Uporaba antibiotika u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split ovisno o izolatima hemokultura

Jakovac, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:685249

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Doris Jakovac

UPORABA ANTIBIOTIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KLINIKE ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO LIJEČENJE KBC - a SPLIT OVISNO O IZOLATIMA HEMOKULTURA

Diplomski rad

Akademska godina: 2017./2018.

Mentor:

izv.prof.dr.sc Nenad Karanović, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Doris Jakovac

UPORABA ANTIBIOTIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KLINIKE ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO LIJEČENJE KBC - a SPLIT OVISNO O IZOLATIMA HEMOKULTURA

Diplomski rad

Akademska godina: 2017./2018.

Mentor:

izv.prof.dr.sc Nenad Karanović, dr. med.

Split, srpanj 2018.

Veliko hvala mentoru izv.prof.dr.sc. Nenadu Karanoviću prije svega na ukazanom povjerenjenju i pomoći pri izradi ovog rada te za sve savjete i riječi podrške. Hvala njegovoj supruzi doktorici Jakici Karanović, spec.med. mikrobiologije i parazitologije na suradnji i ponuđenoj pomoći.

Srdačno se zahvaljujem svim prijateljima koji su na bilo koji način pomogli pri pisanju rada, a posebno hvala mojoj obitelji i Luki na podršci od prvog dana studija.

SADRŽAJ :

1. UVOD 1
1.1. Povijest intenzivnog liječenja 2
1.2. Intenzivno liječenje danas i sutra 3
1.3. Organizacija JIL-a u KBC-u Split 4
1.4. Bakterijemija 5
1.4.1. Definicija 5
1.4.2. Dijagnostika 5
1.5. Septična stanja 7
1.6. Liječenje i specifičnosti infekcija u JIL-u 10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE 13
2.1. Cilj istraživanja 14
2.2. Hipoteze 14
3. MATERIJALI I METODE 15
3.1. Subjekti istraživanja 16
3.2. Mjesto istraživanja 16
3.3. Ustroj istraživanja 16
3.4. Opis istraživanja 17
3.5. Statistička obrada podataka 17
4. REZULTATI 18
4.1. Opći podatci o spolu i dobi 19
4.2. Indikacije i duljina boravka u JIL-u 20
4.3. Incidencija bakterijemije i sepse 21
4.4. Odnos smrtnosti i izlječenja s obzirom na prisutnost bakterijemije i sepse 22
4.5. Hemokultura i izolirani mikroorganizmi 24
4.6. Osjetljivost najčešćih izolata na antibiotike 27
4.7. Aplicirani antibiotici i antimikotici 29

4.8. Tjelesna temperature, leukociti, CRP i prokalcitonin 35
4.8.1. Usporedba dvije podskupine 35
4.8.2. Dnevna kolebanja analiziranih parametara u septičnih pacijenata 39
4.8.3. Dnevna kolebanja analiziranih parametara u bakterijemičnih pacijenata 44
5. RASPRAVA 49
6. ZAKLJUČAK 54
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 57
8. SAŽETAK 61
9. SUMMARY 64
10. ŽIVOTOPIS 67

1.UVOD

1.1. Povijest intenzivnog liječenja

Prve jedinice intenzivnog liječenja osnovane su 1950-ih i to doba označava početak razvitka intenzivne medicine kao uže specijalnosti. Nekoliko je ključnih događaja u povijesti povezano s podrijetlom intenzivne medicine i osnutkom prvih jedinica intenzivnog liječenja. Tijekom Krimskog rata 1850-ih Florence Nightingale je zahtijevala da kreveti teško bolesnih i ozlijeđenih vojnika budu u blizini medicinskih sestara ističući važnost stalnog nadzora te fizičke odvojenosti kritičnih pacijenata. 1923. dr. Walter E. Dandy je otvorio posebnu trokrevetnu jedinicu s posebno osposobljenim medicinskim sestrama za *monitoring* i njegu najugroženijih neurokirurških pacijenata kod postoperativnog boravka u bolnici Johns Hopkins u Baltimoreu. 1930. dr. Martin Kirschner je izgradio kombinirani postoperativni oporavak / intenzivnu skrb u kirurškoj jedinici na Sveučilištu u Tubingenu u Njemačkoj. I druge kirurške jedinice slijedile su ovaj primjer, tako da do 1960-ih gotovo sve bolnice uz operacijske dvorane imaju sobe za postoperativni oporavak. Tijekom Drugog svjetskog rata osnovane su specijalizirane šok jedinice za reanimaciju velikog broja ozlijeđenih vojnika. 1950-ih nekoliko velikih epidemija polio virusa dovelo je do otvaranja respiratornih jedinica za mnoge pacijente koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju. 1958. dr. Max Harry Weil i dr. Hebert Shubin u Los Angelesu su otvorili četverokrevetni šok za liječenje ozbiljnih komplikacija kod teško oboljelih pacijenata. Iste godine dr. Peter Safar je otvorio multidisciplinarnu jedinicu intenzivnog liječenja u gradskoj bolnici u Baltimoreu (1).

Tijekom sljedećeg desetljeća i nedugo nakon jedinice intenzivnog liječenja osnovane su u bolnicama širom Europe, SAD-a i Oceanije. U Aziji je razvoj intenzivne medicine bio nešto sporiji. U Kini je prva jedinica intenzivnog liječenja osnovana tek 1982. godine. Već te prve jedinice intenzivnog liječenja bile su fizički izolirane sa ograničenim trajanjem posjeta kako bi se umanjilo bilo kakvo ometanje u pružanju njege i spriječio prijenos infekcije teško oboljelima i ozlijeđenima. Posjetitelji i osoblje su pri ulasku nosili zaštitu na obući i maske. Pacijenti su često bili teško sedirani kako bi se olakšala mehanička ventilacija. Početne jedinice intenzivnog liječenja vodili su liječnici čija je primarna specijalnost bila anesteziologija ili interna medicina. Često su u bolnicama bili odvojeni kirurški i opći JIL, negdje su se razvile još podspecijalnosti respiratorni, kardio i neurokirurški JIL. Kasnije se shvatilo da mnogi pacijenti u jedinicama intenzivnog liječenja imaju slične probleme i zahtijevaju sličan nadzor i njegu bez obzira na primarnu bolest. Gotovo svi pacijenti bez

obzira na primarnu bolest zahtijevaju stalan nadzor, intravensku nadoknadu tekućina, transfuzije krvi, mehaničku ventilaciju, invazivno mjerenje plućnog tlaka itd. što je rezultiralo osnivanjem zatvorenih jedinica intenzivnog liječenja kojima su upravljali posebno osposobljeni liječnici i medicinske sestre te su se razvili posebni programi intenzivne medicine, a poslije i intenzivno liječenje kao posebna specijalnost. Daljnim razvojem i širenjem intenzivnog liječenja razvile su se sofisticiranije tehnike za „*life-support*“ i „*monitoring*“ (1).

1.2. Intenzivno liječenje danas i sutra

Današnje jedinice intenzivnog liječenja neprepoznatljive su u odnosu na one od prije 40 i 50 godina. . Od tih dana do danas, što je u medicinskom smislu relativno kratak period, intenzivna medicina je jedna od najbrže rastućih specijalnosti. Došlo se do velikih postignuća u smislu tehnološkog napretka, boljeg razumijevanja patofiziologije i patogeneze bolesti, bolje komunikacije s pacijentima i obiteljima, poboljšanog timskog rada, monitoringa, bolje njege te u konačnici do poboljšanih ishoda za kritično oboljele pacijente na odjelima intenzivnog liječenja (1).

Najveći napredak vidljiv je na području tehnologije. Uređaji za mehaničku ventilaciju su danas puno manji, često su prenosivi i jednostavniji su za upotrebu. Tehnološki napredak kroz niz godina doveo je do manje invazivnog pristupa u odnosu na ranije. Npr. otkriće prijenosnog ultrazvuka i drugih manje invazivnih tehnika praćenja smanjilo je potrebu za umetanjem arterijskog plućnog katetera (1).

Osim tehnološkog napretka koje je dovelo prije svega do manje invazivnog pristupa, danas je pristup prema pacijentu više human u svakom smislu. Kako i u drugim medicinskim granama tako i u intenzivnom liječenju iščezava paternalistički odnos liječnik-pacijent. Unatoč početnom negodovanju, osobito od strane medicinskog osoblja, u mnogim jedinicama nisu više toliko strogo ograničene posjete za obitelj i voljene osobe. Poboljšana komunikacija osoblja s pacijentima i obiteljima kao i njihovo uključivanje u donošenje važnih odluka o liječenju danas je dio svakodnevne prakse. Prepoznata je potreba za multidisciplinarnim pristupom u cilju postizanja najboljeg ishoda za pacijenta, tako je danas u liječenje pacijenata

u JIL-u uključen cijeli niz stručnjaka kao što su nutricionist, fizioterapeut, farmakolog, infektolog te stručnjaci mnogih drugih specijalnosti (1).

Povećana učestalost mikroorganizama otpornih na dostupna antimikrobna sredstva dovela je do stvaranja lokalnog, regionalnog i međunarodnog nadzornog sustava za praćenje mikrobioloških uzoraka i rezistencije na antibiotike. Programi prevencije velikih bolničkih infekcija usredotočeni na povećanu svijest i poboljšanu higijenu ruku dijelom su doprinijeli ograničenju nozokomijalnih infekcija. Ono što omogućava stalan napredak intenzivnog liječenja kako do sada tako i ubuduće je medicina utemeljena na dokazima, za koju se interes obnavlja 1990-ih. Neprestano se preispituju mnogi postupci ustaljeni u jedinicama intenzivnog liječenja koliko su zapravo od koristi, a koliko štetni po pacijenta, mijenjaju se protokoli, traže čvrsti dokazi o najčešćim uzrocima morbiditeta u JIL-u itd. (1).

1.3. Organizacija JIL-a u KBC-u Split

Jedinica intenzivnog liječenja u Kliničkom bolničkom centru Split organizirana je u sklopu Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Podijeljena je u 3 dijela, opći JIL Križine te opći i kardio JIL Firule. JIL KBC-a Split broji ukupno 23 kreveta od čega 5 broji kardio JIL, 8 opći JIL Križine i 10 opći JIL Firule (2).

Jedinica intenzivnog liječenja na lokaciji Firule u tadašnjoj Općoj bolnici Split osnovana je 1976. godine. Jedinica intenzivnog liječenja na lokaciji Križine u tadašnjoj Vojnoj bolnici Split osnovana je 1984. godine. Nešto kasnije osnovana je jedinica kardijalne anestezije, 2007. godine. Do 2012. godine kad je osnovana Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje sve tri jedinice radile su u sklopu Odjela za anesteziju i intenzivno liječenje (2).

Danas se u jedinicama klinike liječi oko 1000 pacijenata godišnje. Sve tri jedinice opremljene su suvremenim uređajima s mogućnošću stalnog invazivnog i neinvazivnog nadzora pacijenata. Bolesnički kreveti u jedinicama opremljeni su strojevima za disanje najnovijih generacija. Životno ugroženi pacijenti i pacaijenti u najtežim medicinskim stanjima koji se primaju na kliniku u rukama su primjereno educiranog i osposobljenog kadra za najsloženije dijagnostičke i terapijske zahvate (2).

1.4. Bakterijemija

1.4.1. Definicija

Bakterijemija se definira kao prodor mikroorganizama u krvotok koji ne znači nužno infekciju. U kontekstu jedinice intenzivnog liječenja gdje su redovito hospitalizirani životno ugroženi i imunokompromitirani pacijenti pod pojmom bakterijemija redovito se misli na mogućnost nastanka infekcije i kod izolacije mikroorganizma iz krvi uvijek se apliciraju antibiotici. Isključuje se mogućnost prolazne bakterijemije koja ne znači i infekciju, a može biti posljedica rutinskog dijagnostičkog postupka kao npr. kolonoskopije. Bakterijemija se dijeli na primarnu i sekundarnu. O primarnoj je bakterijemiji riječ ako nedostaje prepoznatljiva infekcija na drugom mjestu u tijelu ili je izvor infekcije intravaskularni kateter. U sekundarnoj bakterijemiji prepoznatljiva je infekcija drugog organskog sustava, pa se sekundarna bakterijemija definira i kao infekcija koja se prenosi putem krvotoka (3).

Bakterijemija može biti asimptomatska ili simptomatska, ali je uvijek patološko stanje jer krv mora biti sterilna. Infekcije koje se prenose odnosno generaliziraju putem krvi u podlozi su ozbiljnih patoloških stanja povezanih s visokim morbiditetom i smrtnošću. Glavni razlog visokog morbiditeta i smrtnosti je kašnjenje u primjeni odgovarajućeg anitmikrobnog liječenja. Na temelju brojnih kliničkih podataka i istraživanja postoje protokoli empirijskog antimikrobnog liječenja. S terapijom se obično započima neposredno nakon uzimanja krvi za hemokulturu, već kod sumnje na bakterijemiju iz koje se često razvije infekcija. Ipak do nalaza hemokulture ne može se jamčiti djelotvornost empirijske terapije, posebno jer je povećana stopa višestruko rezistentnih mikroorganizama (4).

1.4.2. Dijagnostika

Dijagnoza bakterijemije jedna je od najvažnijih dužnosti mikrobiološkog laboratorija (5). Hemokultura je najosjetljivija pretraga krvi u svrhu prepoznavanja i izolacije inkriminirajućih mikroorganizama kada se posumnja na bakterijemiju i najbolji način za procjenu adekvatnog antimikrobnog liječenja. Pretraga se lako izvodi. Krv za hemokulturu

uzorkuje se u standardnim bocama s bogatim medijima dizajniranim za aerobne i anaerobne uvjete rasta. Za odrasle su namijenjen boce za 10 mL krvi (4).

Kako bi se neutralizirali antibiotici dani prije uzorkovanja u određene su medije uvedeni ugljen ili smole. Kako bi se potakao rast mikroorganizama koji su prethodno endocitirani od strane fagocita u neke su medije dodana litička sredstva. Standardno vrijeme inkubacije iznosi 5 dana što je dostatno za detekciju većine mikroorganizama. Vrijeme inkubacije je produljeno za spororastuće mikroorganizme uključujući gljive i bakterije roda Mycobacterium spp. za koje se koriste posebne hranjive podloge. Moderni laboratoriji oslanjaju se na automatizirane inkubatore koji imaju mogućnost detekcije i kontinuiranog praćenja mikroorganizama u uzorcima krvi što znatno smanjuje radno opterećenje, vrijeme inkubacije i stopu kontaminacije. Automatski inkubatori detektiraju pozitivnu hemokulturu, odnosno promjenu boje i pojavu fluorescentnog signala što ga uzrokuju izrasli mikroorganizmi proizvodnjom CO_2 i promjenom pH (4).

Problem u dijagnostici stvara kontaminacija uzorka. Na kontaminaciju otpada gotovo trećina hemokultura interpretiranih kao pozitivni nalaz, a navedeno se događa u slučaju kada su mikroorganizmi koji nisu zaista prisutni u krvotoku uvedeni u bočicu za hemokulturu prilikom uzorkovanja. Čak i kada se krv za hemokulturu uzima u strogo propisanim aseptičkim uvjetima često može doći do kontaminacije mikroorganizmima prisutnim u okolišu ili onima koji su prisutni na koži kao dio fiziološke flore. Najčešći kontaminanti su koagulaza negativni *Staphyloccocus spp.*, *Micrococcus spp*., *Propionibacterium acnes*, većina *Bacillus spp.* te drugi mirkooranizmi slabo virulentni ili nevirulentni za čovjeka (4).

Stopa kontaminacije je obrnuto proporcionalna količini uzorka za hemokulturu. Mala količina uzorka može povećati koncentraciju kontaminanata, a otežan venski pristup i dobivanje dovoljne količine krvi može otežati održavanje sterilnih uvjeta (4).

Periferna venepunkcija, arterijski pristup i centralni venski pristup povezani su s različitim stopama kontaminacije od 36%, 10% i 7%. Za perifernu venepunkciju stopa kontaminacije pokušava se smanjiti na 30% tehnikom „preusmjeravanja krvi“, kojom se prvi milimetar krvi koji potencijalno sadrži mikroorganizme sa površine kože koji nisu uklonjeni prilikom dezinfekcije odbacuje ili koristi u druge svrhe (4).

Bez obzira na kontaminaciju specifičnost hemokulture kao dijagnostičke metode bakterijemije ostaje poprilično visoka. Isto tako većina mikroorganizama detektiranih hemokulturom su patogeni (4).

1.5. Septična stanja

Sepsa je jedan od najvećih globalnih zdravstvenih i ekonomskih problema. Sepsa spada u jedan od najvećih izazova intenzivnog liječenja u kontekstu ozbiljnih generaliziranih infekcija povezanih sa disfunkcijom više organa. Iz dana u dan sepsa je odgovorna za smrt velikog broja pacijenata u bolnicama diljem svijeta, a pomaci u istraživanju ovog problema poražavajući su duže vremena (6).

Problem sa sepsom je prvo u definiranju, zatim u dijagnosticiranju i liječenju. Pronalaženje ispravne definicije sepse kontinuirani je izazov dugo vremena, a definicija je podložna stalnim promjenama u svrhu preciznijeg definiranja koje će rezultirati poboljšanim ishodima (6). Riječ „sepsa“ prvi put u medicinkoj literaturi spominje Hipokrat kao bolest koja je posljedica djelovanja štetnih tvari iz vlastitih crijeva. Hugo Schottmuller uveo je modernu definiciju 1914. godine i navodi da sepsa predstavlja stanje mikrobne invazije portalnim ulaskom u krvotok, a zatim uzrokuje znakove bolesti. Od tada, pojmovi kao što su „bakterijemija“, „septikemija“, „sepsa“, „sindrom sepse“ i „septički šok“ korišteni su kako bi se ukazalo na bolesnike koji pokazuju sustavne odgovore na infekciju bez posebnih dijagnostičkih kriterija (7). 1980. godine usvojen je termin „sindrom sepse“ koji znači istovremenu pojavnost vrućice ili hipotermije, leukocitoze ili leukopenije, tahikardije i hipotenzije (6). Na konferenciji 1992. nastojalo se uspostaviti konceptualno i praktično definiranje sepse i omogućiti ranu terapijsku intervenciju, a sepsa se definira kao sistemni upalni odgovor i prisutnost infekcije. U kampanji 2012., također se traga za ispravnom definicijom, pa se sepsa definira kao prisutnost (vjerojatna ili dokazana) infekcije zajedno sa sustavnim manifestacijama infekcije, a teška sepsa kao sepsa uz koju postoji organksa disfunkcija ili hipoperfuzija tkiva (7). Opći kriteriji sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS) su:

- vrućica (> 38.3°C) ili hipotermija (< 36°C)
- leukocitoza (>12x10^9/L) ili leukopenija (<4x10^9/L) ili više od 10% nezrelih oblika u diferencijalnoj krvnoj slici
- tahikardija, srčana frekvencija > 90/min (ili odstupanje za više od 2SD normalnog raspona za dob)

Za screening sepse, teške sepse i septičkog šoka koristili su se još:

Upalni kriteriji

- Plazmatski C-reaktivni protein više od 2 S.D. povećan u odnosu na normalnu vrijednosti
- Plazmatski prokalcitonin više od 2 S.D. povećan u odnosu na normalnu vrijednost

Hemodinamski kriteriji

- Arterijska hipotenzija (sistolički arterijski tlak < 90 mmHg, srednji arterijski tlak < 70 mmHg ili pad sistoličkog arterijskog tlaka za > 40 mmHg)

Kriteriji disfunkcije organa

- Arterijska hipoksemija (PaO_2/FiO_2 < 300)
- Akutna oligurija
- Povećan kreatinin (> 0.5 mg/dL)
- Poremećena koagulacija (INR > 1.5 ili aPTT > 60 sec)
- Ileus (odsutnost peristaltike)
- Trombocitopenija (trombociti < 100,000/μL)
- Hiperbilirubinemija (ukupni plazmatski bilirubin > 4 mg/dL)

Kriteriji perfuzije tkiva:

- Hiperlaktatemija
- Smanjeno rekapilarizacijsko vrijeme (7).

