simptoma, ali i s obzirom na svoju dob i bolest koju imaju. Općenito, neonatalni JIL prima novorođenčad s komplikacijama nedonošenosti ili komplikacijama u porodu te novorođenčad s kongenitalnim anomalijama. U JILD-u se skrbi o dojenčadi, djeci i adolescentima. Također, zbog toga što kronični „pedijatrijski“ bolesnici sada žive do odrasle dobi, mnogi od njih zbrinjavaju se u JILD-u i nakon 18 godina (2). Djeca primljena u JILD po definiciji su kritično bolesna i životno ugrožena. Takva djeca zaslužuju izvrsnu medicinsku skrb kako bi im se poboljšali ishodi za preživljenje i izliječenje (10). Kriteriji za prijem bolesnika u JILD definirani su od strane Društva za intenzivno liječenje (engl. *Society for Critical Care Medicine*) i Američke pedijatrijske akademije (engl. *American Academy of Paediatrics*) (11). Općenito, prijem u JILD uključuje dijagnoze kao što su: akutno respiratorno zatajenje, neurološka ili hemodinamska nestabilnost i druge specifične organske disfunkcije ili neposredni rizik za razvoj zatajenja organa. Često se primaju postoperativni bolesnici koji su pod rizikom za respiratornu ili hemodinamsku nestabilnost ili specifičnu organsku disfunkciju. Uobičajeno, bolesnici zahtijevaju specifične tehnološke intervencije koje mogu biti izvedene jedino u okruženju u kojem se provodi intenzivna terapija i koje ima i veći broj educiranog osoblja.

Respiratorna bolest je najčešća dijagnoza u JILD-u, a poremećaj respiratorne funkcije komplicira mnoge druge bolesti (2). U istraživanju iz 2008., u 70 takvih jedinica 13,5% primljenih bolesnika bilo je u dobi između 15 i 18 godina, a 2,7% bolesnika u dobi preko 19 godina (12).

#### **1.1.4. Perspektiva**

U prvom desetljeću 21. stoljeća, smrtnost djece nastavila je padati toliko da je 2011. umrlo preko dva milijuna djece manje, nego što je to bilo 2000. godine (13). Stopa smrtnosti bolesnika primljenih u JILD također se smanjila (9). Tri nedavne multicentrične studije pokazale su smrtnost manju od 3% (14-16). Multiorgansko zatajenje je najčešći uzrok smrti u JILD-u, a ono nastupa nakon neurološke i respiratorne disfunkcije. Usprkos tome što su nesreće najčešći uzrok smrti djece iznad jedne godine života, većina smrtnih slučajeva u JILD-u povezana je s postojećim kompleksnim i kroničnim bolesnim stanjem (16).

Intenzivna medicina je značajan sudionik u troškovima zdravstvene skrbi. Za većinu djece širom svijeta pristup intenzivnom liječenju nije moguć, a pristup primarnoj zdravstvenoj skrbi je neujednačen (1). U novije vrijeme, djeca s kroničnim zdravstvenim tegobama češći su korisnici usluga intenzivne skrbi. Ovu epidemiološku promjenu treba uzeti u obzir prilikom planiranja i određivanja prioriteta medicinskih usluga te u razmatranju etičkih dimenzija intenzivne skrbi (13).

Tijekom rada u JILD-u važno je služiti se strogo određenim protokolima liječenja određenih stanja. Jedan od karakterističnih problema današnjice dječjeg intenzivnog liječenja jest ispravno doziranje lijekova. Malo studija u djece, osobito novorođenčadi, je ocijenilo farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova kod kritičnih bolesnika, tako da je dosta preporuka bazirano na iskustvu i najpovoljnijem ishodu. Dječja farmakoterapija je izazov i zbog toga što razvojne promjene kod djece utječu na kinetiku lijekova, patofiziološke razlike na njihovu farmakodinamiku, a sami uzroci bolesti su različiti od uzroka bolesti u odraslih. Također, mnogi drugi faktori utječu na veliku varijaciju u sigurnosti i efikasnosti primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji (17).

### 1.1.5. Povijest intenzivnog liječenja djece

Razvoj JILD-a u Europi prethodio je onome u Sjedinjenim Američkim Državama. Prvi JILD osnovan je u Dječjoj bolnici u Goteborgu u Švedskoj pedesetih godina prošloga stoljeća kao odgovor na epidemiju poliomijelitisa, a potom i u Kopenhagenu. Ubrzo su se takve jedinice osnivale diljem Europe i Sjedinjenih Američkih Država (2). Budući da je traheostomija uzrokovala brojne teške komplikacije kod male djece, kod njih produljena mehanička ventilacija nije bila moguća dok nije razvijena tehnika koja omogućava produljenu endotrahealnu intubaciju. Plastični endotrahealni tubusi napravljeni od polivinil klorida uvedeni su u uporabu pedesetih godina 20. stoljeća (18). Prvi primjer ovakve intubacije kod dojenčadi opisan je od strane liječnika Bernarda Brandstatera 1962. (19). Ovi događaji omogućili su daljnji razvoj pedijatrijskih jedinica intenzivnog liječenja.

U pedijatriji, centralizacija intenzivne skrbi započela je najprije u neonatološkom JIL-u, na način da su teži i kompleksniji slučajevi bili zbrinjavani u posebnim jedinicama sa sofisticiranijom opremom i educiranim osobljem. Sedamdesetih godina 20. stoljeća ovaj koncept proširio se na pedijatrijske intenzivne. Budući da je manje djece u kritičnom i potencijalno nestabilnom stanju nego što je to slučaj s odraslima, a širi je raspon bolesti i ozljeda u djece, koncept odvajanja posebnih pedijatrijskih intenzivnih imao je sve više smisla (2). U studiji koja je usporedila smrtnost u centraliziranim pedijatrijskim intenzivnim u Australiji s onima bez centraliziranog sustava u Engleskoj, gdje su djeca često zbrinjavana u odraslom JIL-u, pronađena je dvostruko veća smrtnost u necentraliziranom sustavu (20).

Godine 1985., Američki odbor za pedijatriju (*American Board of Paediatrics*) priznao je pedijatrijsku intenzivnu skrb kao subspecijalnost i ponudio, po prvi put 1987., ispit za stjecanje ovog zvanja (2).

## **1.1.6. Intenzivno liječenje djece u Kliničkom bolničkom centru Split**

U Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split, JILD je osnovan u prosincu 2001. zahvaljujući inicijativi prof. dr. sc. Julija Meštrovića. Do tada su se životno ugrožena djeca liječila u odraslom JIL-u. S 10 bolničkih postelja bio je jedan od četiri takve jedinice u Hrvatskoj (uz Zagreb, Rijeku i Osijek). U JILD-u KBC-a Split, o teško bolesnoj i životno ugroženoj djeci skrbe četiri pedijatra, subspecijalisti pedijatrijske intenzivne medicine, te 20-ak educiranih medicinskih sestara, većina njih diplomiranih. Od 2016., zbog većih potreba, a vezano za liječenje najteže bolesne djece, JILD je prerastao u Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi s 15 bolničkih postelja. U Zavodu se liječe najteže bolesna i životno ugrožena djeca, od novorođenačke dobi do 18 godina, i to od Zadra do Dubrovnika, kao i iz susjedne Bosne i Hercegovine. Godišnje kroz ovaj odjel prođe oko tristotinjak bolesnika. Liječe se sva djeca s indikacijama koje zahtijevaju intenzivno liječenje. Najčešće dijagnoze su upale dišnih putova i ozljede glave, a najugroženiji bolesnici su novorođenčad i oni s ozljedama glave. Ovdje se jedino ne liječe dječji kardiokirurški bolesnici, njih se premješta u Zagreb. Osoblje Zavoda provodi i „transport k sebi“ helikopterom teško bolesne i životno ugrožene novorođenčadi. Zavodu je 2017. dodijeljen naziv „Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku hitnu medicinu“.

## **1.2. Mehanička ventilacija**

### **1.2.1. Respiratorna dekompenzacija kod djece**

Respiratorna dekompenzacija ugrožava život smanjenim primitkom O<sub>2</sub> i nedovoljnom eliminacijom CO<sub>2</sub>. To se može dogoditi na razini izmjene plinova, na razini ventilacije ili kombinirano. Simptomi i znakovi su raznoliki, a uključuju lepršanje nosnica, interkostalno, subkostalno i suprasternalno uvlačenje, slabo i/ili nepravilno disanje, tahipneju i napadaje apneje, cijanozu, bljedilo, prošaranu kožu i/ili usporeno kapilarno punjenje i hipotenziju (21). Javlja se i zvučno disanje – inspiratorni stridor, ekspiratorna sipnja (engl. *wheezing*), ali i simptomi koji potječu iz drugih organskih sustava (tahikardija, slabo sisanje, bol u trbuhu, mišićna hipotonija, promjene boje kože i stanja svijesti).

Dojenčad i mala djeca sklonija su pojavi zatajenja disanja od odraslih zbog razlika u strukturi i funkciji dišnog sustava, osobito što su dišni putovi malog lumena. Kod novorođenčadi i dojenčadi moguća je i paradoksalna inhibicija respiracijskog centra, što znači da infekcija može uzrokovati hipoventilaciju ili čak apneju prije nego li se dogodi tahipneja ili dispneja. Također, ne smije se zaboraviti da je novorođenčad gotovo obligatni „nosni disač“ te da i najmanja opstrukcija nosa može izazvati zatajenje disanja. Uz to, fetalni hemoglobin, koji je u određenom postotku nazočan u eritrocitima sve do dobi od četiri do šest mjeseci, uzrok je otežanom otpuštanju O<sub>2</sub> iz krvi u tkiva (22).

Princip liječenja zatajenja disanja zahtijeva najprije da djetetov dišni put bude prohodan. Ako nije, prvo ga treba otvoriti (zabacivanjem glave – podizanjem brade), a nakon toga osigurati s pomoću usnog ili nosnog zrakovoda (engl. *airway*) (22). Slijedi primjena dodatnog O<sub>2</sub>, trajnog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure* – CPAP), ventilacije putem balona i maske ili mehaničke ventilacije. O<sub>2</sub> se može davati pomoću nosne kanile ili maske. Bez obzira na to kako se O<sub>2</sub> primjenjuje, treba biti zagrijan (36-37 °C) i ovlažen kako bi se spriječilo hlađenje i isušivanje sekreta i sluznice dišnih putova te bronhospazam. U djece kod koje se ne postiže očekivani učinak, treba primijeniti CPAP ventilaciju ili ventilaciju balonom i maskom. Ako je djetetu nedostatna doprema kisika pomoću ventilacije balonom i maskom ili mu je potrebna dulja ventilacija ovim načinom, indicirana je endotrahealna intubacija s mehaničkom ventilacijom.

U jako nedonošene djece (<28 tjedana gestacije ili <1000 g) s dišnom potporom započinje se neposredno nakon rođenja kako bi se mogla primijeniti preventivna terapija surfaktantom. Kod djece kod koje se ne postiže zadovoljavajuća koncentracija kisika u krvi niti na jedan od navedenih načina potrebna je kardiološka obrada kako bi se isključila prirođena srčana greška (21). Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (engl. *high frequency oscillatory ventilation* – HFOV) može se razmatrati ukoliko konvencionalna ventilacija nije uspjela. Preporučeno je razmišljati o izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (engl. *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) gdje god se radi o reverzibilnim stanjima, ukoliko konvencionalna i/ili HFOV ne daju rezultate (23).

### 1.2.2. Definicija mehaničke ventilacije

Mehanička ventilacija je metoda potpore disanja u liječenju respiratorne insuficijencije. Može biti neinvazivna ili invazivna. Neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. *noninvasive positive pressure ventilation* – NIPPV) predstavlja ventilaciju pod pozitivnim tlakom preko usko priljubljene maske koja pokriva nos ili nos i usta. Primarno se primjenjuje kao tlačno potpomognuta ventilacija jer se koristi samo za bolesnike koji spontano dišu, premda se može uključiti i kontrola volumena. Pri neinvazivnoj ventilaciji dišni putovi nisu zaštićeni i moguća je aspiracija. Stoga, bolesnici trebaju biti prisebni, s urednim zaštitnim refleksima i bez neposredne indikacije za kirurški zahvat ili za prijevoz izvan jedinice radi dugotrajnijih postupaka. Loši kandidati za ovaj način ventilacije su također bolesnici sužene svijesti i oni sa obilnom sekrecijom. Indikacije za pristup endotrahealnoj intubaciji i konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji, osim ranije navedenih, predstavljaju: šok, česte aritmije, ishemija miokarda ili potreba za prijevoz do operacijske dvorane, gdje je poželjna dobra kontrola dišnih putova i pouzdana potpora respiracije.

### 1.2.3. Tehnike mehaničke ventilacije

Odabir primjerene tehnike mehaničke ventilacije temelji se na razumijevanju mehanike disanja. Normalan inspirij stvara negativan intrapleuralni tlak s gradijentom između okoliša i pluća, što omogućava ulazak zraka. Pri mehaničkoj ventilaciji taj je gradijent pozitivan i posljedica je povećanog tlaka u izvorištu udahnutog zraka ili plina (24). Velika raznolikost u veličini i zrelosti pluća te rasponu akutnih i kroničnih dijagnoza pridonijeli su manjku kliničkih dokaza koji podupiru dnevnu praksu mehaničke ventilacije djece (23). Respiratori se mogu podesiti tako da trajno održavaju tlakove ili volumene, da pružaju pomoćni nadzor (asistirano kontrolirano, engl. *assisted/controlled* – A/C), gdje je respirator podešen tako da uz svaku inspiraciju dovodi puni udah, ili povremenu obaveznu ventilaciju (engl. *synchronized intermittent mandatory ventilation* – SIMV), gdje respirator zadaje niz udaha unutar vremenskog razdoblja, a bolesnici u međuvremenu mogu spontano udahnuti, te mogu imati normalnu ili visoku frekvenciju (zadajući 400-900 udaha/min). Nije dokazano da je jedan oblik ventilacije bolji od drugog (21).

Ne postoje podaci o ishodima koji preporučuju bilo koji od ventilatornih ili potpornih respiratornih modela za djecu sa ili bez plućne patologije, dječje kardiološke bolesnike ili kronično ventiliranu djecu koja zahtijevaju podizanje razine potpore za periode akutne egzacerbacije respiratorne bolesti. Model ventilatora bi trebao biti diktiran prethodnim kliničkim iskustvom i teorijskim argumentima, uzimajući u obzir patofiziologiju same bolesti (23). Volumni respiratori se smatraju korisnima kod veće djece koja imaju različitu rastezljivost pluća ili otpor u njima, jer dovođenje zadane količine zraka sa svakim udahom osigurava odgovarajuću ventilaciju. A/C način se često rabi za liječenje lakših oblika plućne bolesti i kod odvajanja ili odvikavanja od ovisnosti o ventilatoru (uz primjenu blagog porasta tlaka u dišnim putovima ili male količine zraka uz svaki spontani udah), dok se visokofrekventni respiratori rabe kod izrazito nedonošene djece i u neke djece sa sindromom bijega zraka, difuznom atelektazom ili plućnim edemom. Početno podešavanje respiratora se izvodi ovisno o težini dišnog poremećaja. Ono se potom ispravlja na osnovi oksigenacije djeteta, pokreta stijenke prsnog koša, zvukova disanja te nalaza plinova u arterijskoj ili kapilarnoj krvi. Kako bi se spriječilo barotraumu i bronhopulmonalnu displaziju u nedonoščadi, tlakovi ili volumeni koje respirator pruža trebaju biti što je moguće manji. Paralitičke tvari, sedacija i dušikov oksid dopunski su oblici liječenja primjenjivani u nekih bolesnika uz mehaničku ventilaciju (21).

#### **1.2.4. Ukidanje mehaničke ventilacije**

Korištenje mehaničke potpore minimizira fiziološki rad, dozvoljavajući bolesniku da se oporavi, ne samo iz respiracijske, već i iz nutritivne perspektive, štedeći kalorije za ulaganje maksimalnog napora tijekom fizikalnih i ostalih terapija. Ukidanje respiratorne potpore je vjerojatno posljednji i najduži dio rehabilitacije bolesnika liječenog u intenzivnoj jedinici. Kardiopulmonalne interakcije i aerodigestivni problemi moraju biti uzeti u obzir. Odluke o prekidanju mehaničke ventilacije, u sklopu odlučivanja o smanjenju opsega terapijskih intervencija, uvijek moraju biti fokusirane na smanjenje patnji djeteta na kraju života. Taj problem je u domeni etičkog i zakonskog razmatranja i pobuđuje mnoge rasprave među stručnjacima (25).



Nedavna prospektivna, multicentrična istraživanja iznose da je otprilike 70% bolesnika umrlih u JILD-u umrlo u kontekstu prekidanja ili suzdržavanja od terapijskih postupaka za održavanje života, s ostatkom od 30% koji su bili s dijagnozama moždane smrti i neuspjele kardiopulmonalne reanimacije (7,8,16). Djeca koja su umrla u roku od tjedan dana od prijema u dječju intenzivnu karakteristična su po tome što su imala početak nove bolesti ili ozljedu, a također su imala veću vjerojatnost moždane smrti ili smrti zbog neuspjele reanimacije. Nasuprot tome, ona djeca koja su umrla nakon više od tjedan dana od primitka u bolnicu najčešće su imala prethodna patološka stanja i ovisnost o aparatima za održavanje života od samog početka. Njihove smrti su bile rezultat prekidanja terapija za održavanje života (16). Vjerojatnost smrtnog ishoda pri prijemu u JILD može se odrediti raznim bodovnim sustavima.