Danas je aktualna definicija sa 3. Međunarodnog Konsenzusa o sepsi i septičkom šoku. Glavni nedostatak prethodnih definicija je prekomjerno usmjeravanje na upalu.

Suvremena otkrića opovrgavaju prethodnu teoriju da sepsa slijedi kontinuum prelazeći u tešku sepsu pa septički šok, a kriteriji sindroma sistemnog upalnog odgovora su prema najnovijim navodima nedovoljno osjetljivi i specifični. Problem je i korištenje više definicija i terminologija za sepsu, septički šok i multiorgansko zatajenje, koje rezultiraju u odstupanjima u incidenciji i smrtnosti. Stoga je prema najnovijim smjernicama pojam teška sepsa postao suvišan i ne upotrebljava se (8).

Sepsa je definirana kao životno ugrožavajuća organska disfunkcija uzrokovana neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju. Ova nova definicija naglašava važnost neadekvatnog odgovora domaćina na infekciju, potencijalni letalitet koji je znatno veći od same infekcije i potrebu hitnog prepoznavanja septičnog stanja. Sepsa se klinički dijagnosticira sa 2 ili više bodova u klasifikacijskom bodovnom sustavu za procjenu disfunkcije ili zatajenja organa (SOFA). SOFA kriteriji su sistolička hipotenzija ≤100 mm Hg, tahipneja i izmijenjen mentalni status. Bodovni rang je od 1 do 3, a svaki kriterij vrijedi jedan bod (9).

Septički šok se definira kao podvrsta sepse, kada su hemodinamske, metaboličke i stanične abnormalnosti povezane s većim rizikom smrti nego u slučaju same sepse. Pacijenti sa septičkim šokom mogu se klinički identificirati vrijendostima srednjeg arterijskog tlaka niže od 65 mm Hg i potrebom za terapijom vazopresorima kako bi se srednji arterijski tlak održavao na 65 mm Hg i više te razinom serumskog laktata višom od 2 mmol/L (>18 mg/dL) u odsustvu hipovolemije (10).

Sepsu treba razlikovati od nekompliciranih infekcija. Sepsa je infekcija, neadekvatan odgovor domaćina i disfunkcija organa, odnosno puno ozbiljnije stanje od samo infekcije u kominaciji sa sindromom upalnog odgovora. Okidač je infekcija. Danas se SIRS kriteriji smatraju nedovoljno osjetljivim i nedovoljno specifičnim. Promjene broja bijelih krvnih stanica, temperature i otkucaja srca odražavaju upalu, odgovor domaćina na "opasnost" u obliku infekcije ili drugih ozljeda. SIRS kriteriji ne moraju nužno ukazivati na poremećenu i životno ugrožavajuću reakciju organizma. SIRS kriteriji su prisutni u mnogih hospitaliziranih pacijenata, uključujući i one koji nikada ne razvijaju infekciju i nepostojana je organska disfunkcija (7). Za *screening* pacijenata u kojih se sumnja na sepsu smatra se adekvatnijim SOFA score u odnosu na SIRS. Nijedan od bodovnih sustava ne može dati definitivnu dijagnozu sepse nego se samo koriste kao *screening* metode kako bi se ovo životno

ugrožavajuće stanje što prije dijagnosticiralo, a oba su dobri markeri nekompliciranih infekcija (11).

Problem u dijagnosticiranju sepse je nepostajanje „markera“ ili dijagnostičkog testa koji će potvrditi ili opovrgnuti dijagnozu sepse. Prepoznavanje septičkog pacijenta i pravovremena dijagnoza i intervencija je isključivo ovisna o kliničaru. Prepoznavanje septičkog pacijenta ima 2 glavna elementa. S jedne strane moramo procijeniti vitalnu funkciju organa i stupanj disfunkcije putem objektivnih znakova kao što su hipotenzija, hipoperfuzija promijenjeni mentalni status, acido-bazna neravnotežu, hipoksemija, razine laktata, bubrežna i/ili jetrena disfunkcija i trombocitopenija. Na temelju tih nalaza nužno je započeti suportivnu terapiju bez ikakve daljnje odgode. Započima se i s empirijskom antimikrobnom terapijom, a u međuvremenu se istražuje etiologija (6). Najnovije smjernice za liječenje sepse preporučuju primjenu intavenske antimikrobne terapije unutar jedan sat od postavljanja kliničke dijagnoze sepse ili septičkog šoka, aplikaciju antimikrobnih lijekova širokog spektra kako bi se pokrili svi mogući patogeni, prilagoditi ciljanu terapiju ako se dokaže uzročnik te napominju kako ne preporučuju primjenu profilaktičke terapije u pacijenata koji imaju samo infekciju bez kliničkih znakova sepse ili septičkog šoka (12).

Sepsa je sistemni odgovor imunokompromitirane individue na infekciju koju može uzrokovati i oportunistički mikroorganizam. Sastoji se od dvije faze. Prva je imunosupresivna faza u kojoj se prezentira višestruka disfunkcija organa i pacijent je podložan nozokomijalnoj infekciji. U drugoj fazi slijedi hiperimuni odgovor. Biomarkeri za dijagnozu sepse mogu omogućiti ranu intervenciju, koja je prije svega suportivna, te tako pokušati smanjiti rizik od smrti koji unatoč svim mjerama visok (13).

1.6. Liječenje i specifičnosti infekcija u JIL-u

Bolničke ili nozokomijalne infekcije svojstvene su pacijentima u jedinicama intenzivnog liječenja. U JIL-u su hospitalizirani pacijenti u kritičnim i životno ugrožavajućim stanjima za koje su opasni i oportunistički mikroorganizmi koji u imunokompetentnih osoba ne uzrokuju infekciju. Pacijenti u JIL-u nerijetko su imunokompromitirani te su redovito izloženi cijelom nizu rizičnih faktora za stjecanje nozokomijalnih infekcija. Prolongirani boravak u JIL-u, potreba za mehaničkom ventilacijom, privremena bubrežna disfunkcija,

nedavna operacija, intravaskularni kateteri i imunosupresija neki su od rizičnih faktora zajednički gotovo svakom pacijentu u JIL-u (14).

Osim specifičnosti vezane za pacijente koji su zbog imunokompromitiranog stanja podložni bolničkoj infekciji veliki je problem izvor bolničkih infekcija koje su često uzrokovane biolofilmom. Bakterije i gljive koji su uzročnici infekcija nakupljaju se u biofilmu na raznim površinama, npr. na medicinskoj opremi. U biofilmu ti uzročnici postaju manje osjetljivi na antimikrobna sredstva uključujući sistemske antibiotike, topikalne antiseptike i antimikrobne komponente obrambenog imunološkog sustava domaćina. Infekcije uzrokovane biofilmom obično su lokalizirane, sporo prolaze, ponavljaju se i slabo kontroliraju antibioticima ili antisepticima. Imuni odgovor domaćina na stalnu prisutnost mikroorganizama može dovesti do kolateralne štete na susjednom zdravom tkivu, uz dugo perzistirajuću infekciju. Nekoliko poznatih primjera infekcija povezanih s biofilmom su infekcija mokraćnog sustava povezana s kateterom, infekcija respiratornog sustava povezana s mehaničkom ventilacijom, infekcija protetskoga zgloba i kronične kožne rane (15).

Jedna od glavnih specifičnosti infekcija u JIL-u odnosno problema liječenja je povećana antimikrobna rezistencija koja je danas jedan od vodećih globalnih problema na polju medicine. Od 1940-ih godina kada su antibiotici uvedeni u medicinu, zdravlje i dobrobit ljudi diljem svijeta znatno su se poboljšali. Međutim, nakon mnogo desetljeća uspjeha s antibioticima, svijet se suočava s ozbiljnom prijetnjom bakterijskih infekcija i otpornosti na antibiotike koja je prisutna u svim zemljama svijeta i dovodi nas u „globalnu antimikrobnu eru“. Samo u SAD-u, godišnji trošak povezan s antimikrobnom rezistencijom procjenjuje se na 55 milijardi dolara. Jedinica intenzivnog liječenja smatra se „epicentrom“ visokorizičnih nozokomijalnih infekcija. Pacijenti u JIL-u su skloni infekcijama osim zbog prije spomenutih različitih invazivnih postupaka, uključujući intubaciju, mehaničku ventilaciju i pristup krvožilnom sustavu i zbog nekih lijekova (sedativi, relaksanti mišića) koji također povećavaju rizik od infekcije (16).

Tijekom proteklih godina bakterijska rezistencija na antimikrobna sredstva postupno raste diljem svijeta. Postupno se pojavljuje rezistencija na empirijsku terapiju, antimikrobna sredstva koja se apliciraju za određenog uzročnika prije nalaza hemokulture. Rezultat toga su kašnjenja u propisivanju učinkovitih antimikrobnih sredstava, odnosno ciljane terapije koja se počinje bitno razlikovati od one empirijske te sukladno tome raste i stopa smrtnosti u svim bolničkim uvjetima, osobito u JIL-u (14).

Kašnjenje s adekvatnom empirijskom terapijom u ugroženih pacijenata u JIL-u značajno može povećati stopu smrtnosti dok rana aplikacija adekvatne antimikrobne terapije značajno poboljšava kliničke ishode. Adekvatna rano primjenjena empirijska terapija značajnije utječe na poboljšanje ishoda od uvođenja lijeka izbora nakon mikrobiološkog nalaza. Empirijsko uvođenje antibiotika širokog spektra za najvjerojatnije uzročnike kod sumnje na infekciju, a prije potvrde uzročnika i nalaza antibiograma trebala bi biti glavna strategija u liječenju nozokomijalnih infekcija. Ključno za optimiziranje adekvatne empirijske terapije je poznavanje lokalne epidemiologije, odnosno najvjerojatnijih višestruko rezistentnih uzročnika kao i stopu rezistencija (14).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja bio je retrospektivnom analizom ispitati razlike septičnih pacijenata i onih s bakterijemijom s obzirom na ishod, analizirati najčešće izolate hemokultura i njihovu osjetljivosti na antibiotike, analizirati korištenu antimikrobnu terapiju te prikazati osobitosti ispitanika kao što su indikacija i trajanje liječenja, dobivena antimikrobna terapija i upalni parametri u JIL-u KBC-a Split.

2.2. Hipoteze

1. Očekuje se veći dio pacijenata na polimikrobnoj terapiji.

2. Predviđa se povezanost duljine boravka na JIL-u i broja apliciranih antibiotika pojedinom ispitaniku.

3. Očekuje se značajan udio Gram-negativnih bakterija među izolatima hemokultura.

4. Očekuje se određeni udio gljiva među izolatima hemokultura kod dugoležećih pacijenata povezanih s različitim operacijskim zahvatima prvenstveno u abdomenu.

5. Predviđa se da su vrijednosti upalnih parametara veće u ispitanika sa sepsom u odnosu na one s bakterijemijom.

6. Očekuje se lošija prognoza pacijenta sa sepsom u odnosu na pacijente s bakterijemijom.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Subjekti istraživanja

Pacijenti hospitalizirani u JIL-u KBC-a Split u vremenskom razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2017. godine.

3.2. Mjesto istraživanja

Podaci su prikupljeni za pacijente koji su hospitalizirani u jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split. Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split radi na dva lokaliteta, Križine i Firule. JIL na lokaciji Firule podijeljen je u dva dijela, opći JIL i kardio JIL. Svi prikupljeni podatci odnose se na pacijente hospitalizirane u općem JIL-u lokaliteta Firule.

3.3. Ustroj istraživanja

S obzirom na vremensku odrednicu provedeno istraživanje je retrospektivno kohortno budući da skupina ispitanika oblikovana u određenom trenutku u prošlosti ima zajedničku značajku, liječenje u jedinici intenzivnog liječenja. Prema načelu raspodjele ispitanika u skupine provedeno istraživanje je primarno opažajno, prikupljeni su podaci o postojećem stanju bez utjecaja na ispitanike ili provedbe intervencija nad ispitanicima. Provedeno istraživanje je prema svrsi aplikativno, ima izravnu praktičnu vrijednost, a rezultati će biti izravno primjenjivi u formiranju empirijske terapije i donošenju odluka u svrhu sprječavanja, otkrivanja i boljeg liječenju infekcija u JIL-u.

3.4. Opis istraživanja

Istraživanje je provedeno na temelju podataka prikupljenih iz pismohrane Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split. Istraživanje uključuje 304 pacijenta od čega je njih 15 hospitalizirano više puta. Osim općih podataka o spolu i dobi koji se odnose na 304 pacijenta, ostatak podataka je analiziran na temelju 323 pregledane povijesti bolesti budući da se svaki prijem pacijenta bilježi zasebno.

Istraživanje je provedeno u nekoliko koraka, prikupljanje podataka za istaživanu populaciju, unošenje podataka u računalo u obliku tablica, statistička obrada podataka, grafičko prikazivanje te tumačenje rezultata.

Za svaki prijem pacijenta bilježeni su: ime i prezime, datum rođenja, datum prijema i otpusta, osnovni razlog prijema, za svaki dan boravka antibiotska terapija i vrijednosti upalnih parametara (leukociti, CRP, prokalcitonin, najniža i najviša tjelesna temperatura) te ishod liječenja. Ukoliko je pacijent otpušten smatra se izliječenim odnosno da je ishod pozitivan, a negativan ukoliko je došlo do letalnog ishoda. Za svakog pacijenta naznačeno je ukoliko mu je za vrijeme hospitalizacije dijagnosticirana sepsa, septički šok ili multiorgansko zatajenje. Pregledani su svi nalazi hemokultura. Ukoliko pacijentu hemokultura nije rađena ili je sterilna promatran je u skupini negativnih hemokultura. Ukoliko je u hemokuluri izoliran mikroorganizam zabilježen je antibiogram.

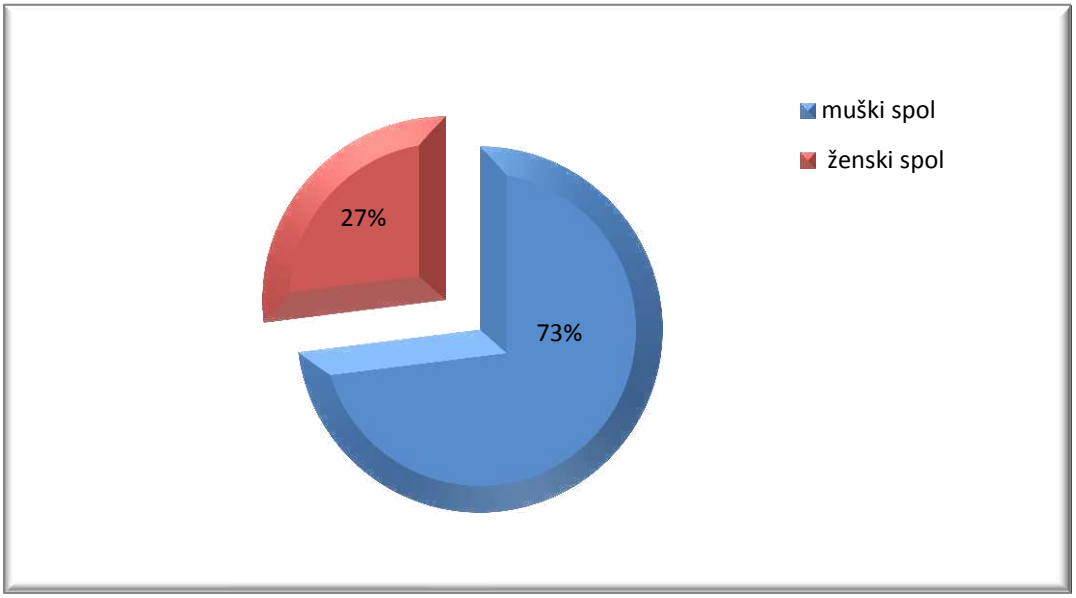
3.5. Statistička obrada podataka

Unos podataka u tablice, grupiranje podataka, izrada tablice i dijagrama te Pearsonov koeficijent korelacije rađeni su u programu Microsoft Office Excel 2010 za Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). T test i p vrijednost iz Pearsonovog testa izračunata je u programu MedCalc za Windows, verzija 15.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgija), a vrijednost $p<0,01$ u Pearsonovom testu i $p<0,05$ u t-testu smatrana je statistički značajna.

4. REZULTATI

4.1. Opći podatci o spolu i dobi

Na slici 1. prikazana je struktura populacije s obzirom na spol. Od 304 pacijenta u uzorku 222 (73,03%) je muškog, a 82 (26,97%) ženskog spola. Zastupljenost muškog spola je gotovo 3 puta veća u odnosu na ženski.