U slučaju poboljšanja disanja, dijete se može odvikavati od respiratora smanjivanjem frakcije udahnutog O<sub>2</sub> (FIO<sub>2</sub>), inspiratornog tlaka i frekvencije. Nakon što je frekvencija smanjena na 10 udaha u minuti, dijete obično podnese odstranjenje tubusa. Posljednji koraci u odvikavanju od respiratora uključuju odstranjenje tubusa, po mogućnosti potporu putem nosnog (ili nazofaringealnog) CPAP-a te napokon primjenu maske ili nosnih kanila za dotok ovlaženog O<sub>2</sub>/ili zraka (21).

### **1.2.5. Produljena mehanička ventilacija**

Produljena mehanička ventilacija definirana je kao potreba za mehaničkom ventilacijom dulje od 21 dana i dulje od šest sati tijekom dana. Ova se definicija, doduše, tradicionalno odnosi na transtrahealnu potporu u odrasloj populaciji. Međutim, potrebna je veća fleksibilnost u pedijatrijskoj populaciji zbog heterogenih stanja koja zahtijevaju kroničnu mehaničku respiratornu potporu (kongenitalne anomalije, akutne plućne ozljede, anomalije dišnog puta, neuromuskularne bolesti, stečena ozljeda mozga itd.), odsutnosti konsenzusa što se tiče traheostomije u akutnoj pedijatrijskoj skrbi te sve većeg raspona opcija za neinvazivnu potporu disanja (*biphasic level positive airway pressure* –BiPAP, insuflacijsko-eksuflacijski uređaji, automatizirana perkusija pluća, *high-flow* nazalna kanila i niz drugih pedijatrijskih sučelja) (25).

Djeca ovisna o umjetnoj potpori zahtijevaju tehnološke uređaje i dnevnu stručnu skrb kako bi kompenzirala gubitak vitalne funkcije i izbjegla daljnju invalidnost, hospitalizaciju i smrt (26). Zahvaljujući poboljšanju skrbi za kritično/kronično bolesnu djecu raste broj onih koji žive s traheostomijom ili su na dugotrajnoj mehaničkoj ventilaciji kako bi liječili kroničnu respiratornu insuficijenciju (27-30). Sve više, dječji intenzivist fokusira se na morbiditet nakon kritične bolesti (31). U jednom istraživanju, od 115437 bolesnika u JILD-u, kod 1,8% njih je učinjena traheostomija ili je započeta dugotrajna mehanička ventilacija. Među tim bolesnicima, 90% je imalo kompleksno kronično stanje, uključujući više od 50% njih sa umjerenom ili teškom moždanom disfunkcijom po otpustu iz bolnice. Sedam posto njih primljeno je u bolnicu kao posljedica teške ozljede. Mnoga kronična stanja koja su uobičajeno povezana s kroničnim respiratornim zatajenjem (npr. spinalna mišićna atrofija i mišićna distrofija) nisu bila visoko zastupljena, sugerirajući da su stanja koja dovode djecu do kroničnog zatajenja disanja heterogena (32). Bimodalna distribucija dobi u kojoj je započela dugotrajna terapija poklapa se s patofiziologijom kroničnog zatajenja disanja, gdje se pojačano respiratorno opterećenje i smanjen ventilacijski kapacitet manifestiraju posebice u ranom djetinjstvu i adolescenciji (33,34). Određeni komorbiditeti (kao što su epilepsija, encefalopatija i deformacije kralježnice) bili su zastupljeniji. Analize podskupina pokazale su da je trećina do polovine primljenih bolesnika na otpustu imala tešku invalidnost, u ovisnosti o poduzetim intervencijama (32).

Trajanje mehaničke ventilacije smatra se najvećim rizičnim faktorom za razvoj pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia* – VAP)(35). Kod nedonoščadi, produljena mehanička ventilacija može doprinijeti razvoju kronične plućne bolesti (36). Također, produljena mehanička ventilacija kod novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom masom povezana je sa zakašnjenjem u neurološkom razvoju (37).

## **1.2.6. Komplikacije**

Invazivne procedure su dio rutinske prakse dječjeg intenziviste. Komplikacije ovih postupaka kreću se od bezazlenih do životno ugrožavajućih, te stoga zahtijevaju kvalitetnu procjenu koristi i rizika. Razvoj infekcija, koje su jedna od najčešćih komplikacija invazivnih procedura, može biti reduciran strogom pažnjom usmjerenom na provođenje uputa preuzetih iz kirurške struke, dezinfekcijom ruku klorheksidinom i uklanjanjem invazivnih uređaja što je prije moguće (38).

Komplikacije mehaničke ventilacije dijele se u dvije skupine: na posljedice intubacije i na posljedice same ventilacije. U prvu skupinu spadaju sinuzitis, stenoza traheje, ozljede glasnica te traheoezofagealne i traheovaskularne fistule. Komplikacije mehaničke ventilacije su: pneumotoraks, hipotenzija i ozljeda pluća izazvana ventilatorom (engl. *ventilator-associated lung injury* – VALI), s oštećenjima dišnih putova i parenhima zbog cikličkih otvaranja i zatvaranja dišnih putova, hiperinflacije ili kombinacije ovih čimbenika. Kao i kod drugih kritičnih bolesnika, nerijetko se javlja unutarnje krvarenje (gastrointestinalno) ili venska tromboembolija (24). Češće komplikacije mehaničke ventilacije u novorođenčadi su asfiksija uslijed opstrukcije endotrahealnog tubusa, ulceracija, erozija ili suženje dišnih putova zbog pritiska te bronhopulmonalna displazija. Najbolja prevencija ovih komplikacija je ograničavanje trajanja mehaničke ventilacije na što je moguće kraće vrijeme (21).

## **1.3. Infekcije povezane s mehaničkom ventilacijom**

### **1.3.1. Događaji povezani s mehaničkom ventilacijom**

Infekcije povezane s mehaničkom ventilacijom su bolnički stečene (nosokomijalne) infekcije i spadaju u širu skupinu događaja povezanih s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated event* – VAE). Algoritam kontinuiranog promatranja događaja povezanih s mehaničkom ventilacijom predstavlja nastojanje da se pruži što objektivnija definicija plućnih infektivnih (i ostalih) bolesti kod mehanički ventiliranih bolesnika (39).

Nadzor nad VAE u Nacionalnoj mreži sigurnosti zdravstvene zaštite (engl. *National Healthcare Safety Network* – NHSN) prije 2013. godine bio je ograničen na pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia* – VAP). Tradicionalne definicije VAP, uključujući NHSN *Pneumonia* definicije, imaju podrobno opisana ograničenja (40-43). Za njih je obično potrebna rendgenska snimka pneumonije, usprkos tome što podatci pokazuju da su radiološke tehnike nedovoljno točne u identificiranju VAP-a zbog svoje subjektivnosti i varijabilnosti u tehnici i interpretaciji. Još jedno veliko ograničenje dotadašnjim definicijama VAP-a jest to što se oslanjaju na specifične kliničke znakove ili simptome, koji su subjektivni i moguće nedovoljno dobro zabilježeni u medicinskoj dokumentaciji. Algoritam nadzora VAE iz 2013. namijenjen je samo za promatranje odraslih bolesnika. Baziran je na objektivnim kriterijima koji opisuju širok raspon stanja i komplikacija koje se pojavljuju kod mehanički ventiliranih odraslih bolesnika (44).

Godine 2015. objavljeni su rezultati studije za definiciju kriterija pedijatrijskih VAE (PedVAE). Ova studija je pokazala da su promjene u frakciji udahnutog O<sub>2</sub> (FIO<sub>2</sub>) i srednjem tlaku dišnih putova (engl. *mean airway pressure* – MAP) povezane s produljenom hospitalizacijom i povećanom smrtnosti bolesnika (45). Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) odlučio je nastaviti razvijati PedVAE postavke i implementirati ih u NHSN. Napominje se da to nije algoritam kliničke definicije i nije namijenjen uporabi u kliničkom radu (44). MAP predstavlja srednji tlak u dišnim putovima, odnosno prosječan tlak od početka jednog do početka slijedećeg udaha (46). Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, MAP ima najsnažniji utjecaj na oksigenaciju i određen je pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (engl. *positive end-expiratory pressure* – PEEP), vršnim inspiratornim tlakom (engl. *peak inspiratory pressure* – PIP), duljinom inspirija i frekvencijom (47). FIO<sub>2</sub> predstavlja frakciju udahnutog O<sub>2</sub>, odnosno udio O<sub>2</sub> u udahnutom zraku. To je jedan od ključnih parametara mehaničke ventilacije i može biti prilagođen ovisno o oksigenacijskim potrebama bolesnika. Tipično je u rasponu koncentracije od 21% (kao u zraku) pa do 100%. Ukoliko se bolesniku nakon perioda stabilnosti ili poboljšanja na mehaničkoj ventilaciji u trajanju od minimalno dva uzastopna dana pogoršaju parametri oksigenacije (poraste dnevni minimum FIO<sub>2</sub> za  $\geq 0,25$  ili dnevni minimum MAP vrijednosti za  $\geq 4$  cmH<sub>2</sub>O), zadovoljena je definicija pedijatrijskog događaja povezanog s mehaničkom ventilacijom (PedVAE) (44).

### 1.3.2. Bolničke infekcije

Bolničke (nosokomijalne) infekcije jedan su od najčešćih štetnih događaja u pružanju skrbi za bolesnike i veliki javnozdravstveni problem, s utjecajem na morbiditet, mortalitet i kvalitetu života. Do 7% bolesnika u razvijenim i 10% u zemljama u razvoju steći će barem jednu nosokomijalnu infekciju, što predstavlja značajan ekonomski teret na razini čitave zajednice (48). Premda nije moguće u potpunosti eliminirati ove štetne događaje, jednu trećinu ili više moguće je spriječiti implementacijom organiziranih programa za kontrolu infekcije. Jednostavne intervencije kao što su higijena ruku, izolacija određenih bolesnika, sterilne tehnike te razumna upotreba i brzo uklanjanje centralnih venskih katetera, urinarnih katetera i endotrahealnih tubusa (ETT) mogu dramatično smanjiti incidenciju bolničkih infekcija. Rizični čimbenici za razvoj nosokomijalnih infekcija su raznoliki. Sama lokacija unutar bolnice igra važnu ulogu, s najvišom pojavnosti tipično u jedinicama intenzivnog liječenja. Vrsta intenzivne jedinice također određuje incidenciju infekcija. JILD je poseban po tome što skrbi o bolesnicima s različitim dijagnozama, kao i o bolesnicima širokog raspona dobi. Bolesnici različitih dobnih skupina imaju različitu incidenciju vrsta bolničkih infekcija. Kod djece mlađe od pet godina najčešća je infekcija krvotoka, potom pneumonija pa zatim infekcije mokraćnog sustava. Kod djece od 5 do 12 godina najčešće su pneumonije, a slijede infekcije krvotoka i infekcije mokraćnog sustava. U adolescentnoj populaciji najčešće su infekcije krvotoka, a potom infekcije mokraćnog sustava te na trećem mjestu pneumonije. Mlađa djeca, osobito novorođenčad, imaju najviši rizik zadobivanja nosokomijalne infekcije u pedijatrijskoj populaciji. Relativna nezrelost imunskog sustava udružena s invazivnim intervencijama koje premošćuju fiziološke barijere (kožu i sluznice) odgovorne su za to. Parenteralna prehrana visokim koncentracijama glukoze i lipida je dodatan čimbenik rizika. Prematurusi su najviše pogođeni nabrojanim rizičnim čimbenicima, što objašnjava zašto je u neonatološkom JIL-u veća pojavnost infekcija nego u pedijatrijskom. Imunokompromitirani bolesnici (kemoterapija, infekcija HIV-om, kortikosteroidna terapija) također imaju povećanu opasnost za razvoj infekcije. Težina bolesti predviđena ocjenom Pedijatrijskog rizika smrtnosti (engl. *Pediatric Risk of Mortality – PRISM score*) u korelaciji je s rizikom od nosokomijalnih infekcija (35). Neovisni čimbenici rizika za razvoj nosokomijalne infekcije su duljina boravka u bolnici, prethodna antimikrobna terapija i vrijeme korištenja potpore uređajima, a posljednje dvoje spada u najbolje prediktore rizika (49).

### 1.3.3. Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom

Prema podacima Nacionalnog sustava nadzora nosokomijalnih infekcija (engl. *National Nosocomial Infections Surveillance System* – NNIS), pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated pneumonia* – VAP) je drugi najčešći uzrok nosokomijalnih infekcija (poslije bakterijemije) i općenito čini udio od 20% (35). Kod djece one čine od 15 do 23% nosokomijalnih infekcija (50). Podatci koje je naveo Međunarodni konzorcij za kontrolu nosokomijalne infekcije (engl. *International Nosocomial Infection Control Consortium*) sugeriraju da ukupna stopa VAP-a iznosi 13,6 na 1000 dana mehaničke ventilacije (51). Ključni rizični čimbenici za razvoj VAP-a su endotrahealni tubus (ETT) s *cuff*-om i traheostomija, jer oboje interferiraju s normalnom anatomijom i fiziologijom respiratornog sustava, utječući posebice na mehanizme čišćenja sekreta (kašalj i mukocilijarni aparat) (52). Dodatni rizični čimbenici kod djece, osim ranije spomenutih, su genetski sindromi s neuromuskularnom slabošću, opekline i potpuna parenteralna prehrana. Terapija H<sub>2</sub>-antagonistima, reintubacija, transport bolesnika dok je intubiran te nazoenterička prehrana također povećavaju vjerojatnost razvoja ove infekcije. VAP je povezana s duljim periodom mehaničke ventilacije (od 5 do 11 dana) te duljim boravkom u JILD-u (od 20 do 34 dana). Nosokomijalna pneumonija ima najvišu smrtnost od svih pedijatrijskih nosokomijalnih infekcija i kreće se u rasponu od 19 do 70% (35).

VAP je vrsta bolnički stečene upale pluća koja se pojavljuje nakon više od 48 sati endotrahealne intubacije. Vjerojatnost pojavljivanja raste s duljinom trajanja mehaničke ventilacije (53). Prosječno vrijeme potrebno da se razvije ova vrsta upale pluća jest od pet do sedam dana (51). VAP se dalje može klasificirati kao rana i kasna. Rana VAP javlja se u prvih 96 sati, a kasna nakon više od 96 sati od početka mehaničke ventilacije. Kasna VAP je češće udružena s rezistentnim patogenim uzročnicima (54). Intubirani bolesnici imaju sniženu razinu svijesti koja utječe na smanjeno voljno čišćenje sadržaja, a koji se onda može nakupljati u orofarinksu (51). To dovodi do makroaspiracije i mikroaspiracije kontaminiranog orofaringealnog sekreta. Fiziološka oralna flora proliferira i prelazi preko ETT-a formirajući biofilm rezistentan na antibiotike te tako dospijeva u donji dišni sustav (52).

VAP, kao jedna od ključnih dijagnoza bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, klasično se prezentira simptomima poput vrućice, gnojnog respiratornog sekreta, povišenja upalnih parametara, respiratornog distresa i pogoršanja respiratornih parametara (smanjen respiracijski volumen, povišena minutna ventilacija i hipoksemija) (51).

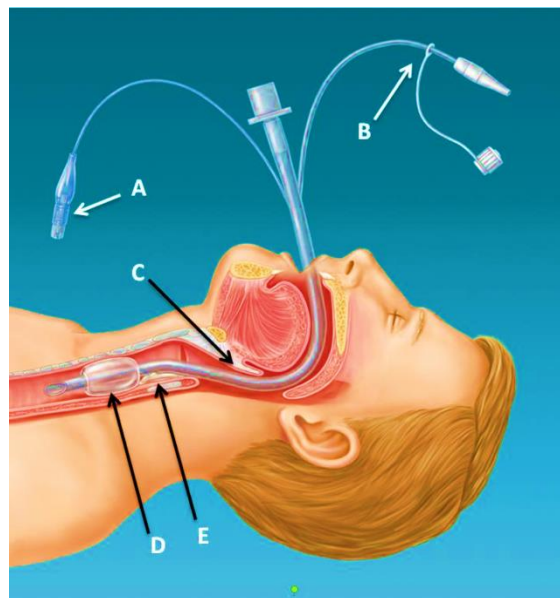
#### **1.3.4. Traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom**

Traheobronhitis povezan s mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator-associated tracheobronchitis* – VAT) također čini dio nosokomijalnih respiratornih infekcija, premda mu se pridaje manje pažnje nego VAP-u. Prema literaturi, VAT je prepoznat kao česta komplikacija mehaničke ventilacije i njegova incidencija kreće se u rasponu od 3,7 do 11,5% (55,56). Karakteriziraju ga povećan volumen respiratornog sekreta, vrućica i leukocitoza, a bez radiološkog dokaza pulmonalnih infiltrata ili konsolidacije (50).

Mnoge studije o traheobronhitisu i pneumoniji povezanima s ventilatorom potvrđuju prednosti liječenja traheobronhitisa kao zasebnog entiteta. U jednoj studiji, od 2960 bolesnika, 11% imalo je traheobronhitis, a 12% pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom. Bolesnici koji su zadovoljili kriterije dijagnoze traheobronhitisa i koji su bili liječeni odgovarajućom sistemskom antibiotskom terapijom su u manjem broju slučajeva razvili pneumoniju. Također, ti bolesnici imali su smrtnost sličnu smrtnosti bolesnika bez respiratorne infekcije, dok su bolesnici s pneumonijom imali veću smrtnost i lošije dugoročne ishode od onih s traheobronhitisom. Povišena stopa smrtnosti kod bolesnika s pneumonijom nije bila povezana s ozbiljnosti njihovih osnovnih bolesti. Podatci o trajanju mehaničke ventilacije i boravka u JIL-u bili su jednaki za obje skupine bolesnika, a općenito su duljeg trajanja nego kod bolesnika koji nisu razvili respiratornu infekciju. Dakle, infekcije gornjeg dišnog puta povezane su sa znatnim morbiditetom, a njihovo liječenje moglo bi spriječiti razvoj infekcije donjeg dišnog sustava u većine strojno ventiliranih bolesnika (57).

### 1.3.5. Prevencija

Prevencija respiratornih infekcija povezanih s mehaničkom ventilacijom postiže se sukcijom hipofaringealnog i subglotičkog sadržaja pedijatrijskih bolesnika prije manipulacije s tubusom i prije pomicanja bolesnika u krevetu kako bi se spriječila aspiracija spomenutih sekreta (35). U slučaju korištenja ETT-a s *cuff*-om, mikroaspiracija može biti spriječena održavanjem tlaka *cuff*-a na 20-30 cm H<sub>2</sub>O (Slika 1) i uporabom pozitivnog tlaka na kraju ekspiririja (52). Primjena zatvorenog sustava za aspiraciju ETT-a značajno je smanjila incidenciju respiratornih infekcija u strojno ventiliranih bolesnika. Premda još nije dokazano u kliničkoj praksi, ETT-i presvučeni srebrom pokazali su obećavajuće rezultate u smanjenju relativnog rizika za razvoj VAP-a zahvaljujući širokom spektru antibiotskih svojstava srebra (58). Metaanaliza koja je objedinila tri studije o korisnosti održavanja glave bolesnika u poluležećem položaju namještanjem naslona kreveta na 30-45°, pronašla je značajan utjecaj na smanjenje incidencije VAP-a (59). Stoga, enteralno hranjenje u ležećem položaju, bez postavljanja glave u povišeni položaj, značajno povećava rizik od razvoja VAP-a (60).



**Slika 1.** Primjer korištenja ETT-a s *cuff*-om i nastavkom za sukciju subglotičkog sadržaja (61); A – nastavak za napuhivanje *cuff*-a, B – nastavak za sukciju subglotičkog sadržaja, C – epiglotis, D – *cuff*, E – mjesto nakupljanja sekreta i mjesto gdje se nalazi otvor za sukciju.



Istraživanje o oralnoj higijeni u JILD-u pokazalo je da postoji povezanost između nedovoljne oralne higijene i stvaranja zubnog bakterijskog plaka, bakterijske kolonizacije orofarinksa te veće stope nosokomijalnih infekcija, osobito VAP-a (62). Kod odraslih bolesnika, u skladu s rezultatima prethodnih studija, četkanje zuba zajedno s uporabom 0,12%-tnog klorheksidin glukonata za ispiranje usta 72 sata prije kardiovaskularne operacije smanjilo je incidenciju postoperativne VAP u usporedbi sa standardnom primjenom antibiotika (63). Nasuprot tome, studija provedena u JILD-u o efikasnosti 0,12%-tnog klorheksidin glukonata nije pokazala smanjenje indicencije nosokomijalnih infekcija, uključujući i VAP, u djece nakon kardiovaskularnih operacija. Mogući razlozi su ti što većina bolesnika nije imala razvijene zube ili pak zato što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* i *Klebsiella pneumoniae* manje osjetljivi na djelovanje klorheksidina, a učestali su uzročnici infekcija u JILD-u (64). Nabrojane strategije prevencije VAP-a, u skladu s vjerojatnom povezanom etiologijom VAP-a i VAT-a (55,65), smanjiti će i incidenciju VAT-a (66).

### **1.3.6. Dijagnostika**

Dijagnozu novonastale pneumonije kod bolesnika s ETT-om ili traheostomijom teško je postaviti stoga što mnoga stanja, poput traheobronhitisa (67), plućnog edema i atelektaze mogu oponašati pneumoniju (52). Svakome bolesniku na mehaničkoj ventilaciji koji pokazuje znakove respiratorne infekcije trebalo bi napraviti rendgensku snimku (68) ili ultrazvuk prsnog koša. Prije započinjanja antibiotske terapije moraju se uzeti uzorci respiratornog sekreta i poslati na mikrobiološku obradu. Uzorci se mogu uzeti bez bronhoskopije (endotrahealni aspirat i mini-bronhoalveolarna lavaža) ili bronhoskopskim uzorkovanjem (bronhoalveolarna lavaža i aspiracija četkicom). Usporedbom ovih tehnika došlo se do zaključka da bronhoskopsko uzorkovanje smanjuje kontaminaciju uzorka i omogućuje točniju prezentaciju patogena (69). Zlatni standard dijagnostike VAP-a bile bi kulture dobivene biopsijom pluća, što se rutinski ne radi. Izolacija respiratornih patogena iz nesterilnih mjesta poput krvi ili pleuralne tekućine nije česta (70). Mikrobiološki nalazi omogućuju ciljanu antibiotsku terapiju te brže smanjenje opsega infekcije i ukidanje antibiotske terapije (53).

### 1.3.7. Endotrahealni aspirat i bronhoalveolarni lavat

Endotrahealni aspirat (EA) moguće je uzeti tijekom rutinskih endotrahealnih sukcija. Dijete je u ležećem položaju, glava je u središnjoj liniji. Potom se instilira 1 mL fiziološke otopine u ETT i ponovno se uključi mehanička ventilacija na tri do četiri udaha. Usisnim kateterom se usiše sadržaj iz ETT-a. Kateter se ispere s 2 mL sterilne fiziološke otopine, a aspirat se prikupi u sterilni spremnik (71). Pedijatrijska bronhoskopija izvodi se u sedaciji ili u općoj anesteziji. Također, potrebna je lokalna anestezija lidokainom, iznad i ispod glasnica, kako bi se suprimirao refleks kašlja. Potrebno je voditi brigu o tome da se instrumentom ne dotiče gornji dišni put te da se sukcija ne započinje dok se nije dosegla bifurkacija traheje. Obavi se inspekcija dišnog puta i instrument se postavi u subsegmentalnom bronhu u područje prethodno određeno radiografski ili određeno pronađenom patologijom. Instilira se fiziološka otopina sobne temperature (72) ili prethodno zagrijana na 37 °C, u slučaju osjetljivosti bolesnika i uzrokovanja kašlja (73). Zagrijana fiziološka otopina također omogućuje bolji oporavak bronhalne sluznice (74,75). Uzorak se prikuplja u sterilni spremnik i dostavlja u laboratorij na sobnoj temperaturi (72). Multicentrična, randomizirana klinička studija koja je uključila 413 bolesnika, usporedila je neinvazivnu (klinički kriteriji, izolacija mikroorganizama nekvantitativnom analizom EA) s invazivnom strategijom (bronhoskopski BAL i aspiracija četkicom s kvantitativnim kulturama) u skrbi o bolesnicima s VAP-om. Bolesnici randomizirani u skupinu s invazivnom dijagnostikom imali su manji broj smrti nakon 14 dana, ranije poboljšanje organskog zatajenja i smanjenu upotrebu antibiotika u usporedbi s drugom skupinom. Usprkos ovim rezultatima, invazivna dijagnostika VAP-a nije mnogo zastupljena u kliničkoj praksi (76). Premda BAL dobiven bronhoskopijom precizno dijagnosticira pneumoniju, ova procedura je invazivna i ne može se koristiti kod svih bolesnika (77). Stoga, bronhoskopija kod djece nije standardan način prikupljanja uzoraka (66). Problem u dijagnostici EA-om je u tome što kvalitativni EA ne može razlikovati kolonizaciju od infekcije (78,79). Budući da sama identifikacija uzročnika ne govori mnogo o tome radi li se o kolonizaciji ili infekciji, potrebna je kvantitativna dijagnostika. Kvantitativna kultura EA je neinvazivna, jednostavna i jeftinija tehnika od kvantitativnog BAL-a (79,80).

U jednom istraživanju, prag pozitivnosti EA-a postavljen na bakterijsku koncentraciju uzorka na agaru od  $10^6$  CFU/mL, osjetljivošću i specifičnošću najbolje je korelirao s rezultatima BAL-a. Stoga se tehnika kvantitativnog EA-a smatra korisnom za dijagnozu pneumonije i pronalazak patogenog uzročnika kod kritično bolesnih pacijenata (81).

### **1.3.8. Masovno paralelno sekvenciranje i mikrobiom pluća**

Kultivacija bakterija u laboratorijskim uvjetima može biti vrlo zahtjevna (82,83). Razvijene su molekularne metode neovisne o bakterijskoj kulturi, takozvane metode slijedeće generacije ili masovno paralelno sekvenciranje (engl. *massive parallel sequencing* – MPS). Ova tehnika omogućuje *screening* BAL-a kao oblika standardne skrbi za bolesnike na mehaničkoj ventilaciji (84), budući da su upravo oni pod povećanim rizikom za razvoj pneumonije (85). Osim toga, time je otvoren put napretku u analiziranju plućnog mikrobioma (normalnog i patološkog), kako bi se identificirale potencijalno patogene i nepatogene bakterije u plućima. To bi omogućilo kliničarima da uoče one bolesnike kod kojih bi se mogla razviti pneumonija i kojima je potrebno uključiti antibiotsku terapiju (84).

### **1.3.9. Mikrobiološki izolati**

Na morbiditet, osim osnovne bolesti, nedonošenosti i vremena nastanka VAP-a, utječe i uzročni mikroorganizam (86-88). Vrsta patogena i obrazac antimikrobne rezistencije ovise o lokalnoj prevalenciji i obrascima osjetljivosti. Dišni putovi mogu biti kolonizirani patogenima iz ždrijela, crijevnim patogenima ili bolničkom florom. Sustavni pregledni članak o VAP-u kod djece, koji uključuje članke u razdoblju od 1947. do 2010., pokazao je da je *Pseudomonas aeruginosa* na prvom, a *Staphylococcus aureus* na drugom mjestu predominantnih mikrobioloških uzročnika VAP-a u djece (88). *P. aeruginosa* je češći u JILD-u, dok je *S. Aureus* češći u neonatalnim JIL-ovima (50). Incidencija polimikrobnih infekcija je visoka i iznosi 38% za VAP u pedijatrijskim i 58% u neonatalnim intenzivnim jedinicama (86,88). Ostali Gram negativni organizmi kao što su *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* i *Acinetobacter spp.* su slijedeći po učestalosti kao uzročnici VAP-a kod djece (50).

*Streptococcus pneumoniae* i *Candida albicans* pojedinačno kao izolati čine udio od 3 do 12% VAP-a (88). Gljivične infekcije su vrlo rijetke, no mogu se pojaviti kod imunokompromitirane djece, posebice ako su liječena antibioticima širokog spektra često ili dulje od tri dana (35). Epidemiologija infekcije *Candida spp.* u posljednja dva desetljeća se promijenila. Danas su u porastu druge vrste kandidate osim *C. albicans* (89). U jednom radu, incidencija infekcije kandidom u JILD-u kod 64 bolesnika bila je slijedeća: *C. tropicalis* 48,4%, *C. albicans* 29,7%, *C. guilliermondii* 14,1%, *C. krusei* 6,3% i *C. glabrata* 1,6% (90). Bolesnici s leukemijom, limfomom, sindromom stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS*) i bolesnici poslije transplantacije mogu razviti VAP uzrokovanu virusima ili *Pneumocystis jirovecii* (50). Nadalje, rane VAP su češće uzrokovane osjetljivim mikroorganizmima kao što su *Haemophilus* i *Streptococcus*, dok su kasne VAP obično uzrokovane multiplo-rezistentnim mikroorganizmima kao što je *P. aeruginosa* (51). Što se tiče etiologije VAT-a, Gram negativni patogeni su se do sada pokazali najčešći u mnogim studijama te čine preko 60% izolata. U retrospektivnoj opservacijskoj studiji iz 2017. pokazalo se da čine čak 88,2% izolata VAT-a (91). U proteklih pet godina incidencija VAT-a uzrokovanog multiplo-rezistentnim mikroorganizmima poput karbapenem-rezistentnih Gram negativnih bacila (npr. *P. aeruginosa*, *A. Baumannii* i *K. pneumoniae*) te meticilin-rezistentnog *S. aureus* je u porastu (92).

### **1.3.10. Važnost antimikrobnog liječenja i poznavanja bolničke flore**

Pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom odgovorne su za otprilike polovinu propisanih antibiotika u jedinicama intenzivnog liječenja (93). Terapija VAP-a počiva na visokoj kliničkoj sumnji, ranoj dijagnozi i promptnom početku antibiotske terapije, kasnije usklađene s antibiogramom (53). Empirijska terapija VAP-a uključuje pravodobnu primjenu antibiotika koji liječe infekcije uzrokovane s *P. aeruginosa*, *S. aureus* i Gram negativnim bacilima (54). Najbolji pristup liječenju rezistentnih Gram negativnih organizama mogli bi biti antipseudomonasni  $\beta$ -laktami ili karbapenemi u kombinaciji s aminoglikozidima (94). Kada pristignu rezultati antibiograma, potrebno je ukinuti antibiotike širokog spektra, ako nisu nužni, i usmjeriti terapiju na dokazanog uzročnika (48). Terapija se može prekinuti kada nastupi poboljšanje kliničkih i biokemijskih pokazatelja (81).

Promjena antibiotske terapije (npr. s  $\beta$ -laktama/ $\beta$ -laktamaze na karbapenem) ili započinjanje antifungalne terapije potrebno je kada nastupi pogoršanje u prethodno dokazano mikrobiološki pozitivnog bolesnika koji je već na antimikrobnoj terapiji. Potrebno je razmišljati i o izvoru infekcije u smislu mogućeg apscesa te u tom slučaju osigurati propisno doziranje antibiotika. Ukoliko su tražene mikrobiološke kulture negativne nakon 48-72 sata terapije, kliničar se nalazi pred važnom odlukom. Ovisno o kliničkom stanju bolesnika, to jest u slučaju poboljšanja, treba smanjiti opseg terapije ili ju potpuno ukinuti s daljnjim nadzorom bolesnika te ponovnim uzimanjem kultura i započinjanjem terapije u slučaju kliničkog pogoršanja (58).

Empirijska antivirusna ili antifungalna terapija za većinu bolesnika u JILD-u vjerojatno neće biti potrebna. Ipak, bolesnici nedavno izloženi antibakterijskim lijekovima, centralnim venskim kateterima te imunokompromitirani mogu imati povišeni rizik za gljivične infekcije, osobito novorođenčad (95,96). Empirijska antivirusna terapija treba se razmotriti u liječenju kritičnih bolesnika sa sumnjom na gripu (97,98). Treba se razmotriti i u slučaju encefalitisa i transplantacije solidnog organa ili hematopoetskih matičnih stanica te kritično bolesne novorođenčadi sa sumnjom na infekciju *Herpes simplex* virusom (HSV). Kod teško bolesne djece s bronhiolitisom uzrokovanim respiratornim sincicijskim virusom (RSV), koinfekcija bakterijskim patogenom može se javiti u 40-50% slučajeva. Stoga, uzimanje kultura, uključujući i one donjeg respiratornog sustava, opravdano je za svu djecu s ETT-om i mehaničkom ventilacijom zbog bronhiolitisa, kao i primjena antibiotika unutar 48-72 sata, a do dolaska mikrobioloških rezultata.

Odluke o antibiotskom liječenju često su složenije u JIL-u nego u ostalim odjelima bolnice. U JIL-u je veći broj neuobičajenih infekcija, a potrebno je misliti i na zatajenje više organa i ekstrakorporalne uređaje i drenažu. Također, tu je i visoki rizik lošeg ishoda, ukoliko nije odabrana ispravna terapija (99). Odgađanje terapije ili terapija neprilagođena lokalnoj prevalenciji patogena dokazano rezultira povećanom stopom smrtnosti (100). Prekomjerno korištenje antibiotika može rezultirati superinfekcijom rezistentnim patogenima i gljivama. Ono uzrokuje porast mikrobne rezistencije na razini čitave zajednice (101,102). Meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA) stečen u zajednici, kao i *P. aeruginosa* pozitivan na prošireni spektar  $\beta$ -laktamaza (ESBL+), rezultat su toga.

Stoga, terapija antibioticima predstavlja izazov za kliničare. Razumijevanje lokalne prevalencije mikroorganizama i koji su antibiotici najučinkovitiji u borbi protiv njih usmjerava odluku o odabiru lijeka, čak i kada se već pristupilo procjeni bolesnikovog stanja i rizika ugroze od pojedinog mikroorganizma. Znanje o mikrobiološkoj flori pojedine jedinice intenzivnog liječenja može biti iznimno korisno u razvoju vlastite strategije antibiotske terapije (99). Nadalje, kombinirano liječenje pokazalo se kao prihvatljiva strategija u sprječavanju razvoja rezistencije. Postoje smjernice kombinirane empirijske terapije za liječenje VAP-a (103). Ne smije se zaboraviti da antimikrobno liječenje ima svoje nuspojave, od osipa do anafilaktičkog šoka i oštećenja pojedinih organa (jetre ili bubrega). Također, česte su interakcije s drugim lijekovima (99).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja jest pokazati koji su najčešći mikrobiološki izolati endotrahealnih aspirata (EA) i bronhoalveolarnih lavata (BAL) u djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti KBC-a Split, od 31. listopada 2015. do 31. siječnja 2020. Također, pokazat ćemo koje su karakteristike ove ciljane populacije (spol, dob, tjelesna masa i dužina/visina, dijagnoze, dani boravka u JILD-u, dani provedeni na strojnoj ventilaciji te ishod liječenja). Izdvojit ćemo i najčešće antibiotike i antifungike primijenjene u liječenju.

Zaključit ćemo o mogućim korelacijama u pojavnosti pojedinih uzročnika u mikrobiološkim izolatima između bolesnika koji su proveli manje od 30 dana na mehaničkoj ventilaciji i onih koji su proveli više od 30 dana, između bolesnika s dijagnozom obostrane ili jednostrane pneumonije te postoji li pozitivna ili negativna korelacija u pojavnosti pojedinih vrsta izolata između bolesnika sa ili bez dijagnoze pneumonije.