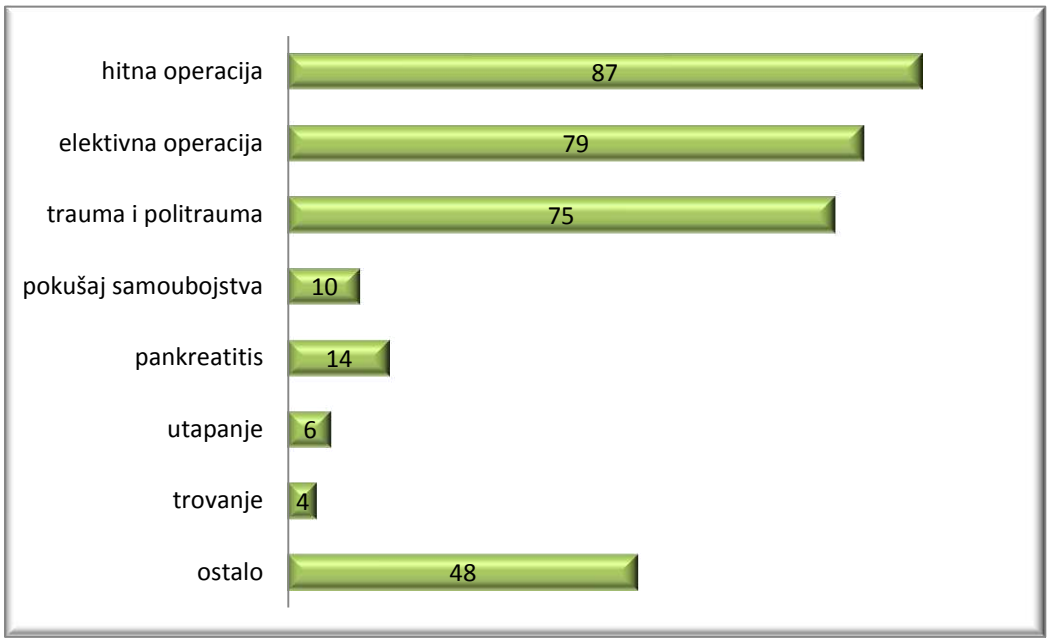
Slika 1. Struktura pacijenata po spolu

Analizirana je struktura uzorka s obzirom na dob. Prosječna dob pacijenata je približna 60 godina (59,7 godina). Prosječno odstupanje od prosječne dobi je približno 18. Najmlađi pacijent u populaciji bio je osamnaestogodišnjak, a najstariji devedesetdvogodišnjak, pa je raspon dobi u uzorku 74 godine. Medijan dobi je 63. Najmlađih 25% pacijenata je u dobi od 18 do 49 godina, a najstarijih 25 % u dobi od 74 do 92 godine. Ostali pacijenti su u dobi od 49 do 74 godine.

4.2. Indikacije i duljina boravka u JIL-u

Analizirano je trajanje hospitalizacije u JIL-u za sve ispitanike. Prosječno trajanje liječenja u JIL-u iznosilo je oko 9 dana. Prosječno odstupanje od prosječne duljine trajanja liječenja u JIL-u je 12,5. Najdulje liječeni pacijent u JIL-u je boravio 141 dan, a najkraće liječenje trajalo je 1 dan pa je raspon dana provedenih u JIL-u 140. Četvrtina pacijenata je liječena 3 ili kraće od tri dana, četvrtina 11 dana ili dulje. Medijan trajanja hospitalizacije iznosio je 5 dana.

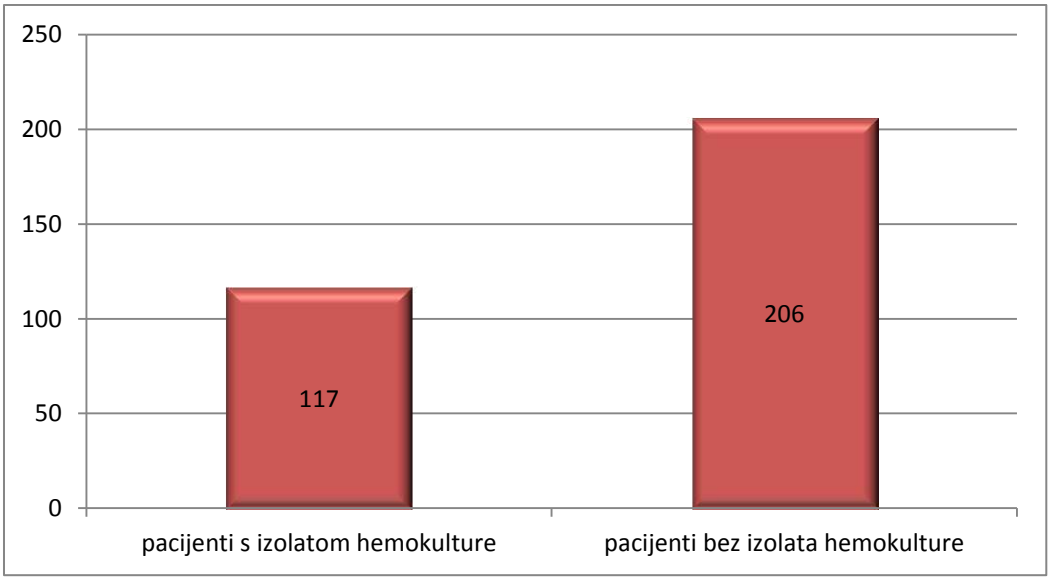
Na slici 2. prikazani su najčešći razlozi prijema u opći JIL. Zapravo su svi pacijenti zaprimljeni u JIL zbog istog razloga, akutne respiracijske insuficijencije i potrebe za mehaničkom ventilacijom, potrebe za nadzorom vitalnih funkcija i drugim mjerama intenzivnog liječenja. Velika većina pacijenata imala je cijeli niz dijagnoza za vrijeme prijema, liječenja i otpusta pa su na slici 2. prikazani primarni razlozi prijema odnosno stanja koja su dovela do respiracijske insuficijencije i potrebe za mehaničkom ventilacijom ili drugim mjerama intenzivnog liječenja. Od ukupnog broja pacijenata njih 241 (59%) hospitalizirano je nakon operativnog zahvata, elektivnog ili hitnog, ili kao posljedica ozljeđivanja jednog ili više organa ili organskih sustava.



Slika 2. Primarni razlozi prijema u JIL

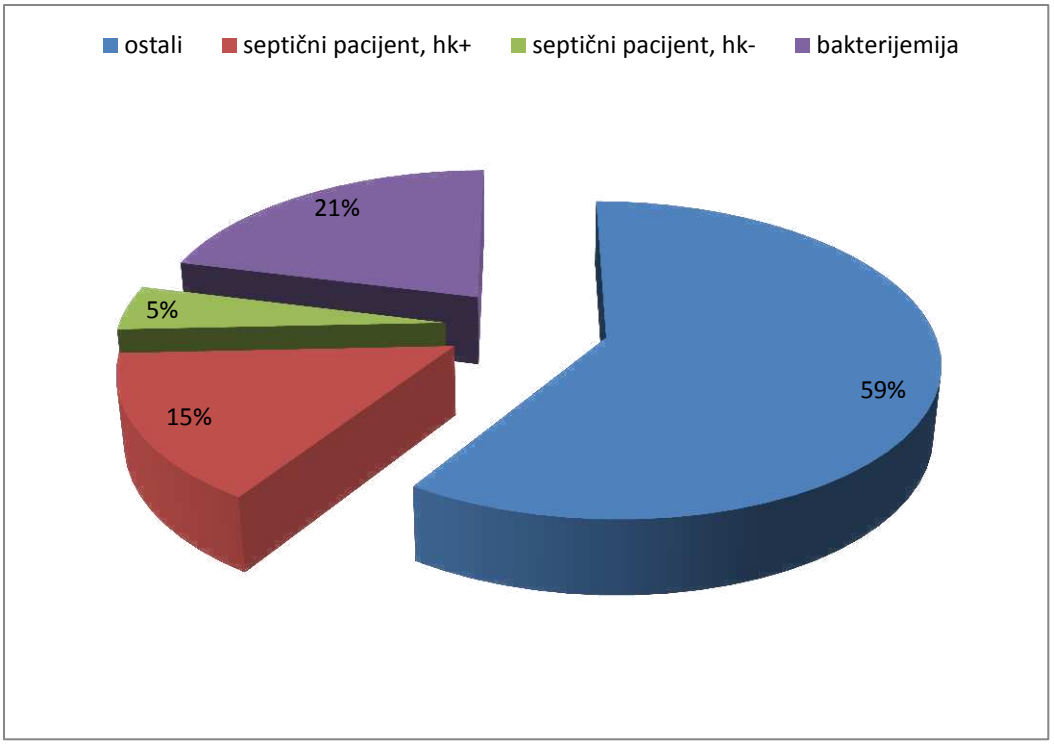
4.3. Incidencija bakterijemije i sepse

Slika 3. prikazuje koliko je pacijenata s pozitvnom ili negativnom hemokulturom u ukupnom uzorku. Od 323 pregledane povijesti bolesti u 117 (36%) pacijenata je u hemokulturi izoliran mikroorganizam ili više njih. U 206 (64%) pacijenata hemokultura je bila sterilna ili nije rađena.



Slika 3. Zastupljenost pacijenata s pozitivnom hemokulturom

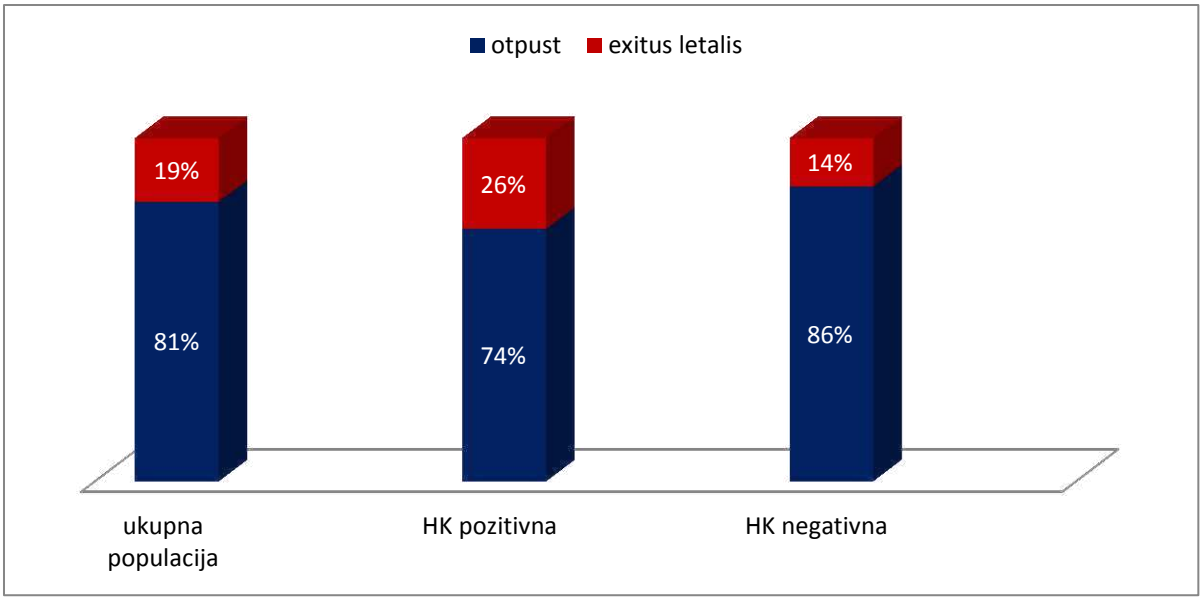
Na slici 4. prikazana je zastupljenost bakterijemije i sepse u odnosu na ukupni uzorak. U odnosu na ukupni uzorak 49 pacijenata (15%) je uz pozitivnu hemokulturu imalo dijagnosticiranu sepsu, septički šok ili multiorgansko zatajenje. 68 pacijenata (21%) imalo je izoliranu bakerijemiju. Zastupljenost sepse u odnosu na ukupnu istraživanu populaciju je 64 pacijenata (20%) s tim da od njih 64 u 15 pacijenata nije pronađen izolat ili hemokultura nije rađena, odnosno klinički se radilo o sepsi ili septičkom šoku, ali mikrobiološki nije dokazano. Ostali pacijenti su bili bez kliničkih znakova infekcije, sa sterilnom hemokulturom ili bez urađene hemokulture.



Slika 4. Incidencija izolirane bakterijemije i sepse

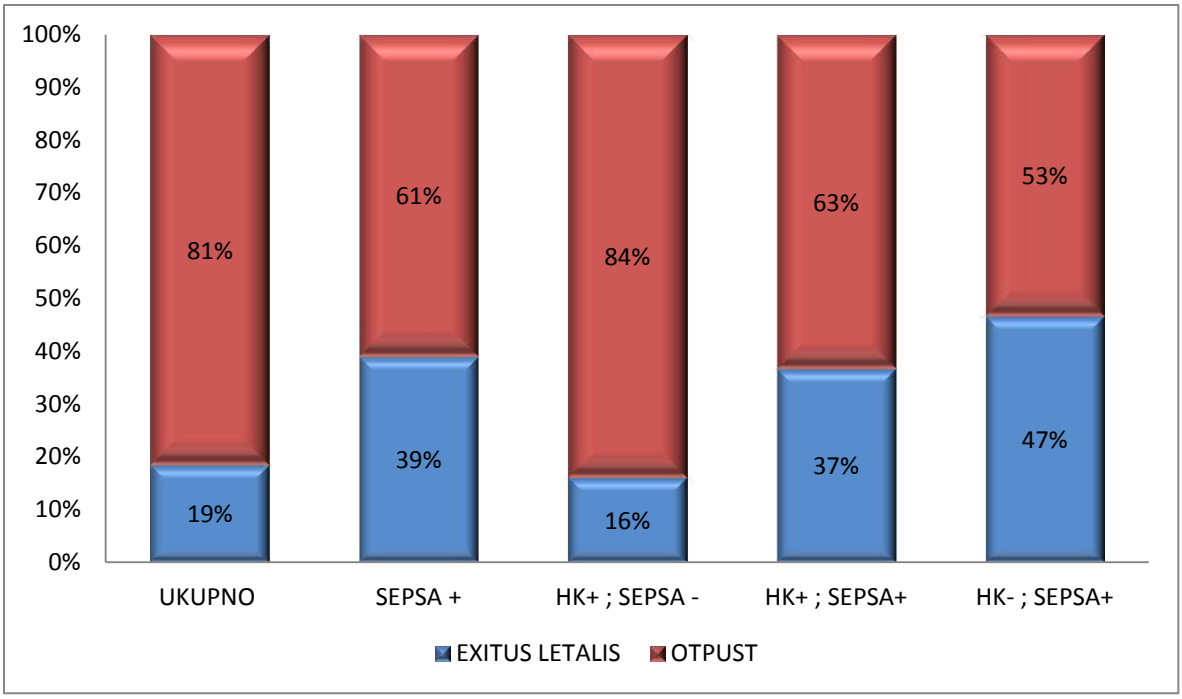
4.4. Odnos smrtnosti i izlječenja s obzirom na prisutnost bakterijemije i sepse

Na slici 5. prikazan je odnos smrtnosti i izlječenja cjelokupne promatrane populacije te odnos smrtnosti i izlječenja s obzirom na postojanje izolata u hemokulturi. Od ukupno 323 pacijenta kod njih 60 (19%) došlo je do smrtnog ishoda. Od 117 pacijenata u skupini s pozitivnom hemokulturom 86 (74%) je otpušteno s odjela, a u 31 (26%) ishod je bio letalan. Od 206 pacijenata kojima za vrijeme liječenja hemokultura nije rađena ili je bila sterilna, 177 (86%) pacijenata je otpušteno s odjela, smatra se izliječeno što je 12% više u odnosu na skupinu s pozitivnom hemokulturom.



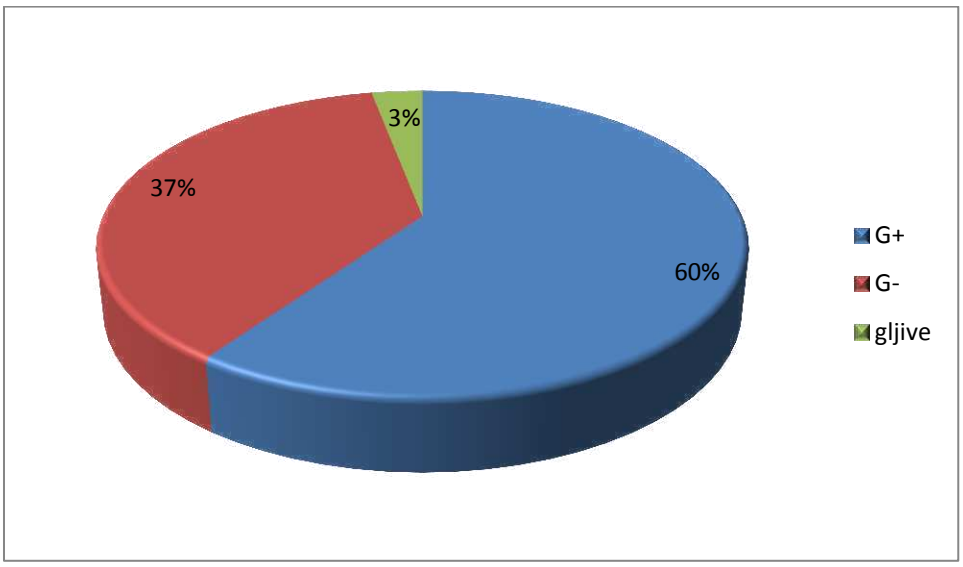
Slika 5. Postotak smrtnosti s obzirom na postojanje izolata u hemokulturi

Na slici 6. prikazan je također odnos smrtnosti i izlječenja, ali s obzirom na postojanje dijagnoze sepse ili septičkog šoka. U ukupnom uzorku incidencija sepse i septičkog šoka kako je navedeno prethodno iznosila je 64 na 323 pacijenta (19,81%). Od ukupnog broja pacijenata s dijagnozom sepse i septičkog šoka 25 (39,06%) imalo je negativan ishod liječenja. Sličan je odnos smrtnosti i izlječenja u podskupini koja je imala sepsu i hemokulturu pozitivnu, odnosno mikrobiološku potvrdu dijagnoze gdje je bilo 49 pacijenata i 18 (36,73%) smrtnih slučajeva. Očekivano je najmanji postotak smrtnosti u podskupini s izoliranom bakterijemijom koja broji 68 pacijenata od kojih je 57 (84%) izliječeno i otpušteno s odjela. Najveći postotak smrtnosti u odnosu na izlječenje je u pacijenata koji su imali kliničku dijagnozu sepse ili septičkog šoka, ali mikrobiološki dijagnoza nije dokazana. U toj podskupini je bilo 15 pacijenata od čega je kod 7 (46,67 %) došlo do letalnog ishoda.



Slika 6. Odnos smrtnosti i izliječenja po skupinama

4.5. Hemokultura i izolirani mikroorganizmi



Slika 7. Zastupljenost bakterija i gljiva u nalazima hemokulture

Na slici 7. prikazana je zastupljenost Gram-pozitvnih, Gram-negativnih bakterija i gljiva među ukupnim izolatima. Ukupno je analizirano 198 izoliranih mikroorganizama kod

117 pacijenata s pozitivnom hemokulturom. Od 198 izoliranih mikroorganizama 118 (60%) je bilo gram pozitivnih bakterija, 74(37%) gram negativnih bakterija, a preostalih 6 (3%) izolata činile su gljive.