Ovo istraživanje moglo bi biti putokaz za formiranje vlastite strategije antimikrobne terapije teških respiratornih infekcija u JILD-u KBC-a Split, temeljene na učestalosti pojavljivanja pojedinih mikrobioloških izolata.

## 2.2. Hipoteze

1. Gram negativne bakterije imaju veću prevalenciju u mikrobiološkim izolatima EA-a i BAL-a od Gram pozitivnih bakterija i gljiva.
2. Zastupljenost pojedinih uzročnika u mikrobiološkim izolatima mehanički ventiliranih bolesnika u JILD-u mogla bi se razlikovati između skupina akutnih i kroničnih bolesnika, dok bi učestalost izolata kod bolesnika s obostranom i jednostranom pneumonijom te bolesnika sa i bez dijagnoze pneumonije mogla biti slična.



### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Vrsta i organizacija istraživanja**

Provedeno je retrospektivno istraživanje. Istraživanje je opazajno i presječno te mjeri prevalenciju prikupljenih karakteristika ciljane populacije i donosi preliminarne zaključke o mogućim vezama između dobivenih podataka. Prema svrsi je to primijenjeno (aplikativno) istraživanje s mogućnošću implementacije novih smjernica na temelju dobivenih rezultata. Prikupljeni su podatci pohranjeni u arhivi Zavoda za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti KBC-a Split, u vremenskom periodu od 31. listopada 2015. do 31. siječnja 2020.

### **3.2. Ispitanici**

U ovo istraživanje uključena su 84 ispitanika. To su djeca liječena u JILD-u KBC-a Split u periodu od 31. listopada 2015. do 31. siječnja 2020. Osnovni kriterij uključenja u istraživanje bila je pozitivna kultura aspirata traheje i/ili bronhoalveolarnog lavata. Bolesnici čiji nalaz uzorkovanja nije pristigao u JILD, bilo zbog premještaja ili neke druge okolnosti, isključeni su iz studije. Identifikacija ispitanika provedena je na način da su upotrijebljeni njihovi inicijali i matični broj. Zabilježeni su podatci o njihovom spolu, dobi u mjesecima, tjelesnoj masi u kilogramima i dužini/visini u centimetrima, pet vodećih dijagnoza, broj dana boravka u JILD-u, broj dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji, vrsta antimikrobne terapije i ishod liječenja. Glavne prikupljene podatke istraživanja čine zabilježeni mikrobiološki izolati i konačan zbroj svih njihovih ponavljanja.

Prilikom prikupljanja podataka naznačeno je nekoliko podjela bolesnika. Prva podjela je na skupine bolesnika koji su proveli manje od 30 dana na mehaničkoj ventilaciji (akutni bolesnici) i one koji su proveli više od 30 dana (kronični bolesnici). Druga je podjela na skupinu bolesnika koji su imali dijagnozu obostrane pneumonije i onih koji su imali dijagnozu jednostrane pneumonije. Treću podjelu čine bolesnici koji su bolovali od pneumonije (bilo obostrane, bilo jednostrane) i bolesnici koji nisu bolovali od pneumonije.

### 3.3. Primarne mjere ishoda

Ispitati koji su najčešći mikrobiološki izolati EA-a i BAL-a u djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti KBC-a Split.

### 3.4. Sekundarne mjere ishoda

Usporediti pojavnost pojedinih uzročnika u mikrobiološkim izolatima između: bolesnika koji su proveli manje od 30 dana na mehaničkoj ventilaciji i onih koji su proveli više od 30 dana, bolesnika s dijagnozom obostrane ili jednostrane pneumonije te bolesnika sa ili bez dijagnoze pneumonije.

### 3.5. Statistička analiza prikupljenih podataka

U statističkoj analizi prikupljenih podataka korišten je *Microsoft Excel 2013* (verzija 15.0), dio operacijskog sustava *Microsoft Windows 8 Enterprise* (6.2.9200 Međuverzija 9200; 2012.; Redmond, Washington; SAD), kao i program *IBM SPSS Statistics 26* (26.0; 2019.; Armonk, New York; SAD). Podatci su zabilježeni brojkom ponavljanja određenog mjenog podatka i njegovim postotnim udjelom. Brojčani podaci poput dobi, tjelesne mase i dužine/visine te dana boravka i dana provedenih na strojnoj ventilaciji zabilježeni su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Za procjenu korelacije pojavnosti pojedinih vrsta izolata između skupina akutnih i kroničnih bolesnika, bolesnika s obostranom ili jednostranom pneumonijom te bolesnika sa ili bez dijagnoze pneumonije korišten je bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije. Dobiveni rezultat je Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$  ( $\rho$ ). Statistička značajnost testa određena je  $P$  vrijednosti manjom od 0,05.

### **3.6. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964.-2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-11.

### **3.7. Opis istraživanja**

Ispitanike smo kategorizirali s obzirom na:

- demografske podatke
- tjelesnu masu i tjelesnu dužinu/visinu
- dane boravka u jedinici intenzivnog liječenja
- dane provedene na mehaničkoj ventilaciji
- pet glavnih dijagnoza
- trajanje mehaničke ventilacije manje ili više od 30 dana
- dijagnozu obostrane, jednostrane pneumonije ili bez pneumonije
- pozitivan uzorak EA-a, BAL-a ili oboje
- zabilježene mikrobiološke uzročnike i ponavljanja istih
- postojanje antimikrobne terapije
- antibiotike i antifungike korištene u terapiji
- ishod liječenja

## **4. REZULTATI**

## Karakteristike ispitanika

U ovo istraživanje uključena su 84 ispitanika, 49 (58,3%) muškog spola i 35 (41,7%) ženskog spola. Prosječna dob iznosi  $75,54 \pm 70,71$  mjeseci, u rasponu od šest sati do 17 godina i pet mjeseci. Zabilježena tjelesna masa (N=79) prosječno iznosi  $22,18 \pm 22,29$  kg. Srednja vrijednost dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji iznosi  $53,46 \pm 151,26$ , s medijanom od 11,5 dana, a maksimumom od 1095 dana. Ishod liječenja bio je u velikom postotku pozitivan (N=71; 86,6%) (Tablica 1). Većina ispitanika bila je mlađa od jednog mjeseca (N=20; 23,81%) (Tablica 2). U tablici 3 prikazana je raspodjela prijema i otpusta ispitanika po godinama.

**Tablica 1.** Karakteristike ispitanika

Varijabla	N (%)	SV $\pm$ SD <sup>a</sup>	Medijan	Minimum	Maksimum
M spol	49 (58,30)	-	-	-	-
Ž spol	35 (41,70)	-	-	-	-
dob (mj.)	84	$75,54 \pm 70,71$	59,25	0,0083 <sup>e</sup>	209 <sup>f</sup>
TM <sup>b</sup> (kg)	79	$22,18 \pm 22,29$	17	0,650	100
TD/TV <sup>c</sup> (cm)	48	$92,85 \pm 48,47$	99,5	31	186
dani MV <sup>d</sup>	84	$53,46 \pm 151,26$	11,50	0	1095
dani boravka	83	$79,72 \pm 177,1$	22	1	1095
pozitivan ishod	71 (86,60)	-	-	-	-
negativan ishod	11 (13,40)	-	-	-	-

Podatci su prikazani kao broj (%) ili kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija; navedeni su medijan, minimum i maksimum vrijednosti određenih podataka.

<sup>a</sup> Srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija;

<sup>b</sup> Tjelesna masa; <sup>c</sup> Tjelesna dužina/visina; <sup>d</sup> Mehanička ventilacija;

<sup>e</sup> Šest sati; <sup>f</sup> 17 godina i pet mjeseci.

**Tablica 2.** Raspodjela dobi ispitanika

<b>Dob</b>	<b>N</b>	<b>Udio (%)</b>
<1 mj.	20	23,81
1-12 mj.	6	7,14
1-5 god.	17	20,24
5-10 god.	14	16,67
10-15 god.	17	20,24
15-18 god.	10	11,90

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

**Tablica 3.** Raspodjela prijema i otpusta ispitanika po godinama

<b>Varijabla</b>	<b>Godina prijema (N=84)</b>	<b>Godina otpusta (N=83)</b>
2015.	3 (3,57)	0 (0,00)
2016.	24 (28,57)	21 (25,3)
2017.	15 (17,86)	16 (19,28)
2018.	19 (22,62)	24 (28,92)
2019.	23 (27,38)	20 (24,10)
2020.	0 (0,00)	2 (2,41)

Podatci su prikazani kao broj (%).

## Prevalencije dijagnoza ispitanika

Najzastupljenija dijagnoza jest kronična respiracijska insuficijencija (N=33; 9,02%). Slično je zastupljena i bronhopneumonija (N=28; 7,65%). Slijede ih ovisnost o strojnom prodisavanju (N=18; 4,92%), nedonošče (N=15; 4,10%) i sepsa (N=15; 4,10%). Od ukupnog broja različitih dijagnoza (N=118), 59 (50,00%) njih je zabilježeno samo jedanput (Tablica 4), s udjelom od 16,12%.

**Tablica 4.** Poredak prevalencija dijagnoza ispitanika

<b>Redni broj</b>	<b>Dijagnoza (N=118)</b>	<b>N (%)</b>
1.	kronična respiracijska insuficijencija	33 (9,02)
2.	bronhopneumonija	28 (7,65)
3.	ovisnost o strojnom prodisavanju	18 (4,92)
4.	nedonošče	15 (4,10)
5.	sepsa	15 (4,10)
6.	respiracijski distres sindrom	11 (3,01)
7.	epilepsija	11 (3,01)
8.	spinalna mišićna atrofija tip 1	11 (3,01)
9.	teško psihomotorno zaostajanje	9 (2,46)
10.	pneumotoraks	7 (1,91)
11.	fraktura lubanje	6 (1,64)
12.	periventrikularna leukomalacija	6 (1,64)
13.	stanje po traheostomi	6 (1,64)
14.	infekcija mokraćnog sustava	6 (1,64)
15.	kardiopulmonalni zastoj	6 (1,64)
16.	mitohondrijska bolest	5 (1,37)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).



**Tablica 4.** Poredak prevalencija dijagnoza ispitanika (nastavak)

<b>Redni broj</b>	<b>Dijagnoza (N=118)</b>	<b>N (%)</b>
17.	hipoksično-ishemična encefalopatija	5 (1,37)
18.	hidrocefalus	5 (1,37)
19.	perzistentno vegetativno stanje svijesti	4 (1,09)
20.	akutna respiracijska insuficijencija	4 (1,09)
21.	cerebralna paraliza	4 (1,09)
22.	enterokolitis	4 (1,09)
23.	neuralna ceroidna lipofuscinoza	4 (1,09)
24.	intracerebralno, intraventrikularno krvarenje, netraumatsko	3 (0,82)
25.	difuzna povreda mozga	3 (0,82)
26.	bronhopulmonalna displazija	3 (0,82)
27.	kongenitalna dijafragmalna hernija	3 (0,82)
28.	plućna atelektaza	3 (0,82)
29.	sindrom West	3 (0,82)
30.	nespecificirana akutna infekcija gornjeg dišnog sustava	3 (0,82)
31.	edem mozga	3 (0,82)
32.	koma	3 (0,82)
33.	subarahnoidalno krvarenje	3 (0,82)
34.	epileptička encefalopatija	3 (0,82)
35.	prirođene malformacije mozga	3 (0,82)
36.	subduralni hematom	2 (0,55)
37.	cerebralna smrt	2 (0,55)
38.	recidiv infekcije mokraćnog sustava	2 (0,55)

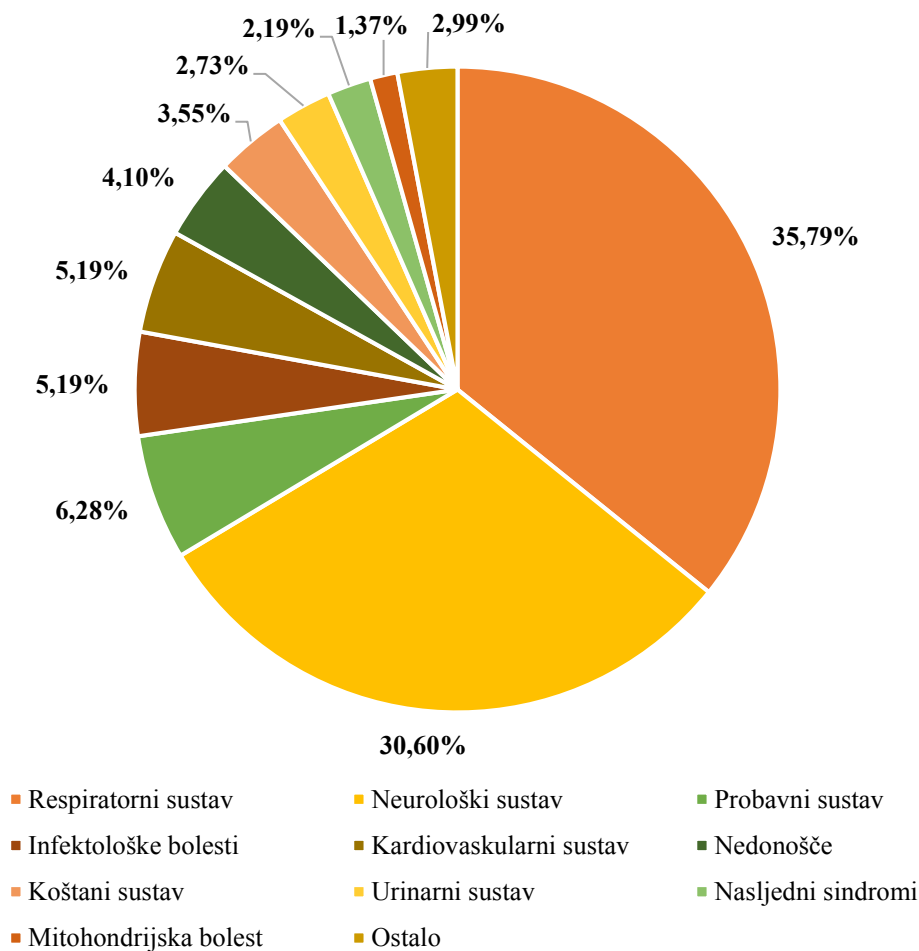
Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 4.** Poredak prevalencija dijagnoza ispitanika (nastavak)

<b>Redni broj</b>	<b>Dijagnoza (N=118)</b>	<b>N (%)</b>
39.	recidiv infekcije dišnog sustava	2 (0,55)
40.	hiperbilirubinemija	2 (0,55)
41.	sindrom Edwards	2 (0,55)
42.	stanje nakon oživljavanja	2 (0,55)
43.	septički šok	2 (0,55)
44.	otvoren foramen ovale	2 (0,55)
45.	traumatski intracerebralni hematom	2 (0,55)
46.	kontuzija glave i lica	2 (0,55)
47.	teška proteinsko energetska pothranjenost	2 (0,55)
48.	kontuzija pluća	2 (0,55)
49.	ventrikulitis	2 (0,55)
50.	ventrikularni septalni defekt	2 (0,55)
51.	atrijski septalni defekt	2 (0,55)
52.	perinatalna infekcija	2 (0,55)
53.	hemiplegija	2 (0,55)
54.	fraktura bedrene kosti	2 (0,55)
55.	gastroenteritis	2 (0,55)
56.	kontuzija mozga	2 (0,55)
57.	porođajna asfiksija/perinatalna hipoksija	2 (0,55)
58.	akutni abdomen	2 (0,55)
59.	nekrotizirajući enterokolitis	2 (0,55)
	Ostalo	59 (16,12)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

Slijedi prikaz raspodjele bolesti prema organskim sustavima. Najučestalije su bolesti respiratornog sustava (35,79%) i neurološke bolesti (30,60%) (Slika 2).



**Slika 2.** Postotni udjeli bolesti pojedinih organskih sustava

### Prevalencije sveukupnih mikrobioloških izolata

*Pseudomonas aeruginosa* je uvjerljivo najčešće zabilježen mikrobiološki izolat (N=142; 31,98%). Slijede meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA; N=46; 10,36%) i *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (N=30; 6,76%). Najzastupljenija gljiva jest *Candida albicans* (N=20; 4,50%). Devet (21,95%) vrsta uzročnika je rezistentno na određenu skupinu antibiotika, s udjelom u ukupnom broju svih zabilježenih izolata od 13,74% (Tablica 5).