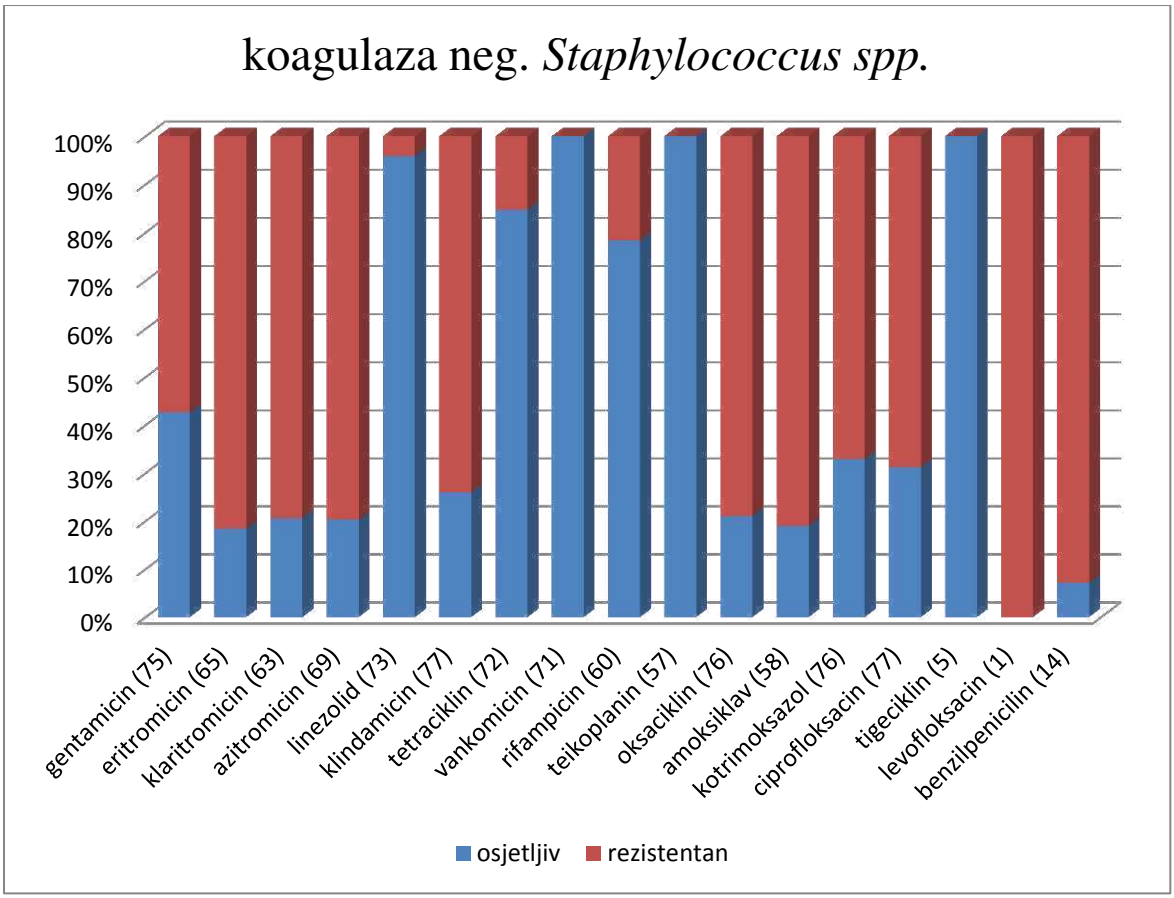
U tablici 1. prikazani su svi izolirani mikroorganizmi kod 117 pacijenata s pozitivnom hemokulturom. Prikazano je kod koliko je pacijenata koji mirkoorganizam izoliran te zastupljenost tog izolata u odnosu na ukupno 198 izolata. Najčešće izolirani mikroorganizam je bio koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* čiji je udio 106 (30,30%) od svih izoliranih mikroorganizama, zatim meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* čiji je udio 35 (17,68%) izoliranih mikroorganizama, a treći najčešće izolirani mikroorganizam je *Acinetobacter baumannii* čiji je udio 31 (15,66%) ukupnih izolata. Više od polovice svih izolata pripada skupini *Staphylococcus spp.* (koagulaza negativni *Staphylococcus spp.*, meticilin rezistentni i meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis* te meticilin rezistentni i meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*). Među gram negativnim bakterijama najčešće izoliran mikroorganizam je *Acinetobacter baumannii*, a slijede ga izolati iz obitelji enterobakterija (*Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*) čiji je zajednički udio 28 (14%) ukupno izoliranih mirkoorganizama. Svaki od ostalih izoliranih mikroorganizma, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, beta hemolitički streptokok grupe F, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida spp*. je s udjelom manjim od 10 (5%) od ukupnog broja izolata.

Tablica 1. Zastupljenost pojedinog izolata

Ukupan broj izoliranih mikroorganizama	N (198)	udio
Gram pozitivne bakterije	**118**	**59,60%**
Staphylococcus spp.	106	53,54%
meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA)	5	2,53%
meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA)	4	2,02%
meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis* (MSSE)	2	1,01%
meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)	35	17,68%
koagulaza negativni *Staphylococcus spp.*	60	30,30%
Corynebacterium spp.	2	1,01%
Streptococcus pneumoniae	1	0,51%
beta hemolitički streptokok grupe F	1	0,51%
Clostridium spp.	3	1,52%
Enterococcus spp.	5	2,53%
Gram negativne bakterije	**74**	**37,37%**
Acinetobacter baumannii	31	15,66%
Klebsiella pneumoniae	14	7,07%
Klebsiella oxytoca	2	1,01%
Pseudomonas aeruginosa	5	2,53%
Providencia spp.	1	0,51%
Serratia spp.	2	1,01%
Propionibacterium acnes	8	4,04%
Enterobacter spp.	3	1,52%
Proteus mirabilis	5	2,53%
Escherichia coli	2	1,01%
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,51%
Gljive	**6**	**3,03%**
Candida paraprsilosis	2	1,01%
Candida albicans	4	2,02%

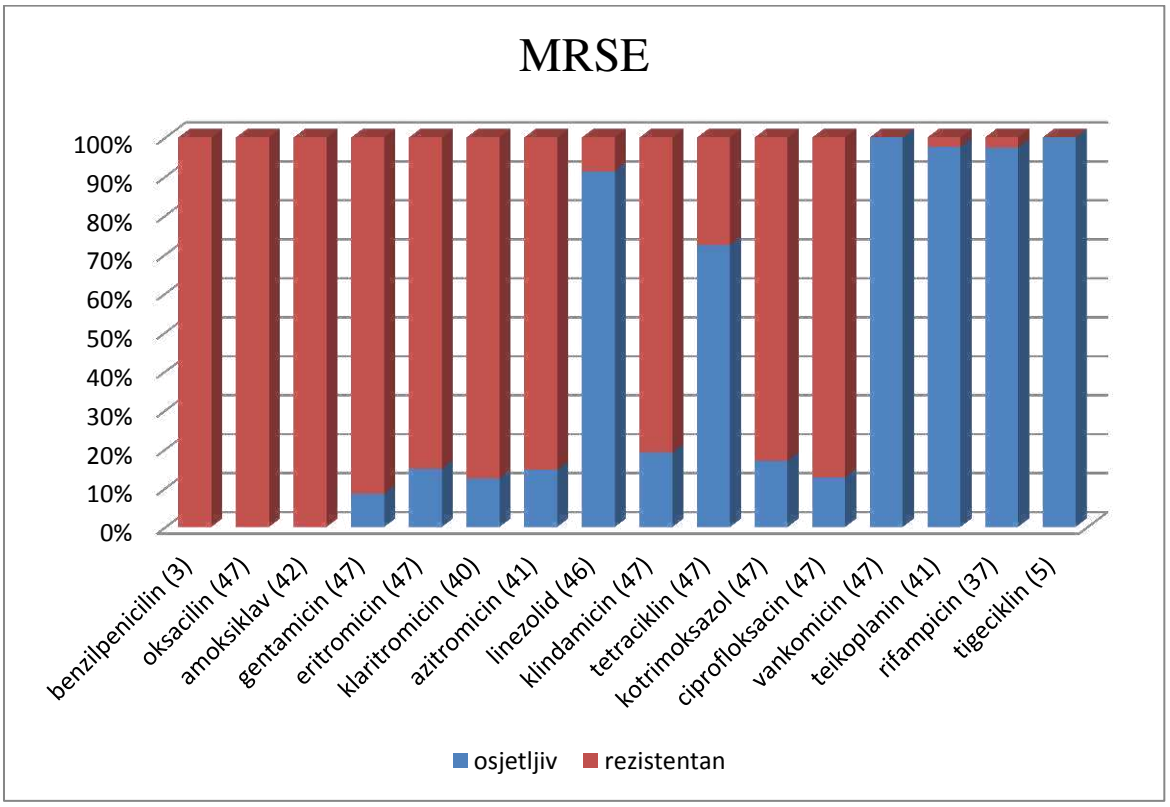
4.6. Osjetljivost najčešćih izolata na antibiotike

Najčešće izolirani mikroorganizam bio je koagulaza negativni *Staphylococcus spp*. izoliran kod 60 pacijenata. Njegova osjetljivost na antibiotike analizirana je na temelju 78 pripadajućih antibiograma, a slika 8. prikazuje rezultate osjetljivosti. Broj uz antibiotik pokazuje koliko se puta taj antibiotik pojavljuje u analiziranim antibiogramima. Ovaj je izolat u 100% slučajeva bio osjetljiv na vankomicin, teikoplanin i tigeciklin. Na linezolid je pokazao osjetljivost u 96% slučajeva, tetraciklin 85% i rifampicin u 78% slučajeva. Na ostale je antibiotike u više od 50% slučajeva pokazana rezistencija. Na gentamicin je bio osjetljiv u 43% slučajeva. Na ostale prikazane antibiotike ovaj je izolat bio rezistentan u više od 60% slučajeva.



Slika 8. Osjetljivost koagulaza neg. stafilokoka na antibiotike

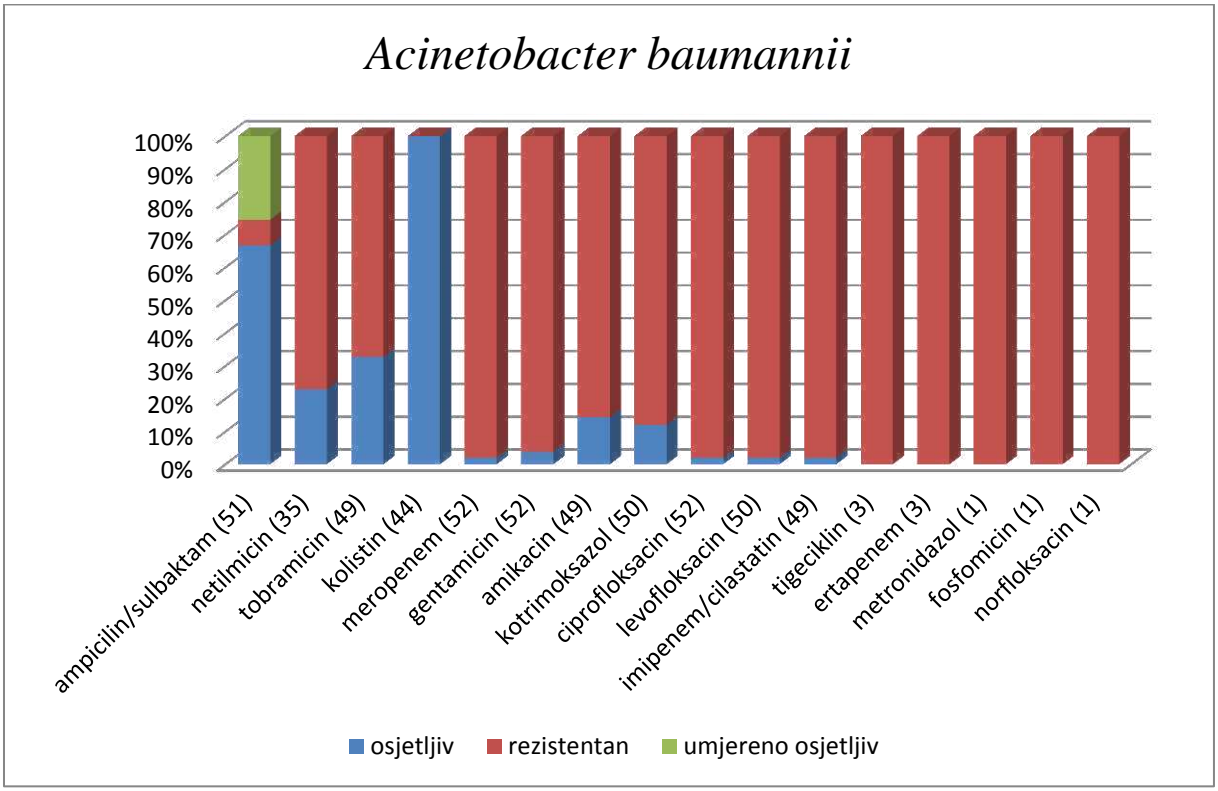
Slika 9. prikazuje osjetljivost meticilin rezistentnog *Staphylococcus epidermidisa* na antibiotike koji je izoliran u 35 pacijenata. Osjetljivost MRSE na antibiotike analizirana je na temelju 48 antibiograma. Broj uz antibiotik označava u koliko se antibiograma testirala osjetljivost na isti, a u stupcima je prikazan odnos osjetljivosti i rezistencije na antibiotik. Na benzilpenicilin, oksacilin i kombinaciju amoksicilin/klavulanska kiselina MRSE pokazuje 100% rezistenciju. Više od 80% MRSE je rezistentan na gentamicin, eritromicin, klaritromicin, azitromicin, klindamicin, kotrimoksazol i ciprofloksacin. Na tetraciklin ova je bakterija bila osjetljiva u 72% slučajeva, a na linezolid u 92%. Na vankomicin, teikoplanin, rifampicin i tigeciklin MRSE pokazuje osjetljivost u 97% i više slučajeva.



Slika 9. Osjetljivost MRSE na antibiotike

Bakterija *Acinetobacter baumannii* izolirana je u 31 pacijenta. Osjetljivost ove bakterije na antibiotike prikazana je na slici 10., a rezultati su dobiveni na temelju 52 analizirana antibiograma. Broj uz antibiotik pokazuje koliko se on puta pojavljuje u analiziranim antibiogramima. Ova je bakterija u 100% slučajeva bila rezistentna na tigeciklin, ertapenem, metronidazol, fosfomicin i norfloksacin uz napomenu da se osjetljivost na tigeciklin i ertapenem testirala u samo 3 antibiograma, a za ostale prethodno navedene samo jednom. *Acinetobacter baumannii* pokazuje rezistenciju u čak 98% slučajeva na meropenem,

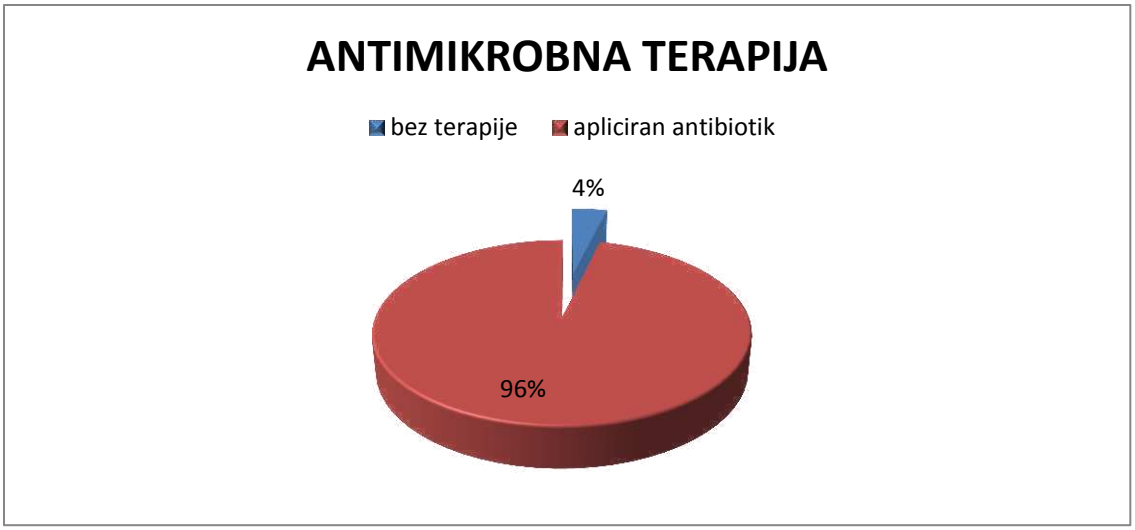
ciprofloksacin, levofloksacin te kombinaciju imipenem/cilastatin. Uglavnom je pokazana rezistencija i na netilmicin (77%), tobramicin (67%) te na gentamicin, amikacin i kotrimoksazol od 86 do 96 %. Na kombinaciju ampicilin/sulbaktam bakterija pokazuje rezistenciju u samo 8% slučajeva. Na kolistin bakterija je bila 100% osjetljiva.



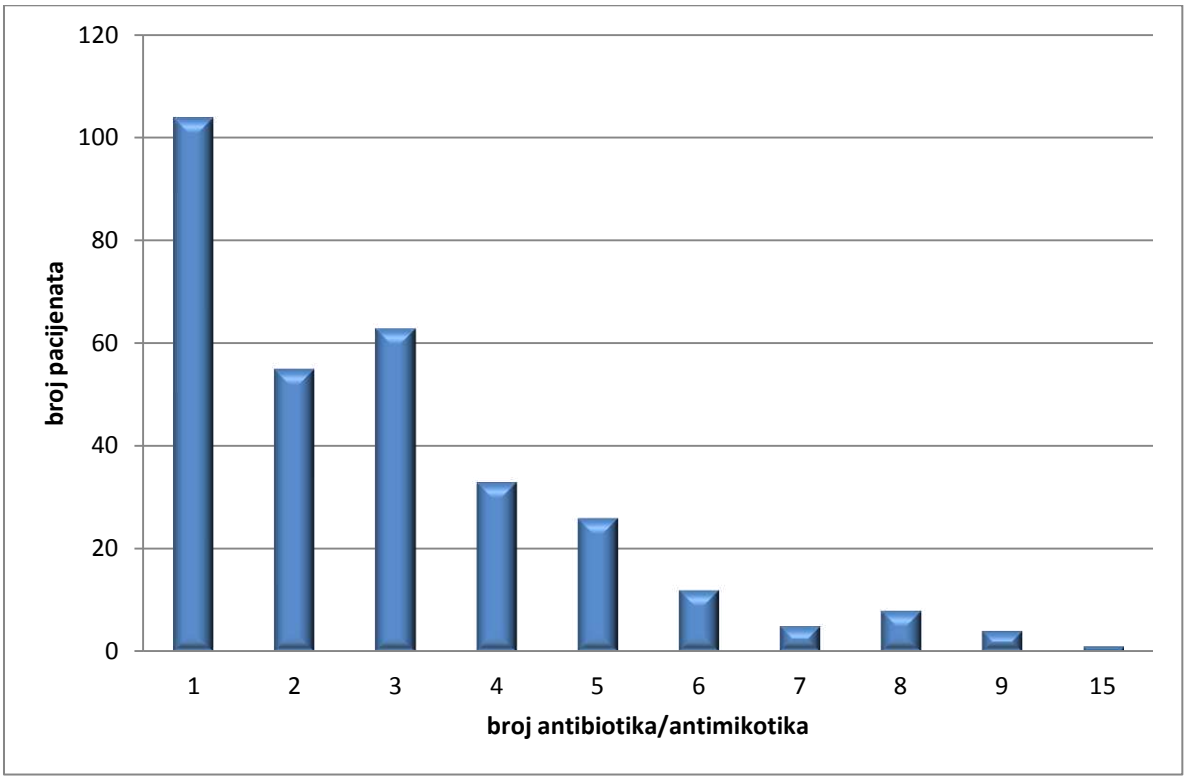
Slika 10. Osjetljivost *Acinetobacter baumannii* na antibiotike

4.7. Aplicirani antibiotici i antimikotici

Slika 11. prikazuje odnos pacijenata koji nisu primali nikakvu antimikrobnu terpiju za vrijeme liječenja i pacijenata kojima je apliciran barem jedan antibiotik ili antimikotik za vrijeme hospitalizacije. Samo 12 (4%) pacijenata nije dobilo niti jedan antibiotik.



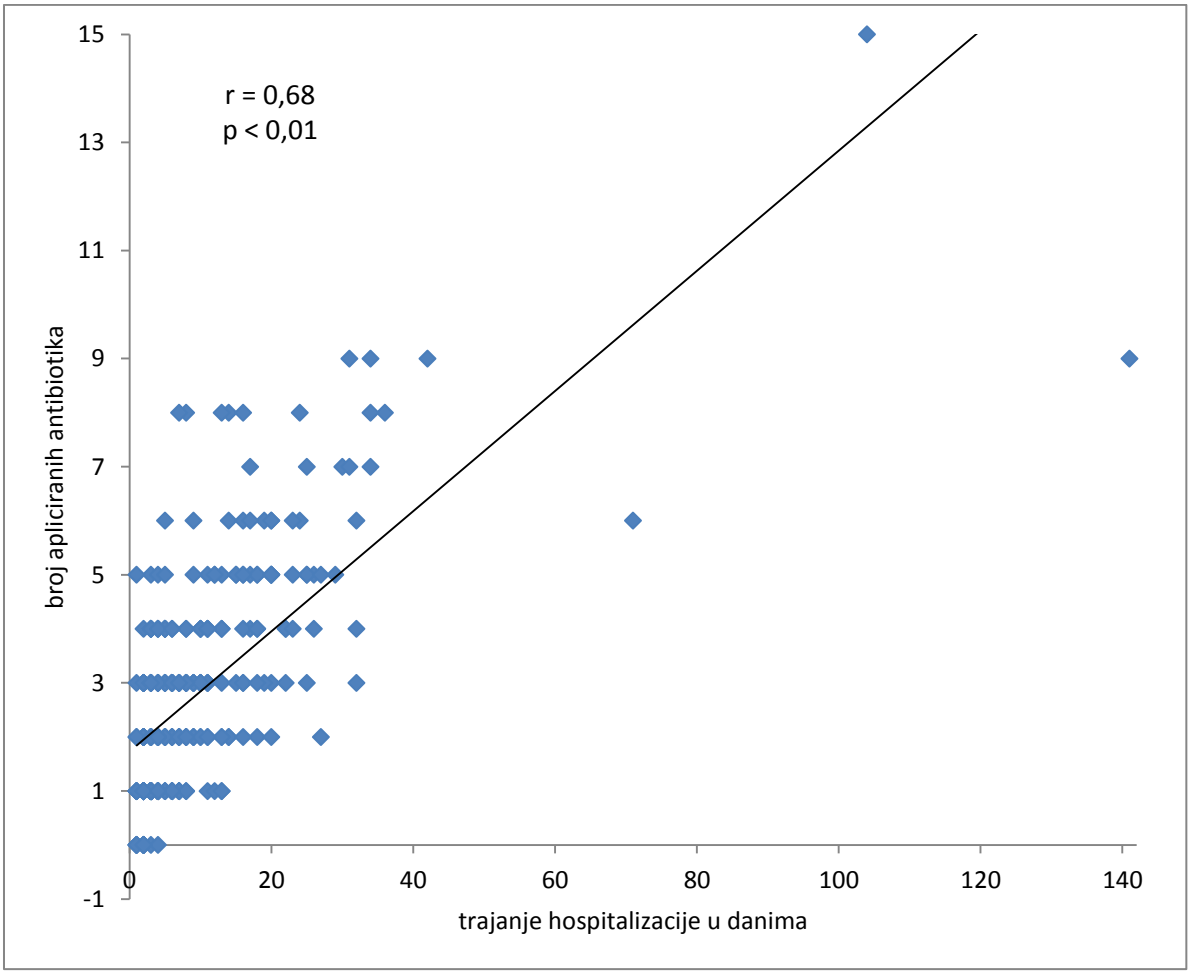
Slika 11. Upotreba antimikrobnih lijekova



Slika 12. Mono/polimikrobna terapija

Slika 12. prikazuje kvantitavni odnos antimikrobne terapije u promatranoj skupini pacijenata. Od 323 pacijenta, 311 pacijenata primalo je 1 ili više antibiotika ili antimikotika za

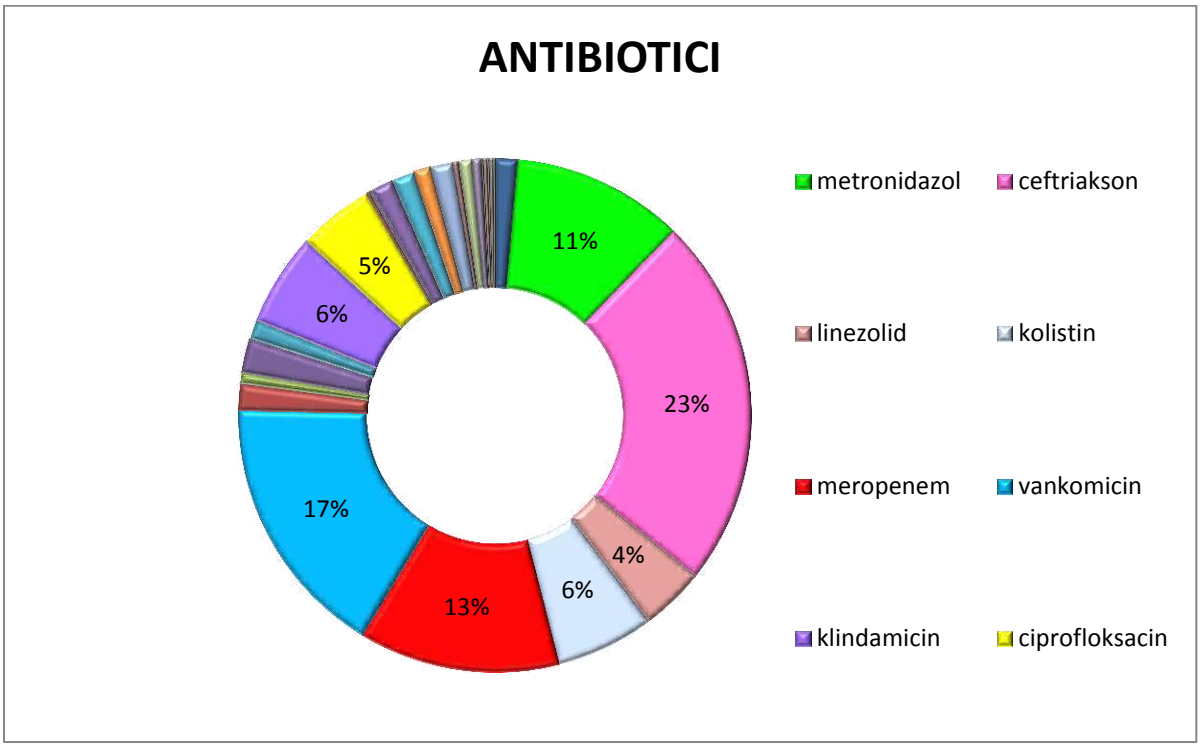
vrijeme boravka u JIL-u. Samo 1 antibiotik za vrijeme liječenja primala su 104 pacijenta (34%). Nije bilo slučaja da je netko dobio antimikotik kao jedinu terapiju. Najviše pacijenata, 177 (57%) primalo je od 2 do 5 antibiotika i/ili antimikotika. Za vrijeme liječenja 29 (9%) pacijenata dobivalo je od 6 do 9 antibiotika/antimikotika. Samo je jedan pacijent primio 15 različitih antibiotika/antimikotika, ali duljina boravka tog pacijenta u JIL-u bila je preko 100 dana.



Slika 13. Dijagram korelacije trajanja liječenja i apliciranih antibiotika

Slika 13. prikazuje povezanost broja primljenih antibiotika i trajanja hospitalizacije. Pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije izračunato je kako postoji stvarna značajna pozitivna povezanost broja apliciranih antibiotika i dana provedenih u JIL-u. Što je duži boravak u JIL-u veći je i broj apliciranih antimikrobnih lijekova. ($r = 0,67$; $p < 0,01$).

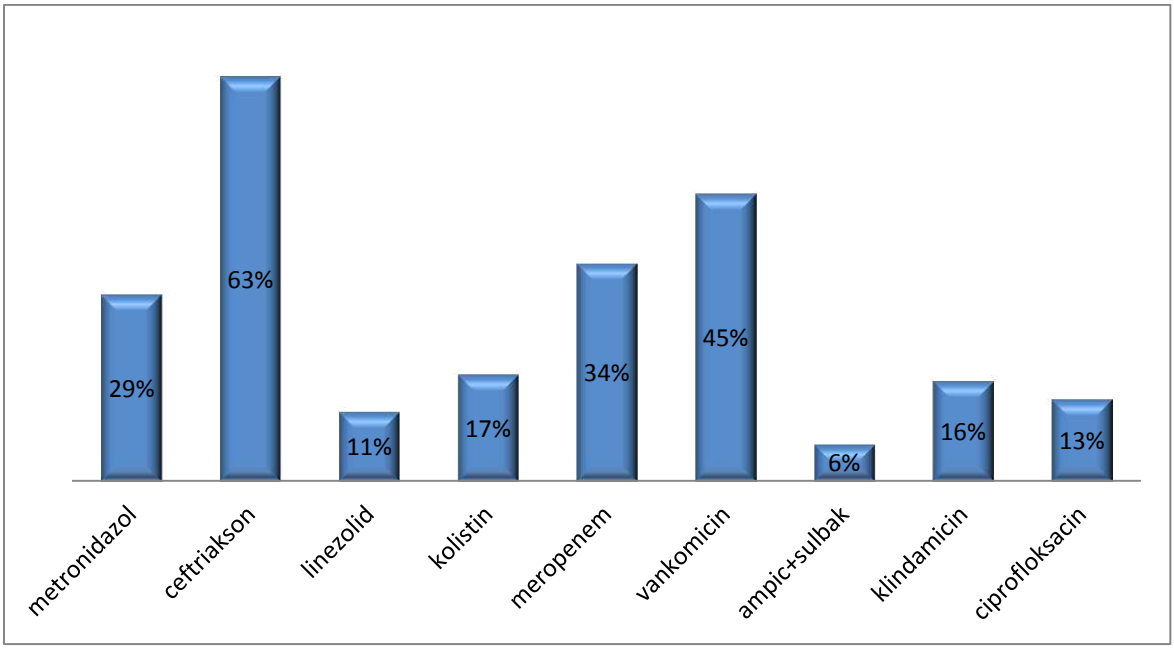
Analizirano je ukupno 839 aplikacija 27 različitih antibiotika u 311 pacijenata koji su primili neki oblik antimikrobne terapije. Na slici 14. prikazana je zastupljenost pojedinog antibiotika u odnosu na ukupan broj aplikacija. 4 najčešće aplicirana antibiotika su ceftriakson 197 (23%), vankomicin 140 (17%) , meropenem 106 (13%) i metronidazol 91(11%). Zastupljenost kolistina je 52 (6%), klindamicina 49 (6%), ciprofloksacina 40 (5%), a linezolida 34 (4%) ukupnih aplikacija. Kombinacije antibiotika piperacilin i tazobaktam, ampicilin i sulbaktam, amoksicilin i klavulanska kiselina te sulfametoksazol i trimetoprim kao i ostali korišteni antibiotici, cefazolin, ertapenem, penicilin, imipenem, cefepim, teikoplanin, gentamicin, ceftazidim, fosfomicin, moksifloksacin, kloksacilin, kotrimoksazol, doksiciklin, levofloksacin i rifampicin zastupljeni su u 18 (2%) aplikacija ili manje.



Slika 14. Postotak aplikacija antibiotika

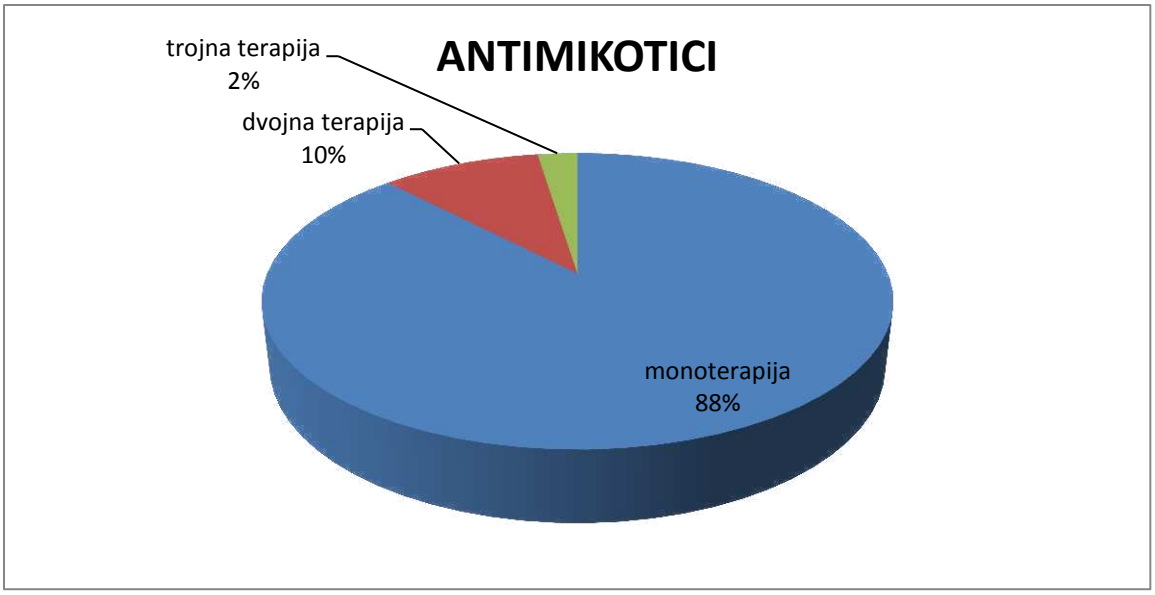
Na slici 15. prikazani su najčešće korišteni antibiotici u odnosu na broj pacijenata kojima je određeni antibiotik apliciran. Nakon ceftriaksona kojeg je primalo više od polovice pacijenata, značajan dio pacijenata primao je i vankomicin 140 (45%), meropenem 106 (34%) i metronidazol 91 (29%). Linezolid, ciprofloksacin, klindamicin i kolistin primalo je od 34

(11%) do 52 (17%) pacijenta. Kombinacija amplicilin/sulbaktam je primjenjena u 18 (6%) pacijenata. Ostali antibiotici primjenjeni su izuzetno rijetko, u 14 (5%) ili manje pacijenata.



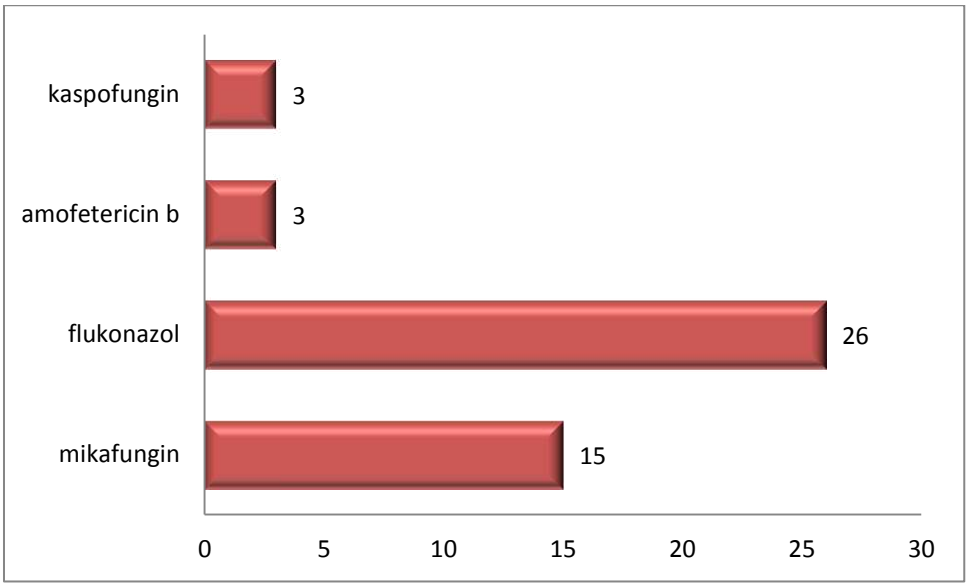
Slika 15. Najčešće primjenjeni antibioitici

Na slici 16. prikazan je odnos mono/politerapije u skupini pacijenata kojoj su aplicirani antimikotici. Antimikotici su primjenjeni kod 41 pacijenta (13%) ukupne populacije. Od pacijenata koji su primali antimikotike 36 (88%) primalo je jedan antimikotik, 4 pacijenta (10%) 2 antimikotika, a samo je 1 pacijent (2%) primao 3 antimikotika za vrijeme hospitalizacije.



Slika 16. Upotreba antimikotika

Slika 17. prikazuje u koliko je pacijenata primjenjen određeni antimikotik. Daleko najčešće je korišten flukonazol i njega je primalo 26 pacijenata. Slijedi ga mikafungin koji je primalo 15 pacijenata. 3 pacijenta su primala kaspofungin i 3 amfotericin B.