**Tablica 5.** Poredak prevalencija sveukupnih mikrobioloških izolata

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	142 (31,98)
2.	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	46 (10,36)
3.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	30 (6,76)
4.	<i>Proteus mirabilis</i>	28 (6,31)
5.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	26 (5,86)
6.	<i>Serratia marcescens</i>	25 (5,63)
7.	<i>Candida albicans</i>	20 (4,50)
8.	<i>Escherichia coli</i> ESBL+	18 (4,05)
9.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	14 (3,15)
10.	<i>Escherichia coli</i>	14 (3,15)
11.	<i>Enterobacter cloacae</i>	13 (2,93)
12.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (1,58)
13.	<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (1,35)
14.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (1,35)
15.	<i>Acinetobacter species</i>	6 (1,35)
16.	<i>Serratia marcescens</i> ESBL+	5 (1,13)
17.	<i>Enterobacter species</i>	3 (0,68)
18.	<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (0,68)
19.	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3 (0,68)
20.	nefermentativni G- bacili	3 (0,68)
21.	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	2 (0,45)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 5.** Poredak prevalencija sveukupnih mikrobioloških izolata (nastavak)

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
22.	<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL+	2 (0,45)
23.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	2 (0,45)
24.	<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (0,45)
25.	<i>Geotrichum capitatum</i>	2 (0,45)
26.	<i>Enterobacter asburiae</i>	1 (0,23)
27.	<i>Candida lusitaniae</i>	1 (0,23)
28.	<i>Rothia mucilaginosa</i>	1 (0,23)
29.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1 (0,23)
30.	<i>Streptococcus species</i>	1 (0,23)
31.	<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,23)
32.	<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL+)	1 (0,23)
33.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0,23)
34.	meticilin rezistentni <i>Acinetobacter baumannii</i> (MRAB)	1 (0,23)
35.	karbapenem rezistentna <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KRE+)	1 (0,23)
36.	<i>Staphylococcus species</i>	1 (0,23)
37.	<i>viridans streptococci</i>	1 (0,23)
38.	<i>Bordetella pertussis</i>	1 (0,23)
39.	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 (0,23)
40.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus species</i>	1 (0,23)
41.	G- kokobacili	1 (0,23)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

Uzorci su najčešće prikupljeni endotrahealnim aspiratom (N=83; 98,81%), a u osam slučajeva (9,52%) izolat je bio uzet na oba načina (EA i BAL). Preklapali su se u 68,97% slučajeva te su tada zabilježeni kao jednostruko ponavljanje izolata (Tablica 6). Gram negativne bakterije su najčešći pronađeni uzročnici (N=354; 84,09%), a najmanje zastupljeni uzročnici su gljive (N=23; 5,18%) (Tablica 7).

**Tablica 6.** Način prikupljanja mikrobioloških izolata

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Udio (%)</b>
pozitivan EA <sup>a</sup>	83	98,81
pozitivan BAL <sup>b</sup>	9	10,71
oboje pozitivno	8	9,52

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

<sup>a</sup> Endotrahealni aspirat

<sup>b</sup> Bronhoalveolarni lavat

**Tablica 7.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika

<b>Varijabla</b>	<b>N</b>	<b>Udio (%)</b>
Bakterije	421	94,82
G-	354	84,09
G+	67	15,91
Gljive	23	5,18

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Raspodjela vrsta mikrobioloških izolata kod ispitanika

Ispitanici su najčešće imali Gram negativne mikrobiološke izolate (N=38; 45,24%), a potom i Gram negativne i Gram pozitivne (N=17; 20,24%). Izolirane gljive pojavile su se kod osam (9,52%), a Gram negativni, Gram pozitivni i gljivični izolati kod dva (2,38%) bolesnika. Od ukupno 84 ispitanika, 49 (58,33%) njih imalo je polimikrobni uzorak (Tablica 8).

**Tablica 8.** Raspodjela vrsta izolata kod ispitanika

Vrsta izolata	N	Udio (%)
G-	38	45,24
G- i G+	17	20,24
G+	13	15,48
Gljivični	8	9,52
G+ i gljivični	5	5,95
G-, G+ i gljivični	2	2,38
G- i gljivični	1	1,19
Monomikrobni	35	41,67
Polimikrobni	49	58,33
Ukupno bolesnika	84	100,00

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Podjele ispitanika i mikrobioloških izolata

Ispitanici i pripadajući mikrobiološki izolati podijeljeni su na tri načina. Prva podjela je na akutne bolesnike (N=53; 63,10%) i njihove izolate (N=114; 25,68%) i kronične bolesnike (N=31; 36,90%) i njihove izolate (N=330; 74,32%). Druga podjela je na bolesnike i izolate s obostranom ili jednostranom pneumonijom, a treća je podjela na bolesnike i izolate sa ili bez dijagnoze pneumonije (Tablica 9).

**Tablica 9.** Podjele ispitanika i mikrobioloških izolata

Varijabla	Izolati (N=444)	Bolesnici (N=84)
Akutni bolesnici	114 (25,68)	53 (63,10)
Kronični bolesnici	330 (74,32)	31 (36,90)
Obostrana pneumonija	169 (38,06)	18 (56,25)
Jednostrana pneumonija	63 (14,19)	14 (43,75)
Pneumonija (ukupno)	232 (52,25)	32 (38,10)
Bez pneumonije	212 (47,75)	52 (61,90)

Podatci su prikazani kao broj (%).

## Prevalencije mikrobioloških izolata u akutnih bolesnika

Najčešći mikrobiološki izolat u skupini akutnih bolesnika je *Pseudomonas aeruginosa* (N=26; 22,81%). Slijedeći su meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA; N=18; 15,79%) i *Candida albicans* (N=15; 13,16%). Gram negativne bakterije su najčešće pronađeni uzročnici (N=66; 68,75%), dok su gljive najrjeđa skupina uzročnika (N=18; 15,79%) (Tablica 10 i 11).



**Tablica 10.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata u akutnih bolesnika

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (22,81)
2.	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	18 (15,79)
3.	<i>Candida albicans</i>	15 (13,16)
4.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (5,26)
5.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (4,39)
6.	<i>Escherichia coli</i>	5 (4,39)
7.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	4 (3,51)
8.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (3,51)
9.	<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (2,63)
10.	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3 (2,63)
11.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1,75)
12.	<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (1,75)
13.	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1,75)
14.	<i>Serratia marcescens</i> ESBL+	2 (1,75)
15.	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	2 (1,75)
16.	<i>Geotrichum capitatum</i>	2 (1,75)
17.	<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,88)
18.	<i>Candida lusitaniae</i>	1 (0,88)
19.	<i>Rothia mucilaginosa</i>	1 (0,88)
20.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1 (0,88)
21.	<i>Streptococcus species</i>	1 (0,88)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 10.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata u akutnih bolesnika (nastavak)

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
22.	<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL+	1 (0,88)
23.	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,88)
24.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0,88)
25.	<i>Staphylococcus species</i>	1 (0,88)
26.	<i>Bordetella pertussis</i>	1 (0,88)
27.	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 (0,88)
28.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus species</i>	1 (0,88)
29.	G- kokobacili	1 (0,88)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 11.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika – akutni bolesnici

Varijabla	N	Udio (%)
Bakterije	96	84,21
G-	66	68,75
G+	30	31,25
Gljive	18	15,79

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Raspodjela vrsta mikrobioloških izolata u akutnih bolesnika

Akutni bolesnici najčešće su imali Gram negativne izolate (N=20; 37,74%), a potom Gram pozitivne (N=12; 22,64%). Kod njih je bio zastupljeniji monomikrobni uzorak (N=30; 56,60%) (Tablica 12).

**Tablica 12.** Raspodjela vrsta izolata u akutnih bolesnika

Vrsta izolata	N	Udio (%)
G-	20	37,74
G- i G+	7	13,21
G+	12	22,64
Gljivični	8	15,09
G+ i gljivični	3	5,66
G+, G- i gljivični	2	3,77
G- i gljivični	1	1,89
Monomikrobni	30	56,60
Polimikrobni	23	43,40
Ukupno bolesnika	53	100,00

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Prevalencije mikrobioloških izolata u kroničnih bolesnika

Najzastupljeniji mikrobiološki izolat u kroničnih bolesnika jest *Pseudomonas aeruginosa* (N=116; 35,15%), a slijede ga meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA; N=28; 8,48%) i *Proteus mirabilis* (N=28; 8,48%). Slično kao i kod akutnih bolesnika, najčešće izolirani mikrobiološki uzročnici bile su Gram negativne bakterije (N=288; 88,62%), dok su gljive najrjeđe izolirana skupina uzročnika (N=5; 1,52%) (Tablica 13 i 14).

**Tablica 13.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata u kroničnih bolesnika

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	116 (35,15)
2.	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	28 (8,48)
3.	<i>Proteus mirabilis</i>	28 (8,48)
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	26 (7,88)
5.	<i>Serratia marcescens</i>	24 (7,27)
6.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	20 (6,06)
7.	<i>Escherichia coli</i> ESBL+	18 (5,45)
8.	<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (3,33)
9.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9 (2,73)
10.	<i>Escherichia coli</i>	9 (2,73)
11.	<i>Acinetobacter species</i>	6 (1,82)
12.	<i>Candida albicans</i>	5 (1,52)
13.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (1,52)
14.	<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (1,21)
15.	<i>Enterobacter species</i>	3 (0,91)
16.	<i>Serratia marcescens</i> ESBL+	3 (0,91)
17.	nefermentativni G- bacili	3 (0,91)
18.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0,61)
19.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	2 (0,61)
20.	<i>Enterobacter asburiae</i>	1 (0,30)
21.	<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL+	1 (0,30)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 13.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata u kroničnih bolesnika (nastavak)

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
22.	<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,30)
23.	<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL+)	1 (0,30)
24.	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,30)
25.	meticilin rezistentni <i>Acinetobacter baumannii</i> (MRAB)	1 (0,30)
26.	karbapenem rezistentna <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KRE+)	1 (0,30)
27.	<i>viridans streptococci</i>	1 (0,30)
28.	<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0,00)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 14.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika – kronični bolesnici

Varijabla	N	Udio (%)
Bakterije	325	98,48
G-	288	88,62
G+	37	11,38
Gljive	5	1,52

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

### Raspodjela vrsta mikrobioloških izolata u kroničnih bolesnika

Kod kroničnih bolesnika najzastupljeniji su Gram negativni izolati (N=18; 58,06%), samo je jedan Gram pozitivni izolat (3,23%), a nije zabilježen niti jedan gljivični izolat. Prevladavaju polimikrobni uzorci (N=26; 83,87%) (Tablica 15).

**Tablica 15.** Raspodjela vrsta izolata u kroničnih bolesnika

Vrsta izolata	N	Udio (%)
G-	18	58,06
G- i G+	10	32,26
G+	1	3,23
Gljivični	0	0,00
G+ i gljivični	2	6,45
G+, G- i gljivični	0	0,00
G- i gljivični	0	0,00
Monomikrobni	5	16,13
Polimikrobni	26	83,87
Ukupno bolesnika	31	100,00

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

### **Povezanost mikrobioloških izolata između akutnih i kroničnih bolesnika**

Za procjenu povezanosti pojavnosti pojedinih vrsta mikrobioloških izolata (N=41) između skupine akutnih i kroničnih bolesnika korišten je bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije. Proces imenovanja snage korelacije proizlazi iz Tablice 1 istraživanja *User's guide to correlation coefficients* (104). Prema tome, dobiven je rezultat relativno slabe (104), pozitivne korelacije među uzorcima – Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$  = 0,218. Korelacija nije statistički značajna ( $P > 0,1$ ). Premda iznos  $P$  vrijednosti ne govori o snazi ovoga testa, budući da nema statističke značajnosti, nema ni značajne povezanosti, kao ni različitosti između poretka uzročnika u ove dvije skupine bolesnika.

**Tablica 16.** Korelacija mikrobioloških izolata između akutnih i kroničnih bolesnika

		<b>Akutni izolati (N=41)</b>	<b>Kronični izolati (N=41)</b>
<b>Akutni izolati</b>	$\rho^a$	1,000	0,218
	$P^*$	-	0,170
<b>Kronični izolati</b>	$\rho$	0,218	1,000
	$P$	0,170	-

Podatci su prikazani kao brojčane vrijednosti Spearmanovog koeficijenta korelacije  $\rho$  ( $\rho$ ) i  $P$  vrijednosti, zaokružene na tri decimale.

\* bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije

<sup>a</sup>Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$

### Prevalencije mikrobioloških izolata u skupini obostranih pneumonija

Najčešći mikrobiološki izolat kod bolesnika s obostranom pneumonijom jest *Pseudomonas aeruginosa* (N=50; 29,59%). Idući najčešći izolat jest *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (N=17; 10,06%) (Tablica 17).

**Tablica 17.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata obostranih pneumonija

<b>Redni broj</b>	<b>Uzročnik (N=41)</b>	<b>N (%)</b>
1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50 (29,59)
2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	17 (10,06)
3.	<i>Proteus mirabilis</i>	15 (8,88)
4.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (6,51)
5.	<i>Escherichia coli</i> ESBL+	11 (6,51)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 17.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata obostranih pneumonija (nastavak)

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
6.	<i>Serratia marcescens</i>	11 (6,51)
7.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (4,73)
8.	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	4 (2,37)
9.	<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (2,37)
10.	<i>Escherichia coli</i>	4 (2,37)
11.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (1,78)
12.	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (1,78)
13.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (1,78)
14.	<i>Acinetobacter species</i>	3 (1,78)
15.	nefermentativni G- bacili	3 (1,78)
16.	<i>Candida albicans</i>	2 (1,18)
17.	<i>Serratia marcescens</i> ESBL+	2 (1,18)
18.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	2 (1,18)
19.	karbapenem rezistentna <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KRE+)	2 (1,18)
20.	<i>Enterobacter species</i>	1 (0,59)
21.	<i>Enterobacter asburiae</i>	1 (0,59)
22.	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0,59)
23.	<i>Candida lusitaniae</i>	1 (0,59)
24.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1 (0,59)
25.	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1 (0,59)
26.	<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL+	1 (0,59)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).



**Tablica 17.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata obostranih pneumonija (nastavak)

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
27.	<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,59)
28.	<i>Proteus mirabilis</i> (ESBL+)	1 (0,59)
29.	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,59)
30.	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus species</i>	1 (0,59)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

Najzastupljenija skupina uzročnika su Gram negativne bakterije (N=152; 91,57%), dok su najmanje zastupljene gljive (N=3; 1,78%) (Tablica 18).

**Tablica 18.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika – izolati obostranih pneumonija

Varijabla	N	Udio (%)
Bakterije	166	98,22
G-	152	91,57
G+	14	8,43
Gljive	3	1,78

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Raspodjela vrsta izolata kod bolesnika s obostranom pneumonijom

Kod bolesnika s obostranom pneumonijom najzastupljeniji su Gram negativni izolati (N=10; 55,56%), dok gljivični izolat nije zabilježen niti kod jednog bolesnika. Polimikrobni uzorci češći su od monomikrobnih (N=13; 72,22%) (Tablica 19).

**Tablica 19.** Raspodjela vrsta izolata kod bolesnika s obostranom pneumonijom

Vrsta izolata	N	Udio (%)
G-	10	55,56
G- i G+	3	16,67
G+	2	11,11
Gljivični	0	0,00
G+ i gljivični	1	5,56
G+, G- i gljivični	1	5,56
G- i gljivični	1	5,56
Monomikrobni	5	27,78
Polimikrobni	13	72,22
Ukupno bolesnika	18	100,00

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Prevalencije mikrobioloških izolata u skupini jednostranih pneumonija

Najčešći izolat u skupini jednostranih pneumonija jest *Pseudomonas aeruginosa* (N=23; 36,51%). Potom su to meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA; N=9; 14,29%) i *Candida albicans* (N=8; 12,70%). Najzastupljenija skupina uzročnika su Gram negativne bakterije (N=42; 79,25%). Najmanje su zastupljene gljive (N=10; 15,87%), a slično njima su zastupljene i Gram pozitivne bakterije (N=11; 20,75%) (Tablica 20 i 21).

**Tablica 20.** Poredak prevalencija mikrobioloških izolata jednostranih pneumonija

Redni broj	Uzročnik (N=41)	N (%)
1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 (36,51)
2.	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	9 (14,29)
3.	<i>Candida albicans</i>	8 (12,70)
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	7 (11,11)
5.	<i>Escherichia coli</i> ESBL+	3 (4,76)
6.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (4,76)
7.	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (3,17)
8.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (3,17)
9.	<i>Geotrichum capitatum</i>	2 (3,17)
10.	<i>Acinetobacter species</i>	1 (1,59)
11.	<i>Bordetella pertussis</i>	1 (1,59)
12.	<i>Bordetella parapertussis</i>	1 (1,59)
13.	G- kokobacili	1 (1,59)

Podatci su poredani po učestalosti i prikazani kao broj (%).

**Tablica 21.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika – izolati jednostranih pneumonija

Varijabla	N	Udio (%)
Bakterije	53	84,13
G-	42	79,25
G+	11	20,75
Gljive	10	15,87

Podatci su prikazani kao brojeke s pridruženim postotnim udjelom.

## Raspodjela vrsta izolata kod bolesnika s jednostranom pneumonijom

Kod bolesnika s jednostranom pneumonijom najčešći izolati su Gram negativni (N=5; 35,71%), premda u nešto manjem postotku nego kod bolesnika s obostranom pneumonijom. Također, zabilježene su i izolirane gljive (N=2; 14,29%). Prevladavaju polimikrobni izolati (N=8; 57,14%) (Tablica 22).

**Tablica 22.** Raspodjela vrsta izolata kod bolesnika s jednostranom pneumonijom

Vrsta infekcije	N	Udio (%)
G-	5	35,71
G- i G+	1	7,14
G+	3	21,43
Gljivični	2	14,29
G+ i gljivični	2	14,29
G+, G- i gljivični	1	7,14
G- i gljivični	0	0,00
Monomikrobni	6	42,86
Polimikrobni	8	57,14
Ukupno bolesnika	14	100,00

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Povezanost mikrobioloških izolata obostranih i jednostranih pneumonija

Za procjenu povezanosti pojavnosti pojedinih vrsta mikrobioloških izolata (N=41) između skupine obostranih i jednostranih pneumonija korišten je bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije. Dobiven je rezultat relativno slabe (104), ali statistički značajne, pozitivne korelacije ( $\rho=0,344$ ;  $P<0,05$ ). Statistički značajna pozitivna korelacija označava da postoji određena slaba (104) povezanost u poretku zabilježenih uzoraka, koja proizlazi iz veličine koeficijenta korelacije. To znači da su, u određenoj manjoj mjeri, slični uzročnici zastupljeni u izolatima obje skupine.