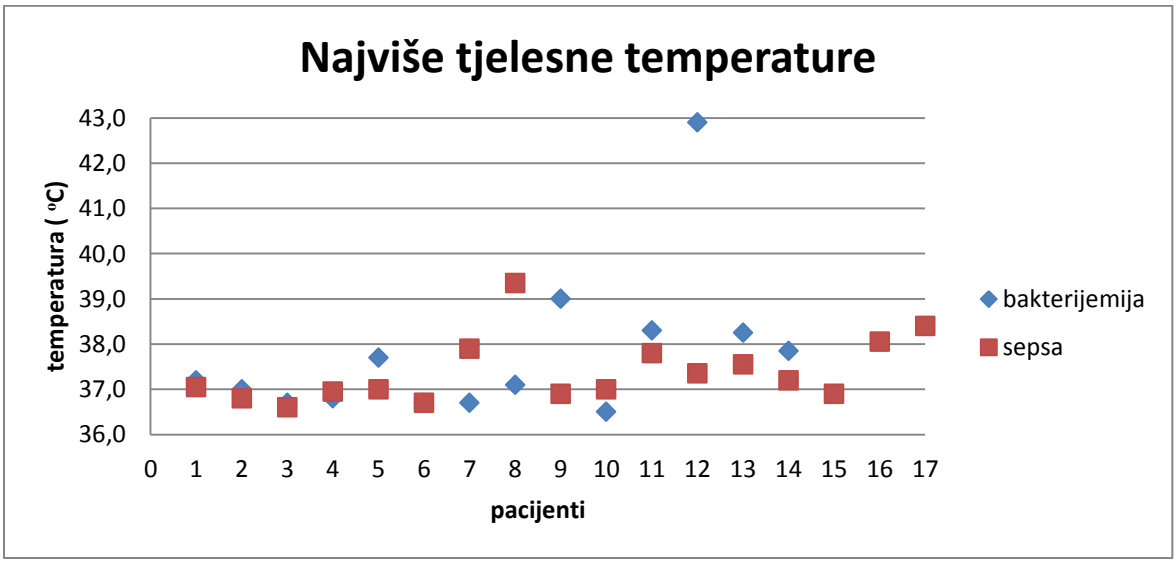
Slika 17. Primjenjeni antimikotici

Od antivirotika korišten je samo aciklovir i to samo kod 2 pacijenta. Korišten je u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima, nije bilo slučaja da je dobiven antivirotik kao jedina antimikrobna terapija.

4.8. Tjelesna temperature, leukociti, CRP i prokalcitonin

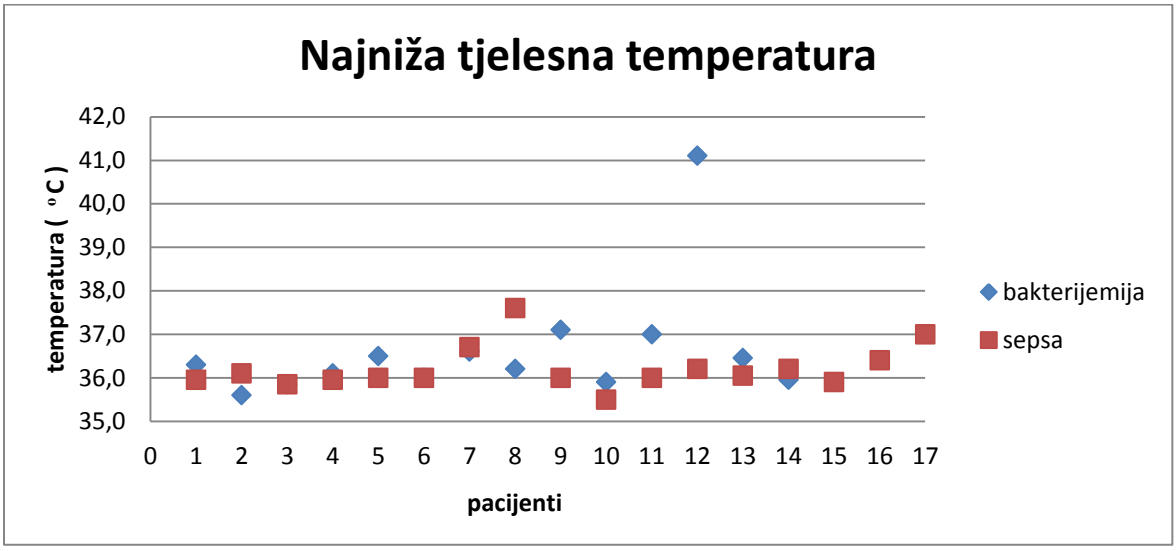
4.8.1. Usporedba dvije podskupine

Od cijele promatrane populacije izdvojene su dvije podskupine. Prva podskupina, označena kao podskupina bakterijemija broji 14 pacijenata koji su imali pozitivnu hemokulturu barem jednom za vrijeme hospitalizacije i negativan ishod liječenja. Pacijenti u drugoj podskupini označeni su kao sepsa podskupina, njih je bilo 17, a uz pozitivnu hemokulturu i negativan ishod liječenja imali su dijagnozu sepse, septičkog šoka ili multiorganskog zatajenja. Za svakog pacijenta izračunat je medijan evidentiranih vrijednosti leukocita, CRP-a, prokalcitonina te najviših i najnižih dnevnih vrijednosti tjelesne temperature za cjelokupno trajanje liječenja. Na sljedećih 5 dijagrama rasipanja prikazani su medijani određenog parametra svih pacijenata.



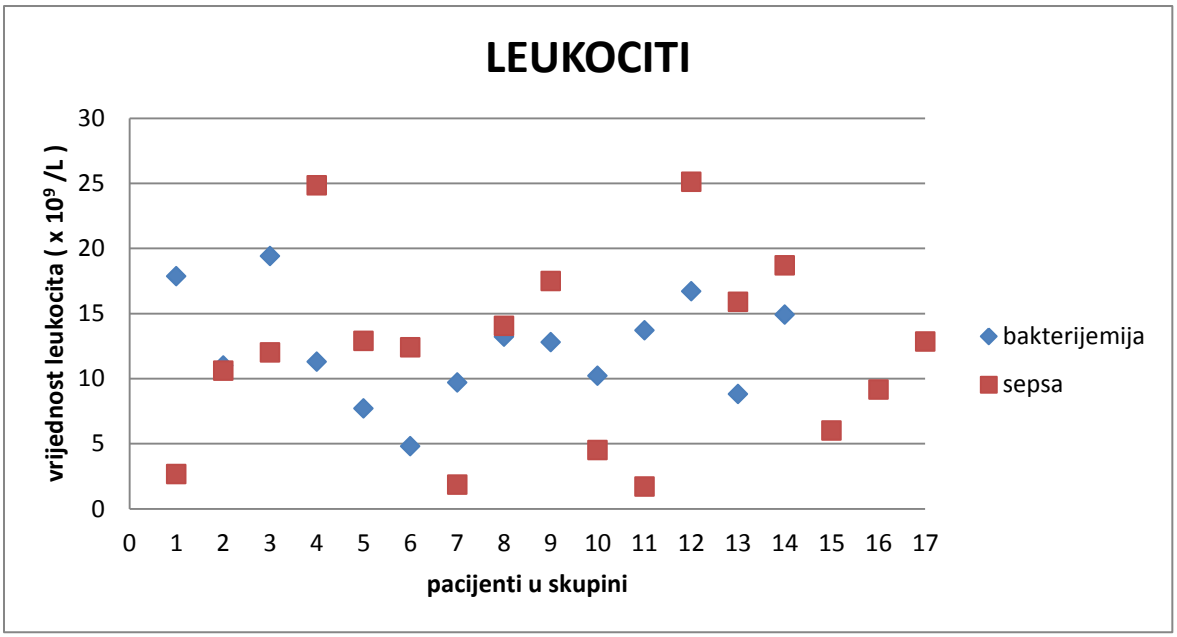
Slika 18. Medijan vrijednosti najviših temperatura za vrijeme provedeno u JIL-u

Na slici 18. se uočava da nema velike razlike između dvije podskupine s obzirom na prikazani parametar. Medijan dnevnih najviših temperatura prelazi 38 °C kod 3 (17,65%) septična pacijenta i kod 4 (28,57%) bakterijemična pacijenta. Svi ostali pacijenti nalaze se unutar intervala od 36 do 38 °C. Nije dokazana statistički značajka razlika između skupina s obziorim na temperaturu (p>0,05, t test).



Slika 19. Medijan vrijednosti najnižih temperatura za vrijeme provedeno u JIL-u

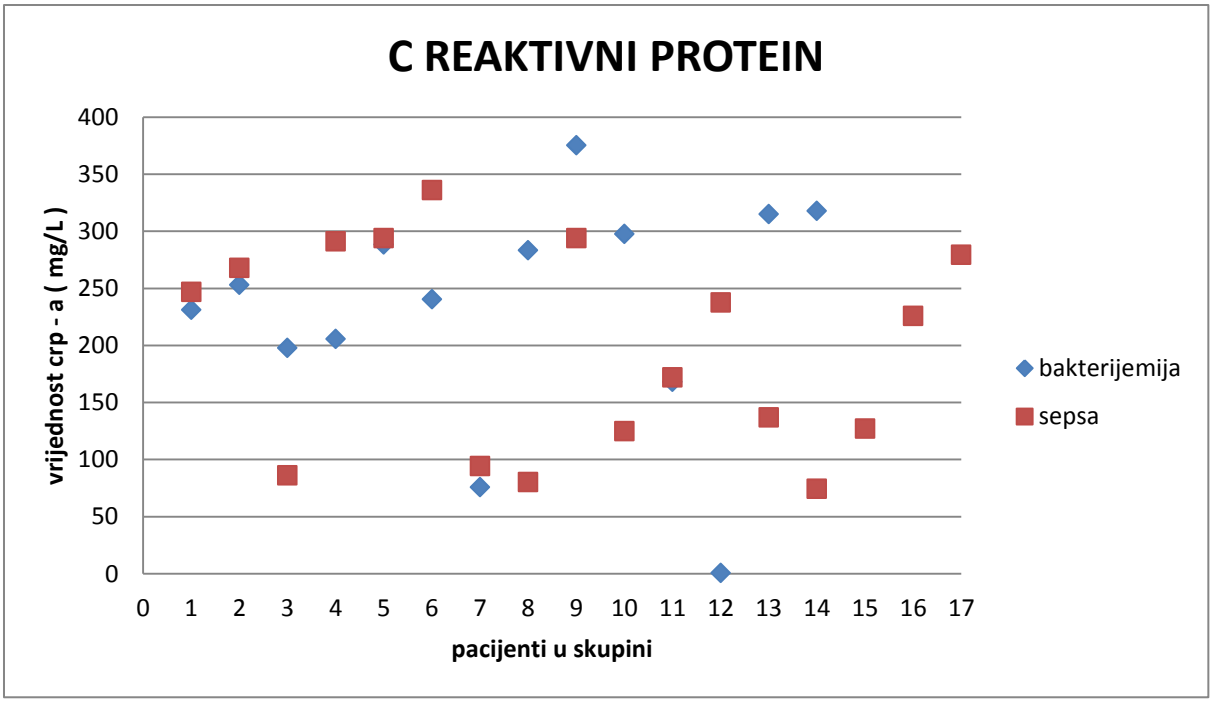
10 septičnih pacijenata (58,82%) i 5 bakterijemičnih (35,71%) ima medijane dnevnih najnižih tjelesnih temperatura 36 °C ili niže kako je prikazano na slici 19. Vidljivo odstupa od ostalih pacijent pod brojem 12 kojem medijan prikazane varijable iznosi 41,1℃, ali spomenuti pacijent je u JIL-u boravio samo jedan dan i to je ujedno jedina evidentirana minimalna tjelesna temperatura. Medijani ostalih pacijenata su u intervalu od 36 do 38 °C. Nije dokazana statistički značajka razlika između skupina s obziorim na temperaturu (p>0,05, t test).



Slika 20. Medijan vrijednosti leukocita za vrijeme provedeno u JIL-u

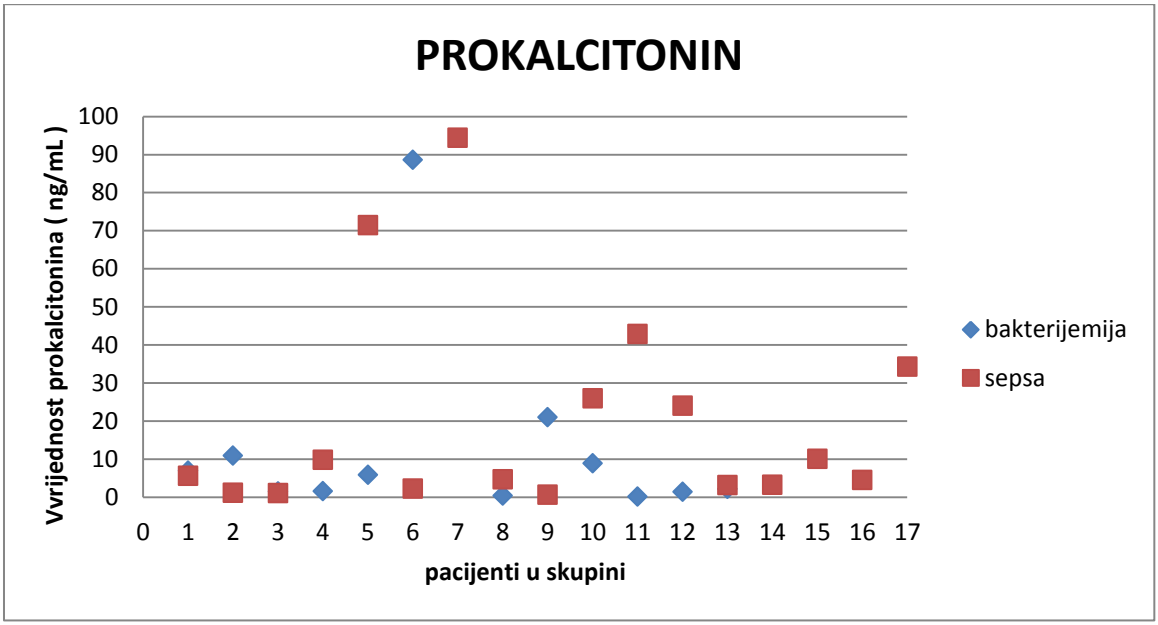
Kako je prikazano na slici 20. medijan vrijednosti leukocita je ispod donje referentne vrijednosti u 3 septična pacijenta (0,18%). Viši je od $12x10^9$/L u 9 (52,94%) septičnih pacijenata i u 7 (50%) bakterijemičnih pacijenata. U 2 (0,12%) septična i 4 (28,57%) bakterijemična pacijenta je u intervalu od 9,7 do $12x10^9$/L. U svih ostalih prikazana vrijednost je u unutar referentnog intervala (3,4 do 9,7 x 10^9/ L). Nema statistički značajne razlike u vrijednosti leukocita septičnih pacijenata u odnosu na bakterijemične. ($p>0,05$, t test)

Na slici 21. prikazani su medijani vrijednosti C-reaktivnog proteina koji su visoki u obje podskupine. U 10 (71%) bakterijemičnih pacijenata i 9 (52,94%) septičnih pacijenata te vrijednosi prelaze 200 mg/L. Podskupine se statistički ne razlikuju u vrijednostima CRP-a ($p>0,05$, t test).



Slika 21. Medijan vrijednosti CRP-a za vrijeme provedeno u JIL-u

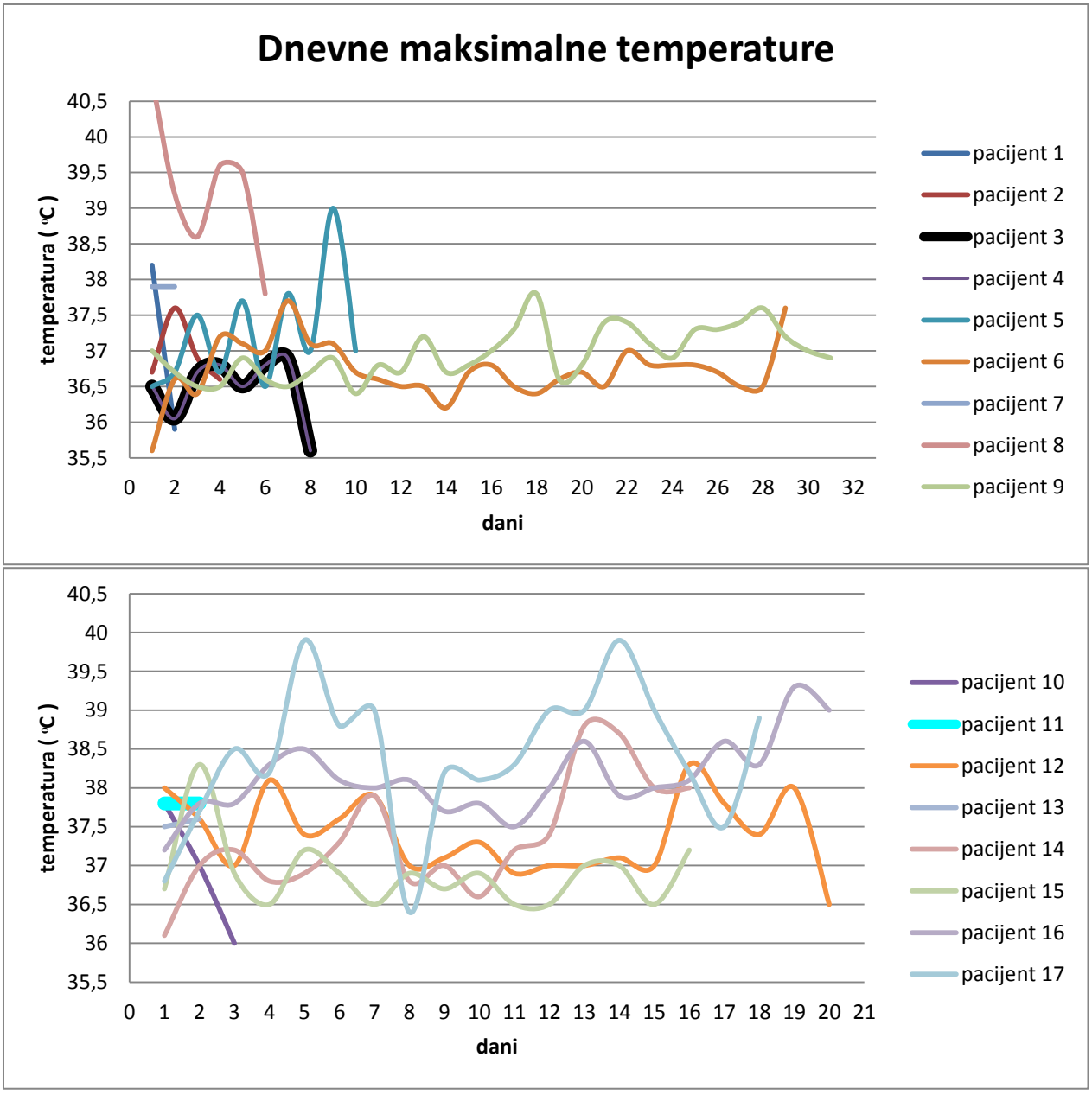
Samo 2 pacijenta i to oba iz skupine bakterijemija imaju prokalcitonin unutar referentne vrijednosti, kod svih ostalih je povišen, kako je prikazano na slici 22. Za pacijenta pod brojem 7 i 14 u bakterijemičnoj podskupini nije bila dostupna nijedna vrijednost prokalcitonina. Nema statistički značajke razlike između podskupina (p>0,05, t test).



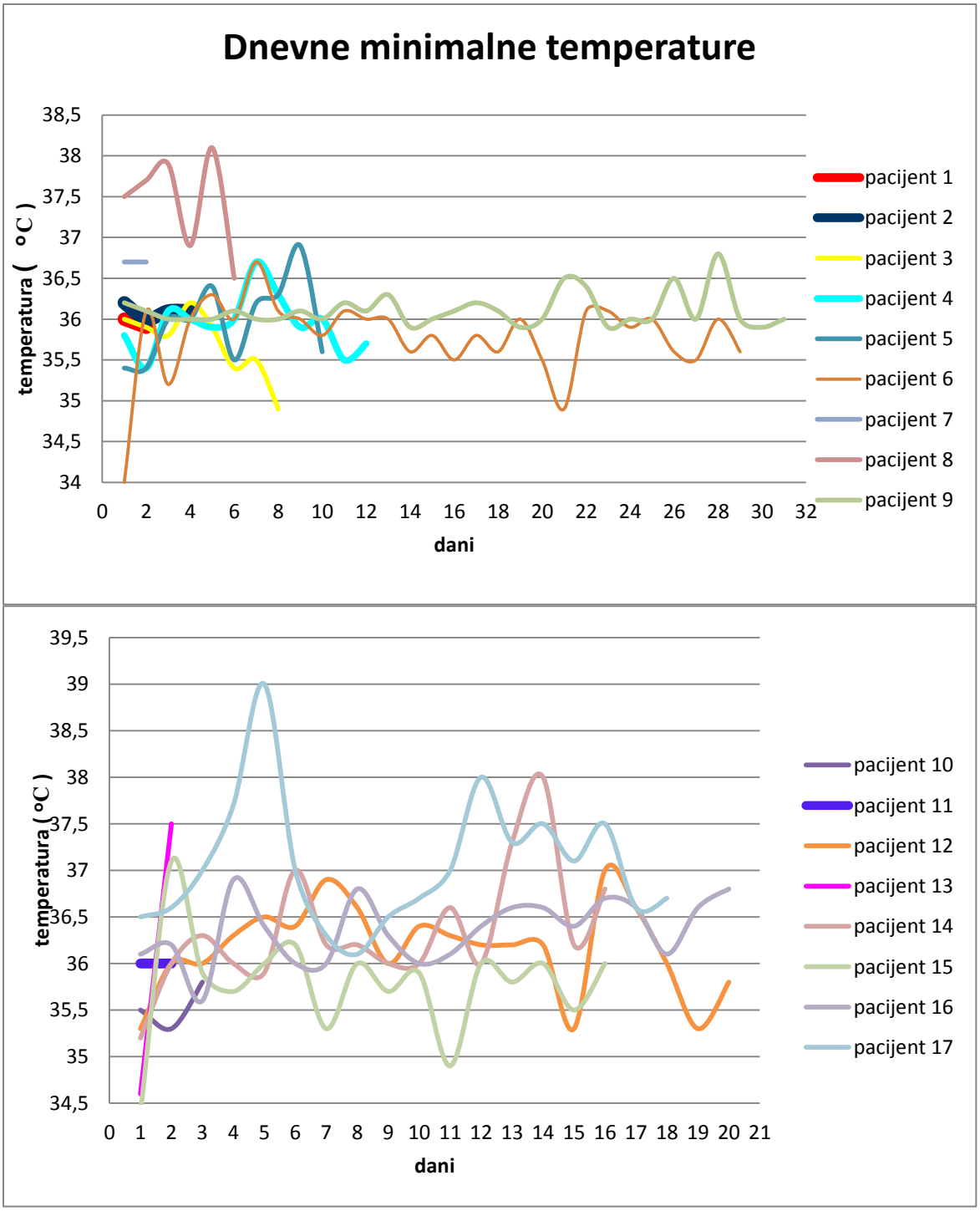
Slika 22. Medijan vrijednosti prokalcitonina za vrijeme provedeno u JIL-u

4.8.2. Dnevna kolebanja analiziranih parametara u septičnih pacijenata

Na slici 23. se uočava da pacijenti 1, 3, 4, 5, 6, 8, 14, 15, 16, 17 barem jednom imaju maksimalnu temperaturu 36 °C i manje ili 38 °C i više. Ostalih 8 (47,05%) su unutar tog intervala. Pacijenti su označeni brojevima istim kao na prethodnim slikama. Dani predstavljaju sve dane boravka određenog pacijenta u JIL-u.

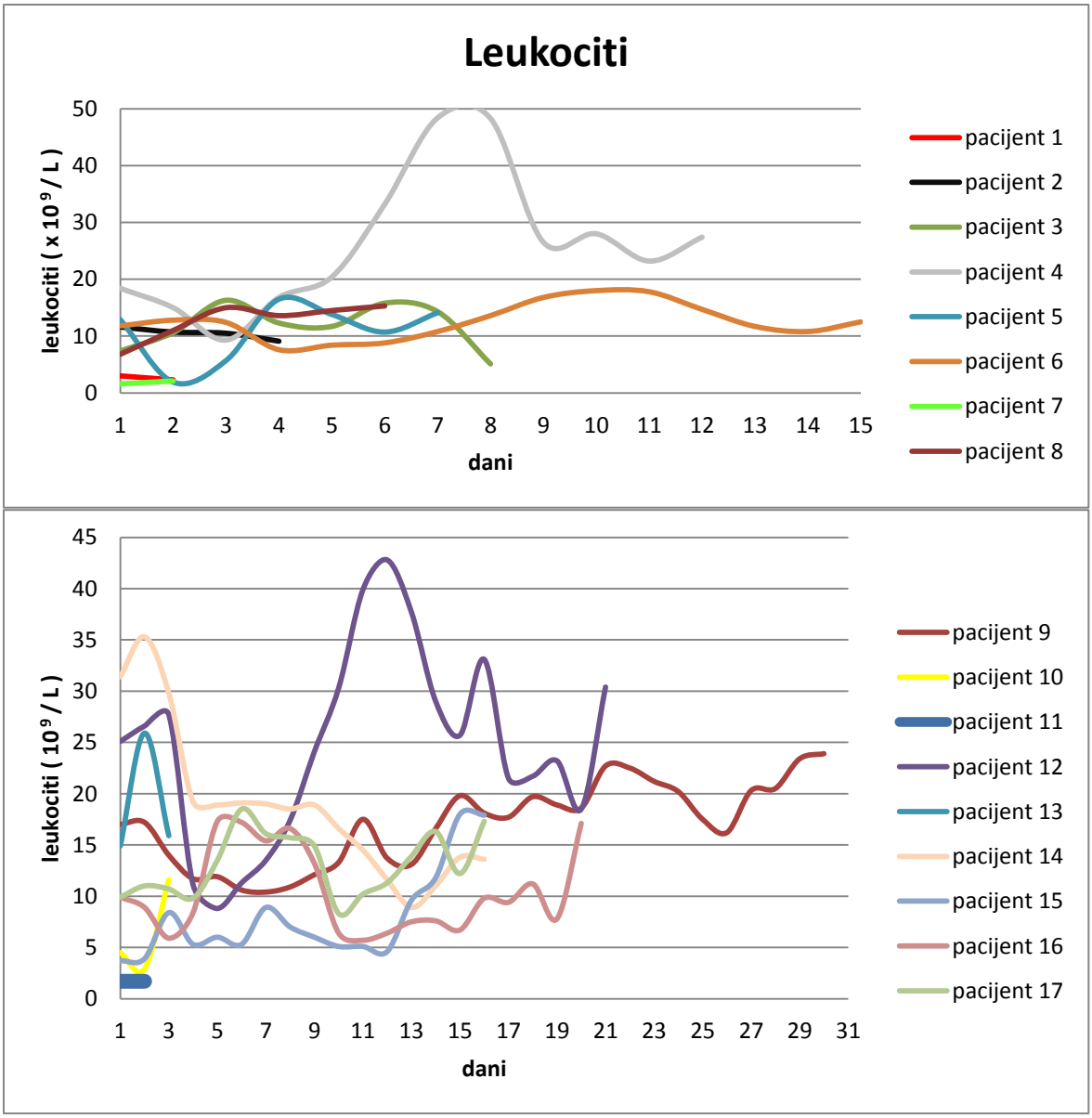


Slika 23. Promjene najviše tjelesne temperature u septičnih pacijenata po danima



Slika 24. Promjene najnižih tjelesnih temperatura u septičnih pacijenata po danima u JIL-u

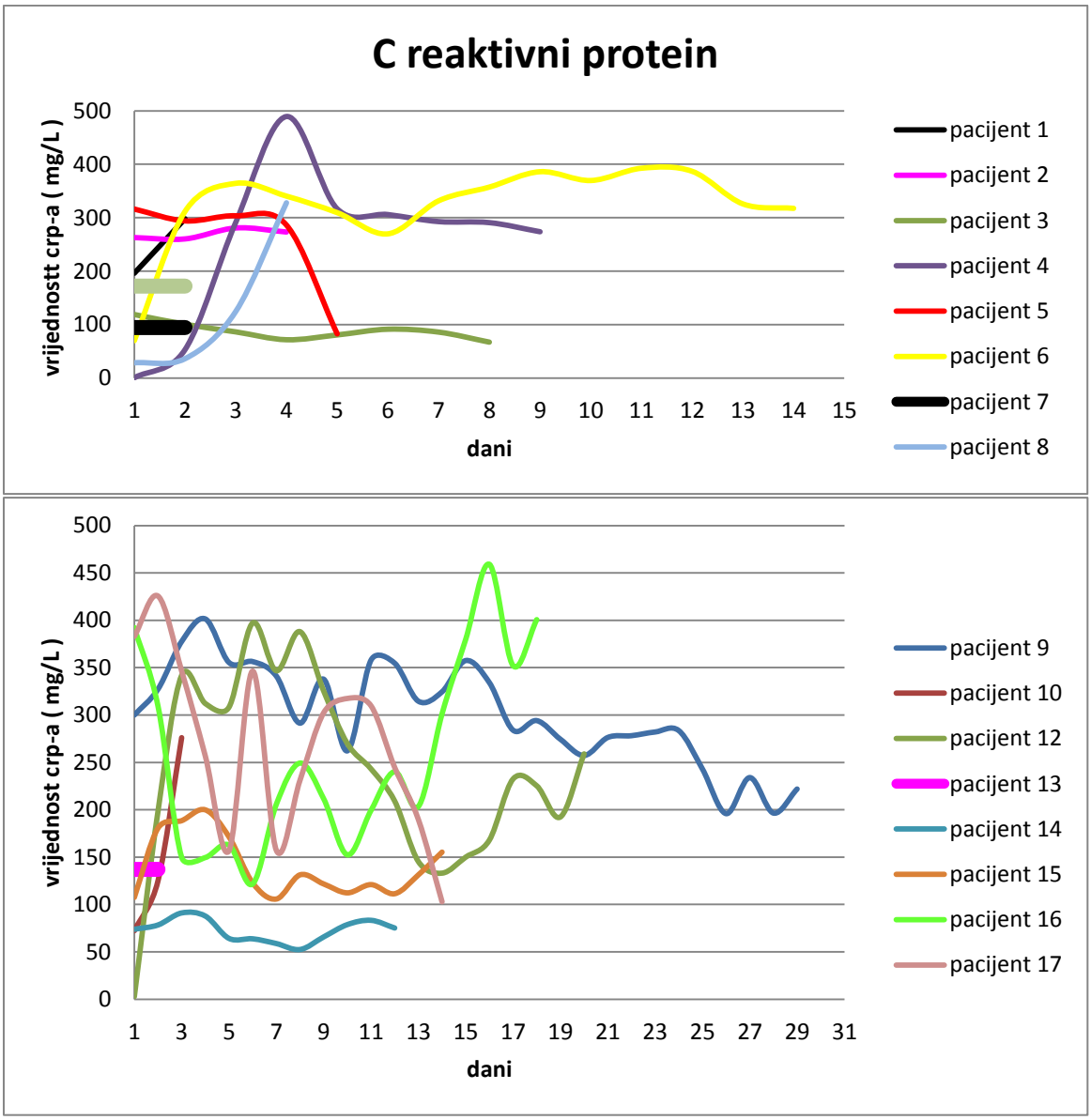
Na slici 24. se uočava da pacijenti 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 14, 15, 16, 17 barem jednom imaju minimalnu temperaturu 36 °C i manje ili 38 °C i više. Ostalih 7 (41,18%) je unutar tog intervala. Širina linije prikazuje koliko je dana određeni pacijent boravio u JIL-u.



Slika 25. Trend rasta i pada leukocita u septičnih pacijenata

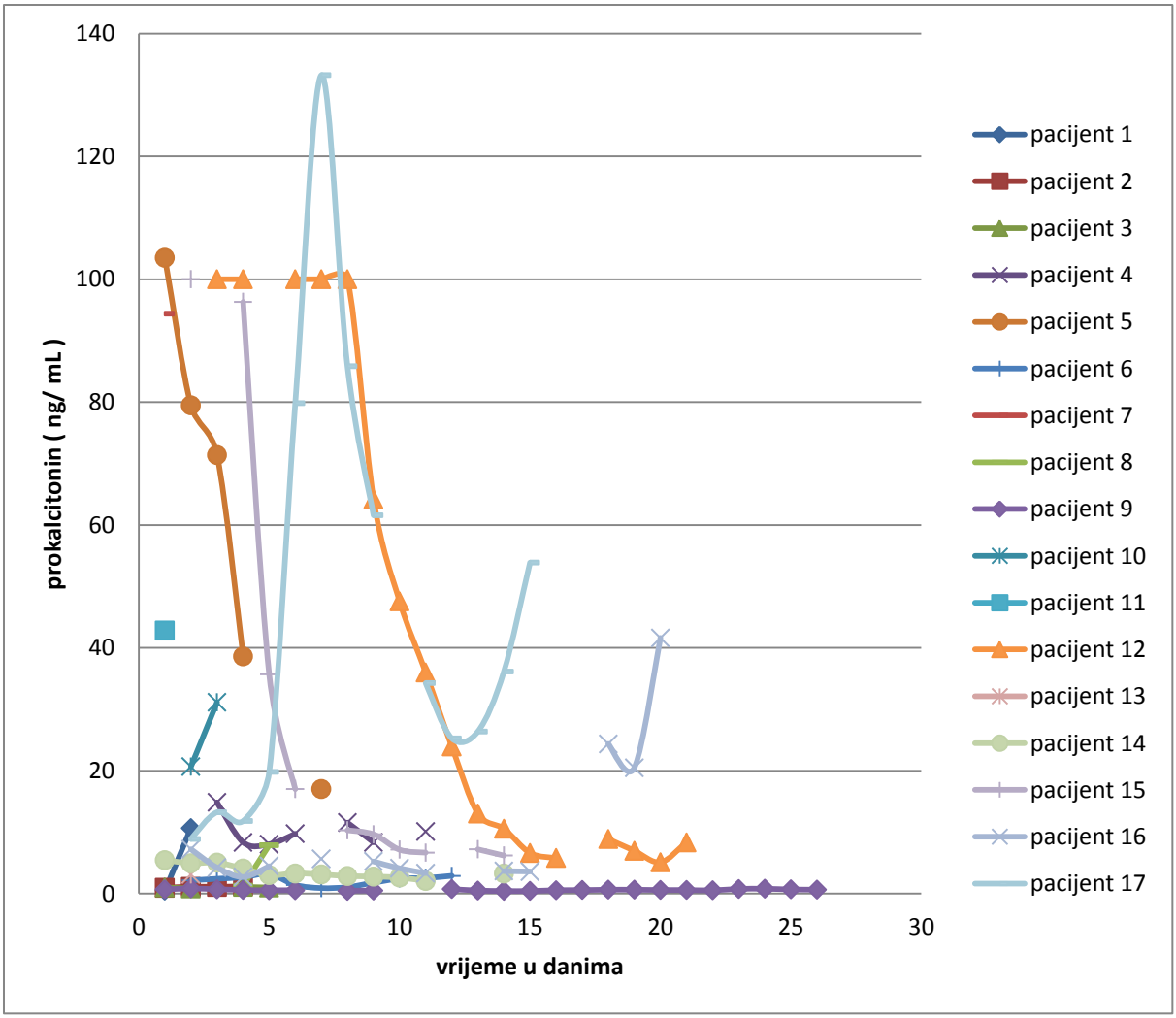
Na slici 25. uočava se da su svi pacijenti osim pacijenta 2 barem jednom za vrijeme liječenja imali leukocite izvan intervala od 4 do 12 x 10^9/L koji se koristi kao biomarker za pomoć u *screeningu* septičnih pacijenata. Prikazana su kolebanja leukocita za dane kada su leukociti evidentirani za razliku od temperatutre koja je prikazana za svaki dan hospitalizacije.

Na slici 26. prikazane su vrijednosti CRP-a i krivulja rasta i pada u pojedinog pacijenta za vrijeme trajanja liječenja. Za razliku od dijagrama s temperaturom ovdje 3. dan ne znači i 3. dan hospitalizacije nego 3. dan za koji je u nalazu zabilježena vrijednost CRP-a. CRP nije evidentiran svakom pacijentu svaki dan.