**Tablica 23.** Korelacija mikrobioloških izolata obostranih i jednostranih pneumonija

		Obostrana pneumonija (N=41)	Jednostrana pneumonija (N=41)
<b>Obostrana pneumonija</b>	$\rho^a$	1,000	0,344
	$P^*$	-	0,027
<b>Jednostrana pneumonija</b>	$\rho^a$	0,344	1,000
	$P^*$	0,027	-

Podatci su prikazani kao brojčane vrijednosti Spearmanovog koeficijenta korelacije  $\rho$  ( $\rho$ ) i  $P$  vrijednosti, zaokružene na tri decimale.

\* bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije

<sup>a</sup>Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$

## Raspodjela vrsta izolata kod bolesnika s pneumonijom

Bolesnici s dijagnozom pneumonije (ukupno obostrane i jednostrane) imaju najviše Gram negativnih izolata (N=15; 46,88%). Slijede ih Gram pozitivni izolati (N=5; 15,63%). Prevladavaju polimikrobni uzorci (N=21; 65,63%) (Tablica 24).

**Tablica 24.** Raspodjela vrsta izolata kod bolesnika s pneumonijom

Vrsta izolata	N	Udio (%)
G-	15	46,88
G- i G+	4	12,50
G+	5	15,63
Gljivični	2	6,25
G+ i gljivični	3	9,38
G+, G- i gljivični	2	6,25
G- i gljivični	1	3,13
Monomikrobni	11	34,38
Polimikrobni	21	65,63
Ukupno bolesnika	32	100,00

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Usporedba mikrobioloških izolata u skupinama sa i bez dijagnoze pneumonije

Gram negativne bakterije su najčešća skupina uzročnika i kod izolata s pneumonijom (N=194; 88,58%) i kod izolata bez pridružene dijagnoze pneumonije (N=160; 75,47%). Također, gljive su u obje skupine najrjeđa vrsta izolata s 13 (5,6%) kod izolata s pneumonijom i 10 (4,72%) kod izolata bez dijagnoze pneumonije (Tablica 25 i 26).

**Tablica 25.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika – izolati pneumonija

Varijabla	N	Udio (%)
Bakterije	219	94,4
G-	194	88,58
G+	25	11,42
Gljive	13	5,6

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

**Tablica 26.** Zastupljenost mikrobioloških uzročnika – izolati bez dijagnoze pneumonije

Varijabla	N	Udio (%)
Bakterije	202	95,28
G-	160	75,47
G+	42	19,81
Gljive	10	4,72

Podatci su prikazani kao brojke s pridruženim postotnim udjelom.

## Povezanost mikrobioloških izolata u bolesnika sa i bez dijagnoze pneumonije

Za procjenu povezanosti pojavnosti pojedinih vrsta mikrobioloških izolata (N=41) između skupina bolesnika s pneumonijom i onih bez dijagnoze pneumonije korišten je bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije. Dobiven je rezultat umjerene (104) i statistički značajne pozitivne korelacije ( $\rho=0,627$ ;  $P<0,01$ ) (Tablica 27). Premda  $P$  vrijednost ne govori o snazi ovoga testa, koeficijent korelacije od 0,627 označava umjerenu (104) jakost povezanosti u poretku zabilježenih izolata između ovih skupina bolesnika, što znači da su zabilježeni uzročnici slično zastupljeni u obje skupine.

**Tablica 27.** Korelacija mikrobioloških izolata u bolesnika sa i bez dijagnoze pneumonije

		<b>Pneumonija (N=41)</b>	<b>Bez pneumonije (N=41)</b>
<b>Pneumonija</b>	$\rho^a$	1,000	0,627
	$P^*$	-	0,000
<b>Bez pneumonije</b>	$\rho^a$	0,627	1,000
	$P^*$	0,000	-

Podatci su prikazani kao brojčane vrijednosti Spearmanovog koeficijenta korelacije  $\rho$  ( $\rho$ ) i  $P$  vrijednosti, zaokružene na tri decimale.

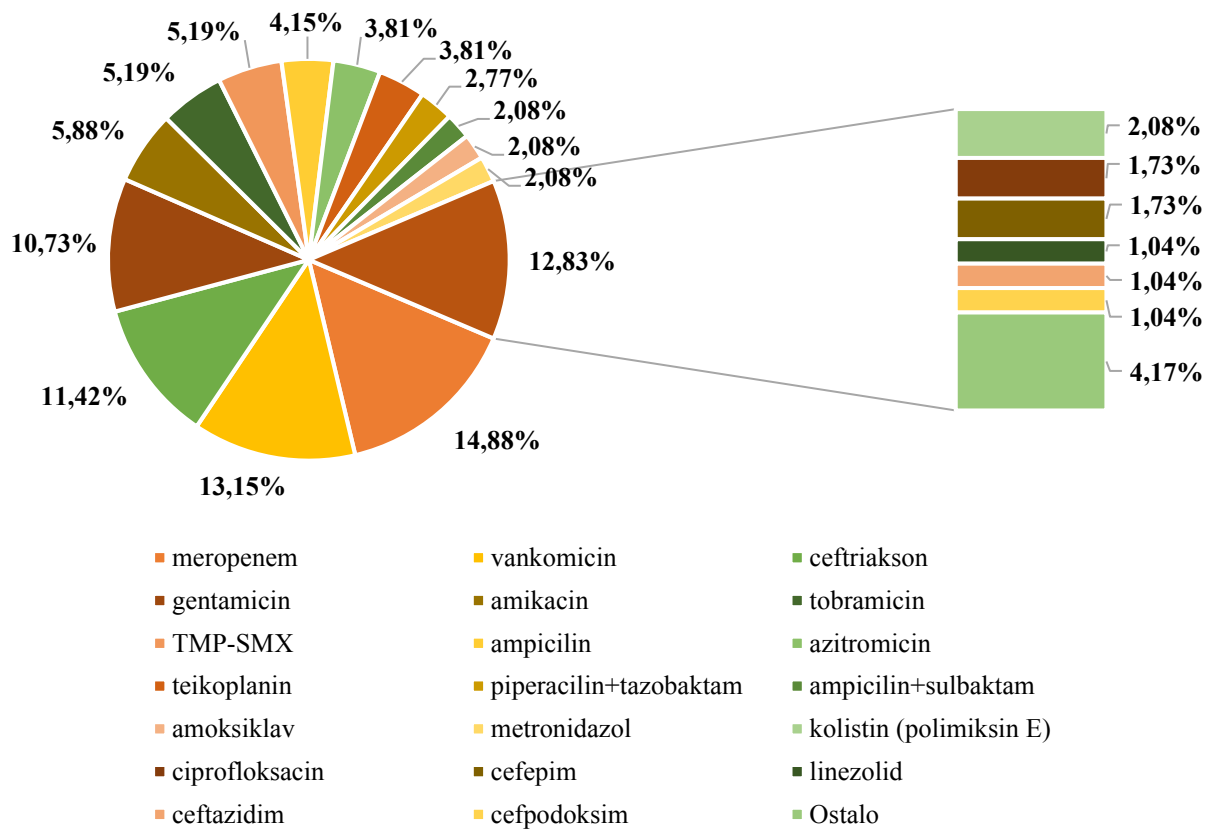
\* bivarijantni Spearmanov test monotone asocijacije

<sup>a</sup>Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$

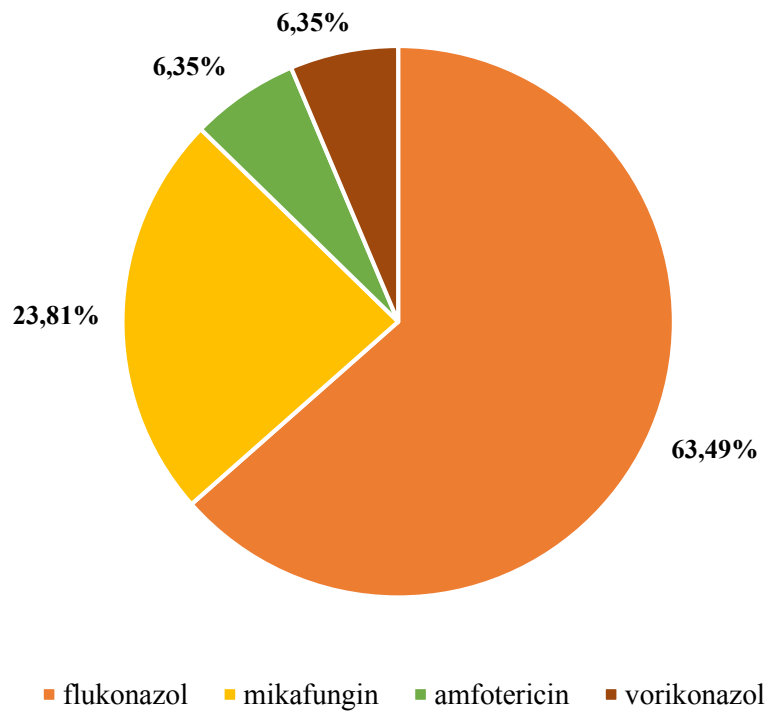


## Antimikrobna terapija

Antimikrobna terapija propisana je kod 79 ispitanika. Najčešće propisivani antibiotici su meropenem (14,88%) i vankomicin (13,15%), a slijede ih ceftriakson (11,42%) i gentamicin (10,73%) (Slika 3). Najčešće propisivani antifungik jest flukonazol (63,49%) (Slika 4).



Slika 3. Postotni udjeli antibiotske terapije



**Slika 4.** Postotni udjeli antifungalne terapije

## **5. RASPRAVA**

Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom je drugi najčešći uzrok nosokomialnih infekcija (35), a Gram negativni patogeni su se do sada pokazali najčešći u mnogim studijama te čine preko 60% izolata (91). I naše istraživanje je potvrdilo da su Gram negativne bakterije najčešća skupina uzročnika pronađena u mikrobiološkim izolatima endotrahealnih aspirata i bronhoalveolarnih lavata kod djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split. Mikrobiološki izolati akutnih i kroničnih bolesnika slabo pozitivno koreliraju u pojavnosti pojedine vrste uzročnika, ali bez statističke značajnosti ( $\rho=0,218$ ;  $P>0,1$ ). Između skupina bolesnika s dijagnozom obostrane i jednostrane pneumonije također postoji slaba pozitivna, ali statistički značajna korelacija ( $\rho=0,344$ ;  $P<0,05$ ), dok je između skupina bolesnika sa i bez dijagnoze pneumonije prisutna umjerena pozitivna, također statistički značajna korelacija ( $\rho=0,627$ ;  $P<0,01$ ). Statistički značajne pozitivne korelacije označavaju kako su učestalosti izolata obostranih i jednostranih pneumonija te bolesnika sa i bez dijagnoze pneumonije u određenoj mjeri (slabo i umjereno) slične. Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje se bavilo promatranjem korelacija izolata na ovaj način izdvojenih skupina bolesnika.

U istraživanje su uključena 84 ispitanika prosječne dobi od  $75,54\pm 70,71$  mjeseci s pozitivnim EA-om, bez obzira na kliničke, radiološke, laboratorijske ili CDC-ove PedVAE kriterije za dijagnozu respiratornih infekcija povezanih s mehaničkom ventilacijom (MV). Prosječan broj dana provedenih na MV jest  $53,46\pm 151,26$ . Ispitanici su podijeljeni na: akutne i kronične bolesnike i njihove izolate, bolesnike s obostranom i jednostranom pneumonijom i njihove izolate te bolesnike sa i bez dijagnoze pneumonije. Nisu pronađene studije s ovakvim podjelama ispitanika i njihovom usporedbom. Duljina MV u prethodnim istraživanjima promatrana je samo kao rizični čimbenik za razvoj infekcije (105), a obostrana i jednostrana pneumonija samo u smislu problematike dijagnostike pomoću BAL-a ukoliko se uzorci ne uzmu obostrano (106). Udio zabilježenih EA-a jest 98,81%, s jednim bolesnikom kojemu je uzet samo BAL.

Studija ankete pedijatrijskih intenzivista bazirana na scenarijima pokazuje da od 118 ispitanih intenzivista, 65% njih obavlja rutinsko uzorkovanje respiratornih sekreta kod bolesnika na MV te da preko polovine njih (52%) za to odabire tehniku EA-a, a dodatnih 31% bi razmatralo tehniku BAL-a jedino u slučaju zabrinutosti o točnosti rezultata EA-a (107). U JILD-u KBC-a Split rutinski se uzima EA svoj mehanički ventiliranoj djeci, a BAL tijekom bronhoskopske toalete donjih dišnih putova i kod bolesnika s težim bolestima pluća.

Podatci pokazuju da su kronična respiracijska insuficijencija (9,02%) i bronhopneumonija (7,65%) najučestalije dijagnoze među uključenim bolesnicima, a slijede ih ovisnost o strojnom prodisavanju (4,92%), nedonošće (4,10%) i sepsa (4,10%). Gledajući bolesti pojedinih organskih sustava, dišni (35,79%) i živčani (30,60%) sustav spadaju u vodeće. Dijagnoze nisu podijeljene u skupinu indikacija za prijem i indikacija za MV, što bi dalo jasniju sliku njihove prevalencije. Rezultati prevalencija najčešćih mikrobioloških izolata svih uključenih ispitanika su slijedeći: *P. aeruginosa* (31,98%), meticilin osjetljivi *S. aureus* (MSSA) (10,36%), *K. pneumoniae* ESBL+ (6,76%), *P. mirabilis* (6,31%), *A. Baumannii* (5,86%). Gram negativne bakterije čine udio od 84,09%. Zabilježen je visok udio polimikrobnih izolata (58,33%), kojih je u svakoj skupini zabilježeno preko polovine, osim kod akutnih bolesnika gdje je pronađeno 56,60% monomikrobnih izolata. Najviše je bolesnika s Gram negativnim uzročnikom u izolatu (45,24% bolesnika). Nismo naišli na studiju koja je izdvojila postotke bolesnika obzirom na skupinu mikrobiološkog uzročnika pronađenu u njihovim izolatima. To može otvoriti put zaključivanju o povezanosti pojedinih dijagnoza i mikrobioloških nalaza. Sustavni pregled koji uključuje 48 pedijatrijskih studija o VAP-u izdvojio je sličan poredak uzročnika pronađenih u izolatima EA-a i BAL-a: *P. aeruginosa*, MSSA, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *S. marcescens*. Pronašli su manju učestalost polimikrobnih izolata (38%) u JILD-ovima, a rezultate slične našoj studiji u neonatološkim JIL-ovima (58%) (88). U retrospektivnoj, deskriptivnoj studiji o VAT-u, 24% je polimikrobnih izolata (66). Visoki udjeli polimikrobnih izolata otežavaju njihovo uspješno liječenje.

Prospektivna analitička studija kvantitativnih EA-a, koji su se pokazali kao pouzdana metoda dijagnostike respiratornih infekcija povezanih s MV (81,108), zabilježila je tri grupe ispitanika koji su proveli preko 48 sati na MV: one s dokazanom VAP (zadovoljeni kriteriji Nacionalnog sustava nadzora nosokomijalnih infekcija – engl. *National Nosocomial Infections Surveillance System* – NNIS)), one sa sumnjom na VAP (samo klinički i radiološki kriteriji NNIS) te kontrolnu skupinu. Bilo je 29 ispitanika s pozitivnim mikrobiološkim izolatom, a rezultati su slijedeći: *S. aureus* 34,50%, nefermentativni Gram negativni bacili (*P. aeruginosa* i *A. baumannii*) 24,1%, *E. coli* 13,8%, *K. pneumoniae* 10,3% (108). Dakle, pronađen je nešto veći postotak izolata zlatnog stafilokoka, moguće zbog toga što u ovom istraživanju nisu precizirali njegovu antibiotsku osjetljivost. Rezistenciju na antibiotike prve linije imalo je 60% izolata (108), što je u kontrastu s JILD-om KBC-a Split, gdje je devet vrsta uzročnika rezistentno na određenu skupinu antibiotika, s udjelom u ukupnom broju svih zabilježenih izolata od 13,74%. Najčešće dijagnoze na prijemu ovih bolesnika bile su bolesti srca (51,72%), malformacije gornjeg dišnog puta (13,79%), respiratorne bolesti osim pneumonije prije provedenih 48 sati na MV (13,79%), te neurološke bolesti, odnosno hipotonije (13,79%). Glavne indikacije za MV bili su kirurški razlozi (55,17%), respiratorna insuficijencija (41,38%) i poremećaj stanja svijesti (17,24%). Izdvojena je skupina od sedam ispitanika koja nije imala značajke pneumonije (108). Njihovi rezultati usporedivi su sa skupinom bez dijagnoze pneumonije u JILD-u KBC-a Split, gdje je najučestaliji izolat *P. aeruginosa* (32,39%), a potom slijede MSSA (15,49%), *S. marcescens* (6,57%) te *A. Baumannii* (4,69%) i *P. mirabilis* (4,69%). U spomenutom istraživanju poredak uzročnika po učestalosti jest slijedeći: *S. aureus* (29%), *E. coli* (29%), *K. pneumoniae* (14%), *S. epidermidis* (14%), *E. cloacae* (14%) (108). Premda se izdvojeni rezultati razlikuju po udjelu pojedinog mikrobiološkog uzročnika, možemo zaključiti da su Gram negativne bakterije najučestalije, te da *S. aureus* često zauzima mjesto u vrhu poretka prevalencija. Dijagnoze su različito zabilježene, ali možemo tvrditi da je pojavnost respiratorne insuficijencije slična. Također, ova studija je pronašla poprilično velik postotak rezistentnih bakterija, što nije slučaj u dječjoj intenzivnoj u KBC-u Split.

Prospektivna kohortna studija 47 JILD-ova uključila je bolesnike liječene na MV sa sumnjom na VAT, VAP ili drugu vrstu infekcije donjeg dišnog puta i analizirala izolate semikvantitativnog EA-a (88%), BAL-a (11%) te nebronhoskopskog BAL-a (1%) (109). Udjeli pojedinih tehnika uzorkovanja slični su udjelima u našem istraživanju. Izolati bolesnika koji su prije uzorkovanja proveli preko 28 dana na MV nisu uključeni u spomenutu kohortnu studiju. Od 121 pozitivnog bolesnika, najučestalija izolirana bakterija bio je *P. aeruginosa*, a slijedeći su bili MSSA, *Stenotrophomonas* i *E. coli* (109). Kod 53 akutna bolesnika u JILD-u KBC-a Split, koji su proveli <30 dana na MV, poredak izolata je slijedeći: *P. aeruginosa* (22,81%), MSSA (15,79%), *C. albicans* (13,16%), *A. baumannii* (5,26%). Jedina značajnija razlika ovih poredaka je što je u dječjoj intenzivnoj KBC-a Split poprilično učestala, između ostalih, i *C. albicans*. Sveukupan negativan ishod bolesnika u JILD-u KBC-a Split je 13,40%. U prethodno spomenutoj studiji, negativan ishod imalo je 8,26% bolesnika (109), što je za određeni postotak niže, a može se dijelom pripisati tome što to istraživanje nije uključilo bolesnike na kroničnoj MV.

Većina bolesnika s pozitivnom kulturom uzorka respiratornog sekreta u dječjoj intenzivnoj u KBC-u Split liječena je antimikrobnom terapijom (94,05%), s meropenemom (14,18%) i vankomicinom (13,15%) kao najčešće upotrebljavanim antibioticima te flukonazolom (63,49%) kao najčešće upotrebljavanim antifungikom. Nismo izdvajali je li započeta terapija možda zaustavljena u trenutku dolaska mikrobiološkog nalaza, ili je svim bolesnicima nastavljena. U spomenutoj kohortnoj studiji 47 JILD-ova, 68% bolesnika s pozitivnom kulturom nastavilo se liječiti antibioticima. Pokazalo se da je pozitivna kultura izolata, to jest potvrda dijagnoze infekcije respiratornog trakta, bila glavni razlog nastavljanja antibiotske terapije, a nisu pronađene razlike u smrtnosti između skupine bolesnika sa i bez nastavljene antibiotske terapije (109). CDC ne smatra semikvantitativni EA minimalno kontaminiranim uzorkom koji bi mogao biti dijagnostički kriterij za nosokomialnu pneumoniju (110), a budući da se često zna koristiti kao dokaz infekcije, to može biti uzrok bespotrebnoj uporabi antibiotika za liječenje obične kolonizacije respiratornog trakta (107). Štoviše, većina intubirane djece u kvantitativnim kulturama ima čak preko  $10^4$  bakterija već nakon tri do četiri dana MV (111), a eliminacija kolonizacije respiratornog trakta antibioticima ne smanjuje incidenciju VAP-a polirezistentnim bakterijama (112).

Ono što je važno, uz stalan nadzor, jest pravilna empirijska terapija antibioticima u skladu s prevalencijom i osjetljivošću mikroorganizama u JILD-u (112), imajući na umu da se mikrobiološka flora s vremenom mijenja, zajedno s uporabom antibiotika (88).

Nadalje, mikrobiološki uzorak treba biti kvantitativan kako bi dobio na specifičnosti. Dva izdvojena istraživanja iznose dokaze o zadovoljavajućoj specifičnosti i prediktivnoj vrijednosti kvantitativnog EA-a čiji je kriterij pozitivnosti postavljen na koncentraciju bakterija na agaru od  $10^6$  CFU/mL (81,108). To bi mogla biti važna smjernica u budućoj dijagnostici i terapiji respiratornih infekcija povezanih s MV. Studije odraslih bolesnika pokazale su kako antibiotska terapija VAT-a rezultira s kraćim trajanjem MV, manjom incidencijom VAP-a i manjom smrtnosti u JIL-ovima (65).

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) 2017. godine objavila je popis „prioritetnih patogena“. U najkritičniju skupinu spadaju *Acinetobacter*, *Pseudomonas* i različite *Enterobacteriaceae* (uključujući vrste *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*), karbapenem rezistentne bakterije i proizvođači proširenog spektra beta-laktamaza (ESBL). To su uzročnici povezani s ozbiljnim infekcijama krvotoka i pneumonijama u JILD-u (113), a nalaze se i među najčešće izoliranim uzročnicima u JILD-u KBC-a Split. *P. aeruginosa*, najzastupljeniji izolat na tom odjelu (31,98%), spada u ubikvitarne organizme jedinica intenzivnog liječenja (114). Vrlo je čest kod bolesnika s traheostomijom (82% nasuprot 32% kod bolesnika s ETT-om;  $P < 0,0001$ ) (109). Jedna studija na odraslim bolesnicima pokazala je kako kolonizacija *P. aeruginosa* uzrokuje povećanu smrtnost kod bolesnika s ETT-om (115). Nasuprot tome, druga studija pokazala je kako antibiotska eradikacija *P. aeruginosa* povećava rizik nastanka pneumonije (116). Ostaje upitno trebaju li djeca s traheostomijom i kolonizacijom pseudomonasom primati antibiotike (109). Nadalje, antibiotici ne uspijevaju nužno u eradikaciji ove bakterije (114). Retrospektivno istraživanje provedeno na 62 djece utvrdilo je da je 76% bolesnika pozitivnih na pseudomonas imalo manje od dvije godine, a smrtnost je bila 27%. Osjetljivost na antibiotike bila je slijedeća: 72,6% na cefoperazon/sulbaktam, 70,8% na meropenem, 65,1% na ceftazidim, 49,1% na imipenem te 44,3% na piperacilin/tazobaktam. Pokazala se kompletna rezistencija na cefazolin, cefuroksim i cefotaksim. Zaključuje se da osjetljivost *P. aeruginosa* na najčešće antibiotike nije visoka (117). Obzirom na iznesene činjenice, empirijska antibiotska terapija mora svakako biti usmjerena na borbu protivove bakterije, ali treba pripaziti i na osjetljivost ostalih nabrojanih „prioritetnih patogena“.



Prikupljeni podatci o antifungalnoj terapiji u JILD-u KBC-a Split pokazuju upotrebu ovih lijekova ne samo u liječenju respiratornih infekcija povezanih s MV, već i u profilaktičkoj i empirijskoj terapiji kandidemije, koja se učestalije javlja kod teško bolesne i imunokompromitirane djece te novorođenčadi. Kandidemija povećava morbiditet i mortalitet bolesnika, produžuje njihov boravak u bolnici te povećava zdravstvene troškove (118). Udjeli gljivičnih izolata u dječjoj intenzivnoj KBC-a Split su slijedeći: *C. albicans* 4,50%, *C. lusitaniae* 0,23% i *G. capitatum* 0,45%. Udjeli antifungalne terapije su: flukonazol 63,49%, mikafungin 23,81%, amfotericin 6,35%, vorikonazol 6,35%.

Presječna studija o antifungalnoj terapiji kod 183 bolesnika na dječjoj intenzivnoj pokazala je slijedeće udjele: flukonazol 53,1%, vorikonazol 13,4%, amfotericin B deoksikolat 11,3%. Zabilježili su i podatak da je 94,7% neodgovarajućih terapija bilo u kategoriji profilaktičnih terapija, većinom zbog pogrešaka zbog interakcije s drugim lijekovima (119). Po smjernicama Američkog društva za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America* – IDSA), empirijsku antifungalnu terapiju kod bolesnika bez neutropenije trebalo bi započeti flukonazolom, a ehinokandinom kod umjereno teških i teških infekcija te sumnje na otpornost na azole (120). Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektivnih bolesti (engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) za antifungalnu profilaksu djece s rizičnim čimbenicima za invazivnu kandidijazu preporučuje flukonazol, nistatin i laktoferin sa ili bez *Lactobacillus*-a. Za djecu s rizikom diseminirane bolesti preporučuju se različiti oblici amfotericina B, flukonazol, mikafungin i kaspofungin (121).

Presječno istraživanje ima svoje nedostatke. Ono je opisno i ne možemo zaključivati o uzročno-posljedičnim vezama između varijabli. Nadalje, moguće su razlike pojedinih skupina koje proizlaze iz njihove zajedničke prošlosti. Ipak, presječna istraživanja mogu biti koristan znanstveni alat za mnoga područja u zdravstvu. Bilježenjem što se točno zbiva u određenoj populaciji, znanstvenici mogu uvidjeti potencijalne povezanosti između određenih varijabli te isplanirati daljnje eksperimentalno istraživanje (122).

Osnovna mana ovog istraživanja je ta što nismo izdvojili kriterije infekcije pri vađenju podataka i nismo razlikovali skupine s vjerojatnom i manje vjerojatnom infekcijom, osim u izdvojenim podjelama bolesnika s pneumonijom. Dakle, ne znamo koliko je uzoraka zapravo samo kolonizacija. Također, nemamo kontrolnu skupinu s kojom bismo usporedili rezultate skupine od interesa, malen je broj ispitanika, a podatci su uzeti samo iz jednog JILD-a, što znači da su rezultati manje pouzdani i nisu šire primjenjivi. Pri uspoređivanju izdvojenih skupina uključili smo i vrste izolata koje su se pojavile samo jedan ili dva puta, a takvi čine preko polovine vrsta izolata (N=21; 51,22%). Stoga, rezultat uspoređivanja skupina možda ne daje potpunu sliku o postojanju povezanosti ili razlike. Trebalo je, uz napravljeno, usporediti postoji li razlika u poretku češćih izolata u svakoj pojedinoj skupini te eventualno upotrijebiti drugi statistički test.

Anamneze iz kojih smo vadili podatke pisane su od strane različitih ljudi na sličan, ali ne potpuno isti način, što znači da postoji mogućnost da nedostaju neki podatci. Osim toga, postojao je određeni broj nepopraćenih rezultata uzorkovanja zbog toga što su bolesnici premješteni na drugi odjel prije dolaska nalaza. Ti bolesnici nisu uključeni u ovu studiju. Uzimali smo pet glavnih dijagnoza bez razlikovanja onih zbog kojih su primljeni od onih zbog kojih su dospjeli na MV ili onih koje su samo komorbiditeti. Gledali smo ukupno trajanje MV, a ne trajanje MV prije samog dana uzimanja zabilježenog uzorka, što može biti značajno. Uvršteni antibiotici i antifungici mogu biti i za neke druge pripadajuće infekcije ili profilaksu. Konačno, većinu uzoraka čine EA-i, za koje je utvrđeno da nisu dovoljno dobar način dijagnosticiranja infekcija povezanih s MV. Potrebno je provesti veće, prospektivno istraživanje s odgovarajućom kontrolnom skupinom uz odgovarajuće kriterije dijagnoze infekcije, kako bismo bili sigurni što nam pojedini rezultati označavaju.

Primarna mjera ishoda ove studije jest zabilježiti najzastupljenije mikrobiološke izolate koji se javljaju u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split. Cilj nam je stvoriti temelj za daljnja preciznija istraživanja pomoću kojih će se doći do konačnih zaključaka i smjernica za klinički rad pedijatrijskih intenzivista u liječenju respiratornih infekcija povezanih s MV. Ono što već sada možemo utvrditi jest da prevladavaju Gram negativne bakterije, a među njima u svim skupinama bolesnika *P. aeruginosa*. Također, treba uvijek imati na umu prisutnost Gram pozitivnih bakterija poput MSSA te gljiva poput kandidate i svih njezinih podvrsta te u skladu s tim upotrijebiti odgovarajuću antimikrobnu terapiju.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Gram negativne bakterije su daleko najzastupljeniji mikrobiološki izolati iz endotrahealnih aspirata i/ili bronhoalveolarnih lavata mehanički ventilirane djece.
2. *Pseudomonas aeruginosa* je najzastupljenija vrsta bakterije, sveukupno, ali i u svim izdvojenim skupinama bolesnika.
3. Nije pronađena statistički značajna korelacija u pojavnosti izolata između akutnih i kroničnih bolesnika.
4. Pronađena je slaba, pozitivna i statistički značajna korelacija u pojavnosti izolata između skupina bolesnika s dijagnozom obostrane i jednostrane pneumonije.
5. Pronađena je umjerena, pozitivna i statistički značajna korelacija u pojavnosti izolata između skupina bolesnika s dijagnozom pneumonije i onih bez dijagnoze pneumonije.
6. Polimikrobni uzorci čine preko polovine zabilježenih izolata.
7. Kronična respiratorna insuficijencija i bronhopneumonija su najučestalije dijagnoze, a najčešće zahvaćeni organski sustavi su respiratorni i živčani.
8. Gotovo svi ispitanici liječeni su određenom antimikrobnom terapijom, s meropenemom i vankomicinom kao najučestalijim antibioticima, a flukonazolom kao najučestalijim antifungikom.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Van Der Velden MG, Burns JP. Practice management: the business of pediatric critical care. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 51-6.
2. Moss MM, Simone S. Picu organization and physical design. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 38-47.
3. Biban P, Spaggiari S. "Cohabitation" between NICU and PICU. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24:91-3.
4. World Health Organization. Hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Ženeva; 2005.
5. Nadkarni VM, Ackerman AD. professionalism and leadership in pediatric critical care. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 24-7.
6. Buckley TA, Short TG, Rowbottom YM, Oh TE. Critical incident reporting in the intensive care unit. Anaesth. 1997;52:403-9.
7. Feudtner C, Silveira MJ, Shabbout M, Hoskins RE. Distance from home when death occurs: a population-based study of Washington State, 1989–2002. Pediatrics. 2006;117:932-9.
8. Chang E, MacLeod R, Drake R. Characteristics influencing location of death for children with life-limiting illness. Arch Dis Child. 2013; 98:419-24.
9. Suttle ML, Jenkins TL, Tamburro RF. End-of-life and bereavement care in pediatric intensive care units. Pediatr Clin North Am. 2017;64:1167-83.
10. Hunt EA, Grant D, Rosen M. Simulation training and team dynamics. U: Nichols DG, Shaffner D. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 30-6.
11. American Academy of Pediatrics Section on Hospital Medicine. Guiding principles for pediatric hospitalist programs. Pediatrics. 2005; 115:1101-2.

12. Edward JD, Houtrow AJ, Vasilevskis EE, Dudley RA, Okumura MJ. Multi-institutional profile of adults admitted to pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2013;167:436-43.
13. Duke T, Niranjana TK, Van Der Voort E. Pediatric intensive care: a global perspective. U: Nichols DG, Shaffner D. *Rogers' textbook of pediatric intensive care*. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 4-9.
14. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:562-70.
15. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Berger JT, Clark AE, Meert K i sur. Simultaneous prediction of new morbidity, mortality, and survival without new morbidity from pediatric intensive care: a new paradigm for outcomes assessment. *Crit Care Med.* 2015;43:1699-709.
16. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the PICU at five U. S. teaching hospitals. *Crit Care Med.* 2014;42:2101-8.
17. Zuppa AF. Pharmacology. U: Nichols DG, Shaffner DH. *Rogers' textbook of pediatric intensive care*. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 270-85.
18. Shann FA, Duncan AW. Prolonged per-laryngeal endotracheal intubation in children: 40 years on. *Anaesth Intensive Care.* 2003;31:666-9.
19. Brandstater B. Prolonged intubation: an alternative to tracheostomy in infants. U: Proc First European Congress Anaesth, Beč, rad 106. 1962.
20. Pearson G, Shann F, Barry P, Vyas J, Thomas D, Powell C i sur. Should paediatric intensive care be centralised? Trent versus Victoria. *Lancet.* 1997;349:1213-7.
21. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac D i sur, urednici. *Pedijatrija*. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2. izd. Split: Placebo; 2010. str. 2294-7.
22. Novak M. Akutno ugroženo dijete. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 1055-65.

23. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau PH, Javouhey E, Lopez-Herce J i sur. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med.* 2017;43:1746-80.
24. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V, Kuzman I, Štimac D i sur., urednici. Kritična stanja. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2. izd. Split: Placebo; 2010. str. 544-8.
25. Trovato MK, Bosques G, Graham RJ, Kramer ME, Pidcock FS, Prestwich SW i sur. Rehabilitation. U: Nichols DG, Shaffner DH. *Rogers' textbook of pediatric intensive care.*: Wolters Kluwer; 2016. str. 197-206.
26. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. *Technology-dependent children: hospital v. home care.* Washington, DC.: U.S.Government Printing Office; 1987.
27. Benneyworth BD, Gebremariam A, Clark SJ, Shanley TP, Davis MM. Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2011;127: e1533-41.
28. Amin R, Sayal P, Syed F, Chaves A, Moraes TJ, MacLusky I. Pediatric long-term home mechanical ventilation: twenty years of follow-up from one Canadian center. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:816-24.
29. Gowans M, Keenan HT, Bratton SL. The population prevalence of children receiving invasive home ventilation in Utah. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:231-6.
30. Graham RJ, Fleegler EW, Robinson WM. Chronic ventilator need in the community: a 2005 pediatric census of Massachusetts. *Pediatrics.* 2007; 119:e1280-7.
31. Dominguez TE. Are we exchanging morbidity for mortality in pediatric intensive care? *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:898-9.
32. Edwards JD, Houtrow AJ, Lucas AR, Miller RL, Keens TG, Panitch HB i sur. Children and young adults who received tracheostomies or were initiated on long-term ventilation in pediatric ICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:e324-34.



33. Keens TG, Kun SS, Ward SD. Chronic respiratory failure. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
34. Mallory GBJ, Stillwell PC. The ventilator-dependent child: issues in diagnosis and management. Arch Phys Med Rehabil. 1991;72:43-55.
35. Custer JW, Thomas JS, Straumanis JP. Nosocomial infections in the picu. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 1505-22.
36. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. BMJ. 2004;329:962-5.
37. Walsh MC, Horris BH, Wrage LA, Vohr BR, Kenneth Poole W, Tyson JE i sur. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. J Pediatr. 2005;146:798-804.
38. Schexnayder SM, Khilnani P, Shimizu N. Invasive procedures. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 364-78.
39. Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema Dea. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. Crit Care Med. 2013;41:2467-75.
40. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? JAMA. 2007;297:1583-93.
41. Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. Am J Infect Control. 2010;38:237-9.
42. Klompas M, Kulldorff M, Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. Clin Infect Dis. 2008;46:1443-6.
43. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. Clin Infect Dis. 2010;51:S131-5.

44. CDC.gov [Internet]. Pediatric ventilator-associated event (PedVAE). [siječanj 2020; citirano 25. lipnja 2020]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pedvae-current-508.pdf>
45. Cocoros NM, Kleinman K, Priebe GP, Gray JE, Logan LK, Larsen Gea. Ventilator-associated events in neonates and children – a new paradigm. *Crit Care Med*. 2016;44:14-22.
46. Heulitt M, Klement KC. Respiratory mechanics in the mechanically ventilated patient. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. 2015;169.
47. Donn SM, Sinha SK. Ventilator modes. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. 2015;307.
48. World Health Organization. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Ženeva. 2016.
49. Arantes A, Carvalho ES, Medeiros EA, Farhat CK, Mantese OC. Pediatric risk of mortality and hospital infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:783-5.
50. De Carvalho WB, Machado Fonseca MC, Johnston C, Nichols DG. Pneumonia and bronchiolitis. U: Nichols DG, Shaffner DH. *Rogers' textbook of pediatric intensive care*. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 746-63.
51. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan Sea. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J*. 2014;7:334-44.
52. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
53. Miller F. Ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2018;382:1-6.
54. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J*. 2006;82:172-8.
55. Dallas J, Skrupky L, Abebe N, Boyle 3rd WA, Kollef MH. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest*. 2011; 139:513-8.
56. Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clin Infect Dis*. 2010;51:S59-66.

57. Palmer LB. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2015;3: 826-7.
58. Klompas M, Branson R, Eichenwald ED, Greene LR, Howell MD, Lee G i sur. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:915-36.
59. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2009;24:515-22.
60. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354:1851-8.
61. Winston Amato C. Effectiveness of subglottic suctioning in the prevention of ventilator associated pneumonia. U: University of Central Florida. 2011. str. 35.
62. Johnstone L, Spence D, Koziol-McClain J. Oral hygiene care in the pediatric intensive care unit: practice recommendations. *Pediatr Nurs.* 2010;36:85-96.
63. Nicolosi LN, Rubio M, Martinez CD, González NN, Cruz ME. Effect of oral hygiene and 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia after cardiovascular surgery. *Respir Care.* 2014;59:504-9.
64. Jácomo ADN, Carmona F, Matsuno AK, Manso PH, Carlotti APCP. Effect of oral hygiene with 0.12% chlorhexidine gluconate on the incidence of nosocomial pneumonia in children undergoing cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:591-6.
65. Nseir S, Favory R, Jozefowitz E, Decamps F, Dewarvin F, Brunin G i sur. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care.* 2008;12:R62.
66. Simpson VS, Bailey A, Higgerson RA, Christie LM. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed medical/surgical pediatric ICU. *Chest.* 2013;144:32-8.
67. Baughman RP. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Microbes Infect.* 2005;7:262-7.

68. Kalanuria A, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014;18:208.
69. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
70. Fujitani S, Yu VL. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: focus on nonbronchoscopic techniques (nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage, including mini-bal, blinded protected specimen brush, and blinded bronchial sampling) and endotracheal aspirates. *J Intensive Care Med*. 2006;21:17-21.
71. Yilmaz C, Köksal N, Özkan H, Dorum B, Bağcı O. Low serum IGF-1 and increased cytokine levels in tracheal. *Turkish J Pediatr*. 2017;59:122-9.
72. Shell R, Nicol K. Pediatric bronchoalveolar lavage: practical considerations and future prospects. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13:255-64.
73. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:546-60.
74. Pohunek P, Pokorna H, Striz I. Comparison of cell profiles in separately evaluated fractions of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in children. *Thorax*. 1996;51:615-8.
75. Burns DM, Shure D, Francoz R, Kalafer M, Harrell J, Witztum K i sur. The physiologic consequences of saline lobar lavage in healthy human adults. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:695-701.
76. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F i sur. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:621-30.
77. Jolliet P, Chevrolet JC. Bronchoscopy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1992;18:160-9.
78. Lambotte O, Timsit J, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? *Chest*. 2002;122:1389-99.

79. Albert S, Kirchner J, Thomas H, Behne M, Schur J, Brade V. Role of quantitative cultures and microscopic examinations of endotracheal aspirates in the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *J Hosp Infect.* 1997;37:25-37.
80. Bergmans DC, Bonten MJ, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. *J Clin Microbiol.* 1997;35:796-8.
81. Shin YM, Oh Y, Kim MN, Shim TS, Lim C, Lee SDea. Usefulness of quantitative endotracheal aspirate cultures in intensive care unit patients with suspected pneumonia. *J Korean Med Sci.* 2011;26:865-9.
82. Alain K, Querellou J. Cultivating the uncultured: limits, advances and future challenges. *Extremophiles.* 2009;13:583-94.
83. Murdoch DR, O'Brien KL, Scott JG, Karron RA, Bhat N, Driscoll AJ i sur. Breathing new life into pneumonia diagnostics. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3405-8.
84. Smith AD, Zhang Y, Barber RC, Minshall CT, Huebinger RM, Allen MS. Common lung microbiome identified among mechanically ventilated surgical patients. *PLoS One.* 2016;11: e0166313.
85. Nair GB, Niederman NS. Nosocomial pneumonia: lessons learned. *Crit Care Clin.* 2013;29:521-46.
86. Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. *Paediatr Drugs.* 2002;4:73-83.
87. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ i sur. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:S31-40.
88. Venkatachalam V, Hendley J, Wilson D. The diagnostic dilemma of ventilator-associated pneumonia in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12: 286-96.
89. Cugno C, Cesaro S. Epidemiology, risk factors and therapy of candidemia in pediatric hematological patients. *Pediatr Rep.* 2012;4:e9.

90. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:369-74.
91. Giani Pontes L, Gatti de Menezes F, Gonçalves P, do Rosário Toniolo A, Vallone Silva C, Yaeko Kawagoe J i sur. Risk factors for mortality in ventilator-associated tracheobronchitis: a case-control study. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15:61-4.
92. Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E, Zygoulis P, Mantzaris K, Triantaris A i sur. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:800-8.
93. Vincent JL, Bihari JD, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH i sur. 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. *JAMA*. 1995;274:639-44.
94. Christoff J, Tolentino J, Mawdsley E, Matushek S, Pitrak D, Weber SG. Optimizing empirical antimicrobial therapy for infection due to gram-negative pathogens in the intensive care unit: utility of a combination antibiogram. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:256-61.
95. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V i sur. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:271-6.
96. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care*. 2011;15.
97. Smith SM, Gums JG. Antivirals for influenza: strategies for use in pediatrics. *Paediatr Drugs*. 2010;12:285-99.
98. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y i sur. Effectiveness of Oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ*. 2010;341.

99. Sargel CL, Karsies TJ, Jin L, Spicer KB. Principles of antimicrobial therapy. U: Nichols DG, Shaffner DH. Rogers' textbook of pediatric intensive care. 5. izd.: Wolters Kluwer; 2016. str. 1398-406.
100. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials Group. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care.* 2012;27:322.
101. Shorr AF, Owens Jr RC. Guidelines and quality for community-acquired pneumonia: measures from the joint commission and the centers for medicare and medicaid services. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:S2-7.
102. Doyle JS, Buising KL, Thursky KA, Worth LJ, Richards MJ. Epidemiology of infections acquired in intensive care units. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32: 115-38.
103. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res.* 2011;16:315-23.
104. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med.* 2018;18: 91-3.
105. Awasthi S, Tahazzul M, Ambast A, Govil YC, Jain A. Longer duration of mechanical ventilation was found to be associated with ventilator-associated pneumonia in children aged 1 month to 12 years in India. *J Clin Emidemiol.* 2013;66:62-6.
106. Rosas-Salazar C, Walczak SA, Kurland G, Spahr JE. Site of bronchoalveolar lavage via flexible bronchoscopy and fluid return in children. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2016;23:210-4.
107. Willson DF, Kirby A, Kicker JS. Respiratory secretion analyses in the evaluation of ventilator-associated pneumonia: a survey of current practice in pediatric critical care. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:715-9.
108. Contreras P, Milet B, Coria P. Evaluation of quantitative cultures of endotracheal aspirates for pediatric ventilator-associated pneumonia diagnosis: analytic, prospective study. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28:349-56.

109. Willson DF, Hoot M, Khemani R, Carrol C, Kirby A, Schwarz A i sur. Pediatric ventilator-associated infections: the ventilator-associated infection study. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:e24-e34.
110. CDC.gov [Internet]. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. [siječanj 2020; citirano 25. lipnja 2020]. Dostupno na:  
[https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf)
111. Willson DF, Conaway M, Kelly R, Hendley JO. The lack of specificity of tracheal aspirates in the diagnosis of pulmonary infection in intubated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:299-305.
112. Shmiley TI, Yankov IV. Ventilator-associated pneumonias in children (II)--prophylaxis and treatment. *Folia Med (Plovdiv).* 2012;54:12-8.
113. WHO.int [Internet]. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. [Ažurirano 27. veljače 2017; citirano 25. lipnja 2020]. Dostupno na:  
<https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
114. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest.* 2011;139:909-19.
115. Zhuo H, Yang K, Lynch SV, Dotson RH, Glidden DV, Singh G i sur. Increased mortality of ventilated patients with endotracheal *Pseudomonas aeruginosa* without clinical signs of infection. *Crit Care Med.* 2008.;36:2495-503.
116. Flanagan JL, Brodie EL, Weng L, Lynch SV, Garcia O, Brown R i sur. Loss of bacterial diversity during antibiotic treatment of intubated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 2007.;45:1954-62.
117. Wang LJ, Song WL, Sun Y, Liu CF, Zhang ZJ. Clinical characteristics and drug resistance in children infected with *Pseudomonas aeruginosa* in the pediatric intensive care unit. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013;15:117-20.
118. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin.* 2010.;26:1761-8.



119. Padovani de Souza MC, Dos Santos AG, Moreira Reis AM. Drug utilization study of systemic antifungal agents in a brazilian tertiary care hospital. *Int J Clin Pharm.* 2016;38:1398-406.
120. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L i sur. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016.;62:e1-50.
121. Hope WW, Castangola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC i sur. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2012.;18.:38-52.
122. VerywellMind.com [Internet]. How does the cross-sectional research method work?, About, Inc. (Dotdash) [Ažurirano 10. listopada 2019; citirano 25. lipnja 2020]. Dostupno na: <https://www.verywellmind.com/>
123. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB i sur. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e61-111.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Ispitati koji su najčešći mikrobiološki izolati endotrahealnih aspirata i bronhoalveolarnih lavata u djece liječene u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti KBC-a Split.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je presječno, retrospektivno istraživanje. Prikupljeni su podatci pohranjeni u arhivi Zavoda za intenzivnu pedijatriju, od 31. listopada 2015. do 31. siječnja 2020. U studiju su uključeni svi bolesnici s pozitivnim nalazom endotrahealnog aspirata i/ili bronhoalveolarnog lavata. Bolesnici kojima nije pristigao traženi nalaz, nisu uključeni u studiju. Ukupno su uključena 84 ispitanika. Zabilježene su njihove karakteristike, vrsta antimikrobne terapije te ishod liječenja. Glavne podatke čine prikupljene vrste mikrobioloških izolata i ukupan broj njihovog ponavljanja. Prilikom prikupljanja podataka naznačeno je nekoliko podjela bolesnika i pomoću Spearmanovog testa monotone asocijacije tražene su moguće povezanosti među skupinama.

**Rezultati:** Gram negativne bakterije najzastupljenija su skupina mikrobioloških uzročnika te čine 84,09% svih izolata. *Pseudomonas aeruginosa* je najčešća vrsta bakterije sveukupno (N=142; 31,98%), kao i u svim izdvojenim skupinama bolesnika. Slijede ga meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (N=46; 10,36%) i *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (N=30; 6,76%). Najzastupljenija gljiva jest *Candida albicans* (N=20; 4,50%). Polimikrobni uzorci zastupljeni su u preko polovine izolata (58,33%). Rezistenciju na određene antibiotike pokazalo je 13,74% izolata. Najčešće su bolesti respiratornog sustava (35,79%) te neurološke bolesti (30,60%). Meropenem (14,88%) i vankomicin (13,15%) su najčešće upotrebljavani antibiotici, a flukonazol (63,49%) je najčešći antifungik. Pronađena je relativno slaba povezanost ( $\rho=0,344$ ;  $P<0,05$ ) u pojavnosti pojedinih uzročnika između skupina bolesnika s obostranom i jednostranom pneumonijom te umjerena povezanost ( $\rho=0,627$ ;  $P<0,01$ ) između skupina bolesnika sa i bez dijagnoze pneumonije. Povezanost izolata akutnih i kroničnih bolesnika nije statistički značajna ( $\rho=0,218$ ;  $P>0,1$ ).

**Zaključci:** Gram negativne bakterije su najzastupljenija skupina uzročnika u mikrobiološkim izolatima endotrahealnog aspirata i/ili bronhoalveolarnog lavata. *Pseudomonas aeruginosa* je najzastupljenija vrsta bakterije sveukupno, ali i u svim izdvojenim skupinama bolesnika. Učestale su i Gram pozitivne bakterije, kao što je meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* te gljive, kao što je *Candida albicans*. Budući da nisu uočene različitosti među izdvojenim skupinama bolesnika, već kod nekih i povezanosti, sve bolesnike treba promatrati jednako.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Microbiological specimens of endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid in children admitted to the Institute of Pediatric Intensive Care, University Hospital of Split, from 2016 to 2019

**Objectives:** To conclude about the most common microbiological specimens of endotracheal aspirate and bronchoalveolar lavage fluid in children admitted to the Institute of Pediatric Intensive Care, University Hospital of Split.

**Patients and methods:** This is a cross-sectional, retrospective research. The data have been extrapolated from the archive of the Institute, from October 31, 2015 to January 31, 2020. A number of 84 patients, that have had a positive endotracheal aspirate and/or bronchoalveolar lavage fluid results, were included in this study. Main data of this study are the types of microbiological specimens and the total number of their occurrences. While gathering the data, several groups of the examinees have been created. A conclusion has been made about their possible correlations using the statistical test of Spearman's rank.

**Results:** Gram negative bacteria are the most common group of microorganisms, found in 84.09% of microbiological specimens. *Pseudomonas aeruginosa* is by far the most common pathogen, all together (N=142; 31.98%), but also in all created groups. It is followed by methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (N=46; 10.36%) and *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (N=30; 6.76%). The most common fungal specimen was from *Candida albicans* (N=20; 4.50%). Polymicrobial samples make up over half of the findings (58.33%). Antibiotic resistance has been found in 13.74% of all samples. Meropenem (14.88%) and vancomycin (13.15%) are the most commonly used antibiotics. Fluconazole (63.49%) is the most common antifungal drug. No differences were observed between the created groups of patients.

**Conclusions:** Gram negative bacteria are the most common group of microorganisms found in microbiological specimens of endotracheal aspirate and/or bronchoalveolar fluid. *Pseudomonas aeruginosa* is by far the most common pathogen, all together, but also in all created groups of patients. Gram positive bacteria, like methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, and fungal pathogens, like *Candida albicans*, are also common. Since no differences were observed between the created groups of patients, and among some of them has been shown similarity, all of the patients should be assessed equally.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Iva Turić

Datum i mjesto rođenja: 12. srpnja 1995., Nova Bila, Bosna i Hercegovina

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Podmeje 14, 21213, Kaštel Gomilica

E-mail: ivaturic@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

2002. – 2010. Osnovna škola „Knez Trpimir“, Kaštel Gomilica

2010. – 2014. III. gimnazija Split

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Jezici: engleski jezik razina B2; talijanski jezik razina B1

Vozačka dozvola: B kategorija

## **OSTALE AKTIVNOSTI:**

- koautorica rada objavljenog u časopisu *Diagnostic Cytopathology*, čimbenika odjeka 1,229 (Alcaraz-Mateos E, Jiang XS, Mohammed AAR, Turic I, Hernández-Sabater L, Caballero-Alemán F, i sur. A novel simulator model and standardized assessment tools for fine needle aspiration cytology training. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47(4): 297-301.)
- nacionalna dužnosnica za spolno i reproduktivno zdravlje i prava u udruzi studenata medicine Hrvatska – CroMSIC i pokretač projekta nacionalne volonterske edukacije srednjoškolaca o spolnom i reproduktivnom zdravlju (*THE Talk*) u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo
- volonter u Respiratorno-intenzivističkom centru KBC-a Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19

- koordinatorica volontera za Ružičastu utrku Županijske lige protiv raka Split u rujnu 2019.
- znanstvena razmjena na odjelu patologije – Murcia, Španjolska, kolovoz 2017.
- profesionalna razmjena na hitnom internističkom prijemu – Barcelona, Katalonija, Španjolska, rujan 2018.
- demonstratorica na katedri anatomije (2015.-2019.), medicinske kemije i biokemije (2016.-2019.), medicinske biologije (2016./2017.) te kliničkih vještina (2019./2020.)
- članica pobjedničkog tima na *ISA Interdisciplinary Skills Competition 2019*
- članica fakultetske odbojkaške sekcije