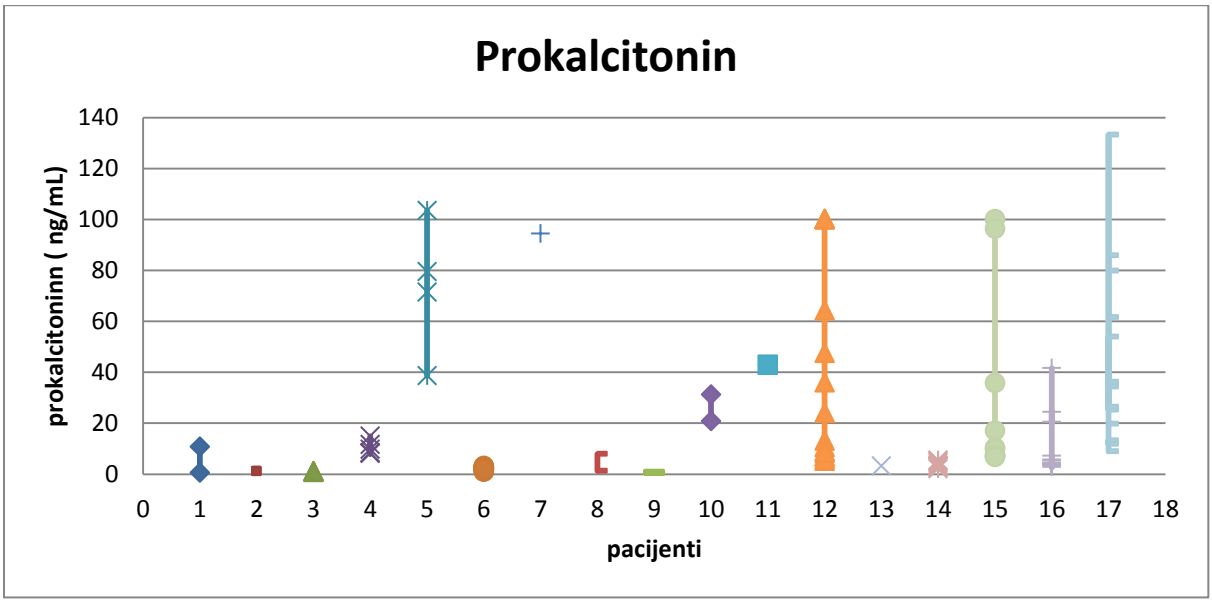


Slika 26. Kretanje evidentiranih vrijednosti CRP-a za vrijeme hospitalizacije

Slika 27. prikazuje krivulje kolebanja vrijednosti prokalcitonina u smislu porasta i pada vrijednosti u 17 septičnih pacijenata. Dani se u ovom slučaju ne odnosne striktno na dane hospitalizacije, jer vrijednosti prokalcitonina nisu mjerene svaki dan nego na dane kada je u nalazu zabilježen prokalcitonin. U 5 (29,41%) pacijenata krivulje se približavaju ili prelaze vrijednost od 100 ng/mL. Pacijent 9 nema niti jednu zabilježenu vrijednost koja prelazi 1 ng/mL.



Slika 27. Krivulje rasta i pada prokalcitonina u pojedinog pacijenta

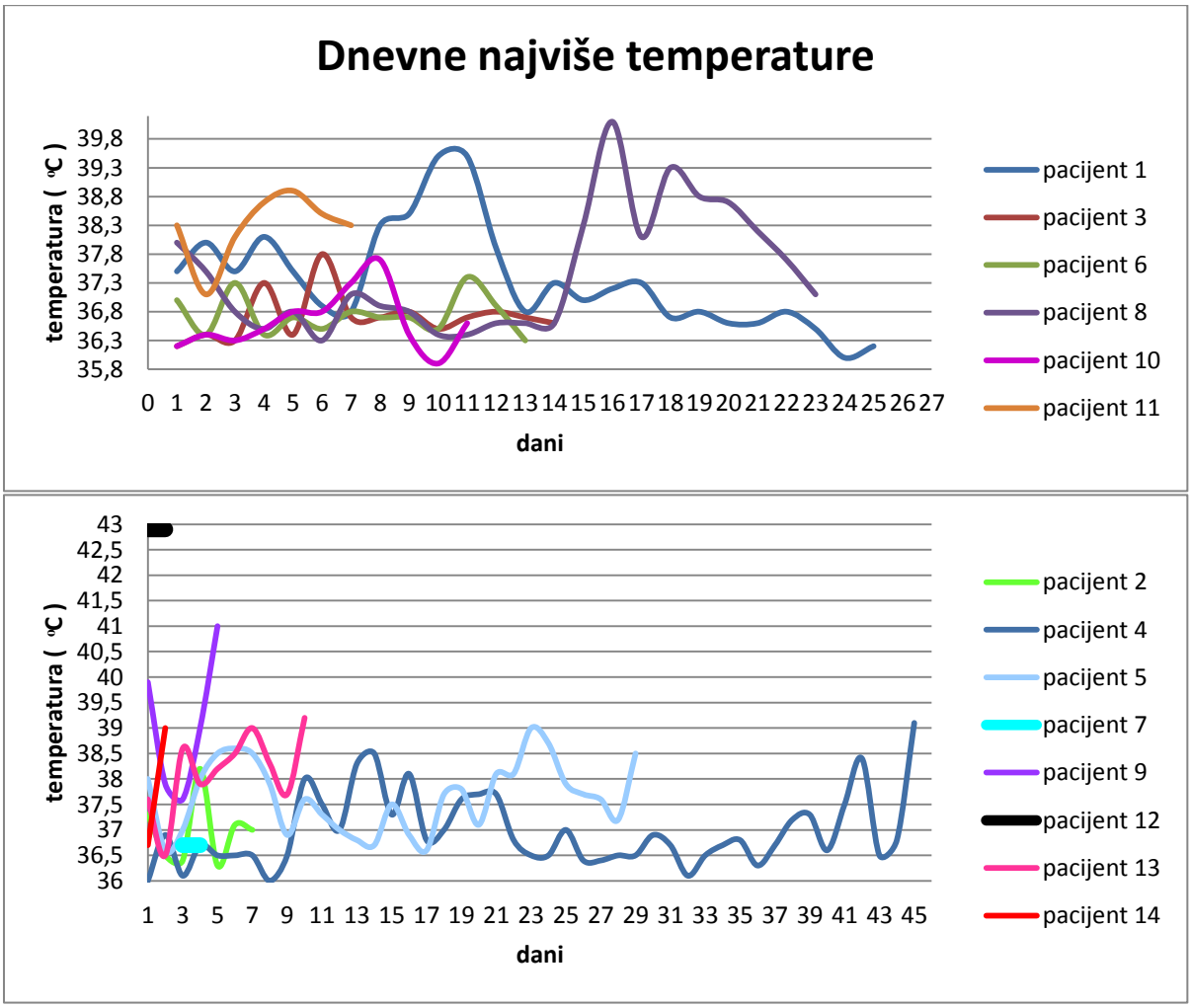


Slika 28. Vrijednosti prokalcitonina u pojedinog pacijenta

Zbog bolje preglednosti sve evidentirane vrijednosti prokalcitonina za svakog pacijenta prikazane su na slici 28. Svaki broj na x osi označava jednog pacijenta (istim redoslijedom kao i prethodne slike), a y os apsolutne vrijednosti prokalcitonina. Vrijednosti na ovom dijagramu ne interferiraju s vremenom.

4.8.3. Dnevna kolebanja analiziranih parametara u bakterijemičnih pacijenata

Analogno prethodnom prikazu na isti način su prikazane promjene u vrijednostima i kolebanju upalnih parametara za 14 pacijenata s bakterijemijom. Pacijenti su s jednakom oznakom od 1 do 14 kao i na dijagramima raspršenosti na kojima su prikazane obje skupine.

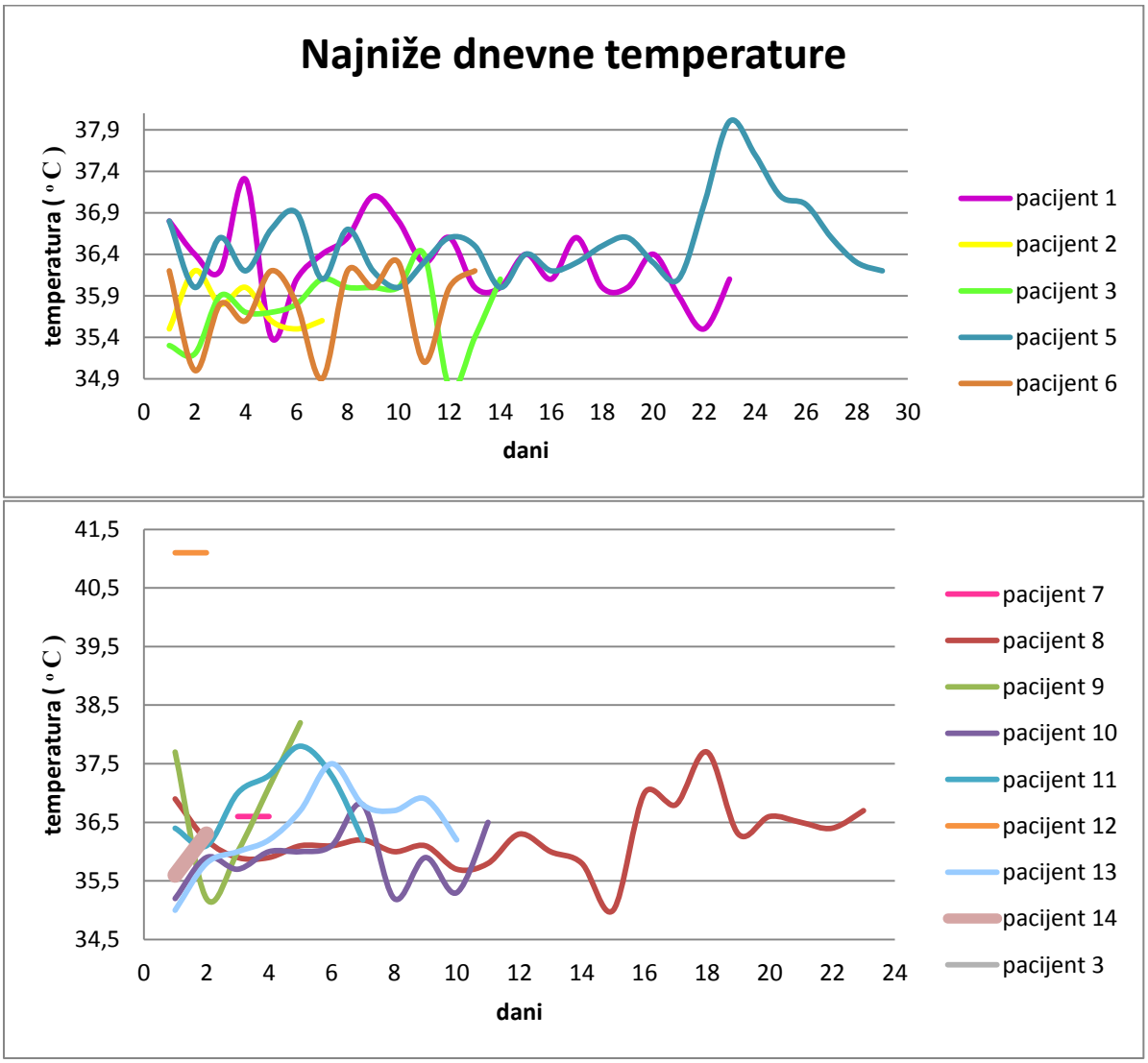


Slika 29. Prikaz najviših dnevnih tjelesnih temperatura u pacijenata s bakterijemijom

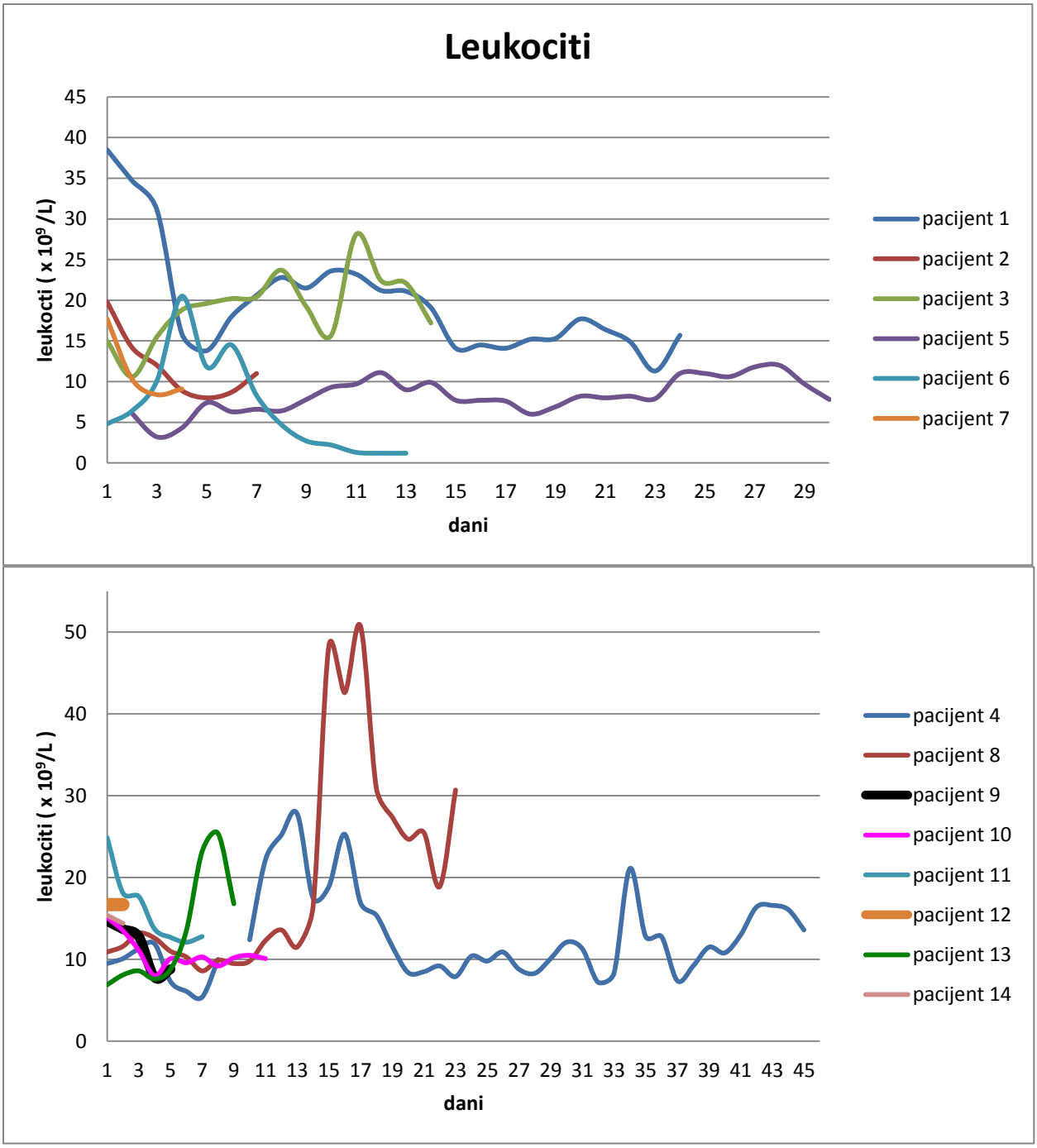
Na dijagramima temperature (slike 29. i 30.) dan jedan predstavlja 1.dan liječenja pojedinog pacijenta i tako redom, a na ostalim dan 1 znači prvi dan kada je taj parametar zabilježen.

Na slici 29. prikazane su dnevne najviše izmjerene tjelesne temperature za svakog pacijenta. Uočava se da je samo 1 (7,14%) pacijent imao za vrijeme liječenje barem jednom najvišu temperaturu ispod 36 °C, a 10 (58,82%) pacijenata preko 38 °C.

Na slici 30. je prikaz najnižih dnevnih tjelesnih temperatura u bakterijemičnih pacijenata. U većine pacijenata vrijednosti padaju ispod 36 °C.

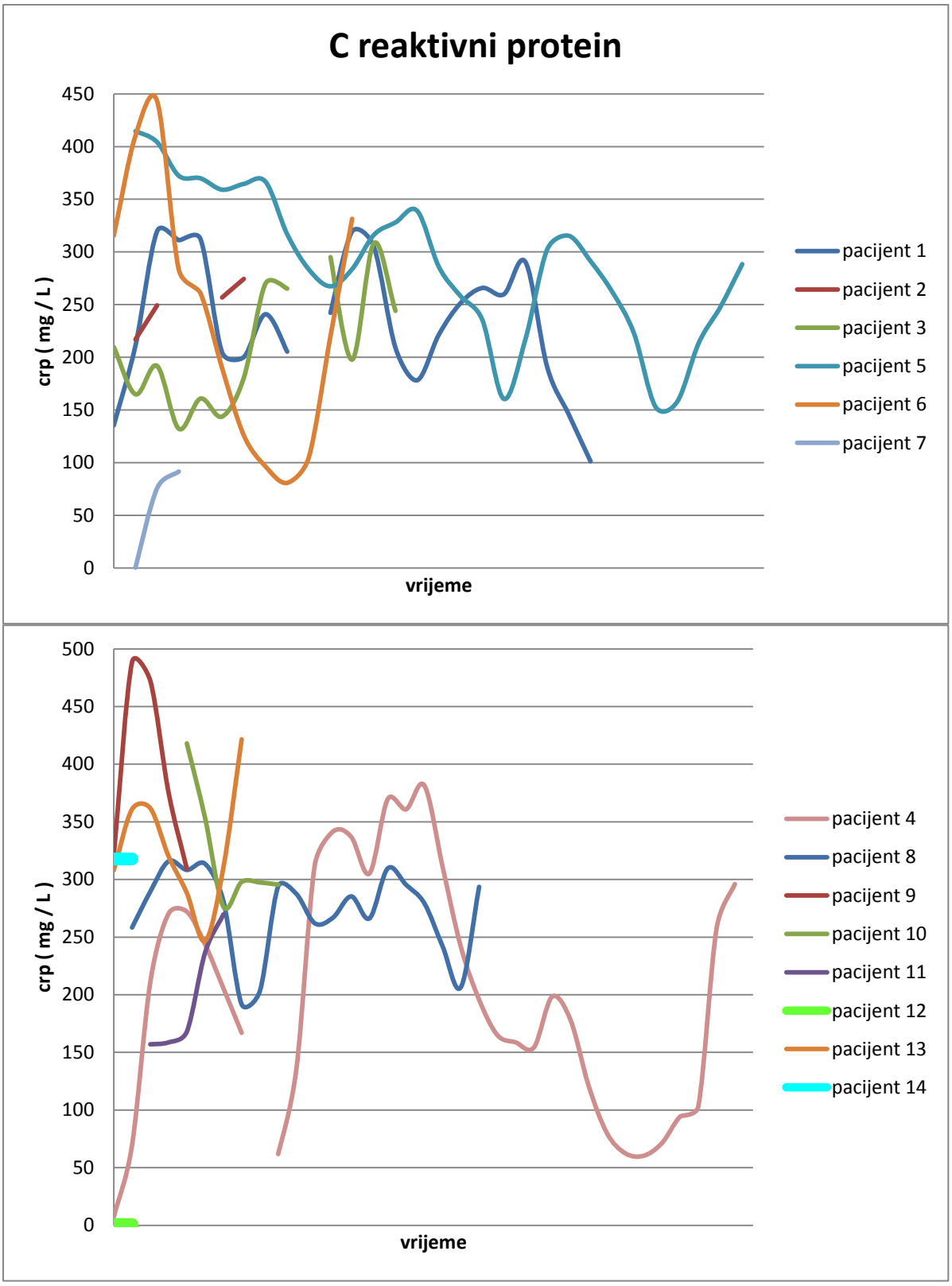


Slika 30. Prikaz najnižih dnevnih temperaturu u pacijenata s bakterijemijom



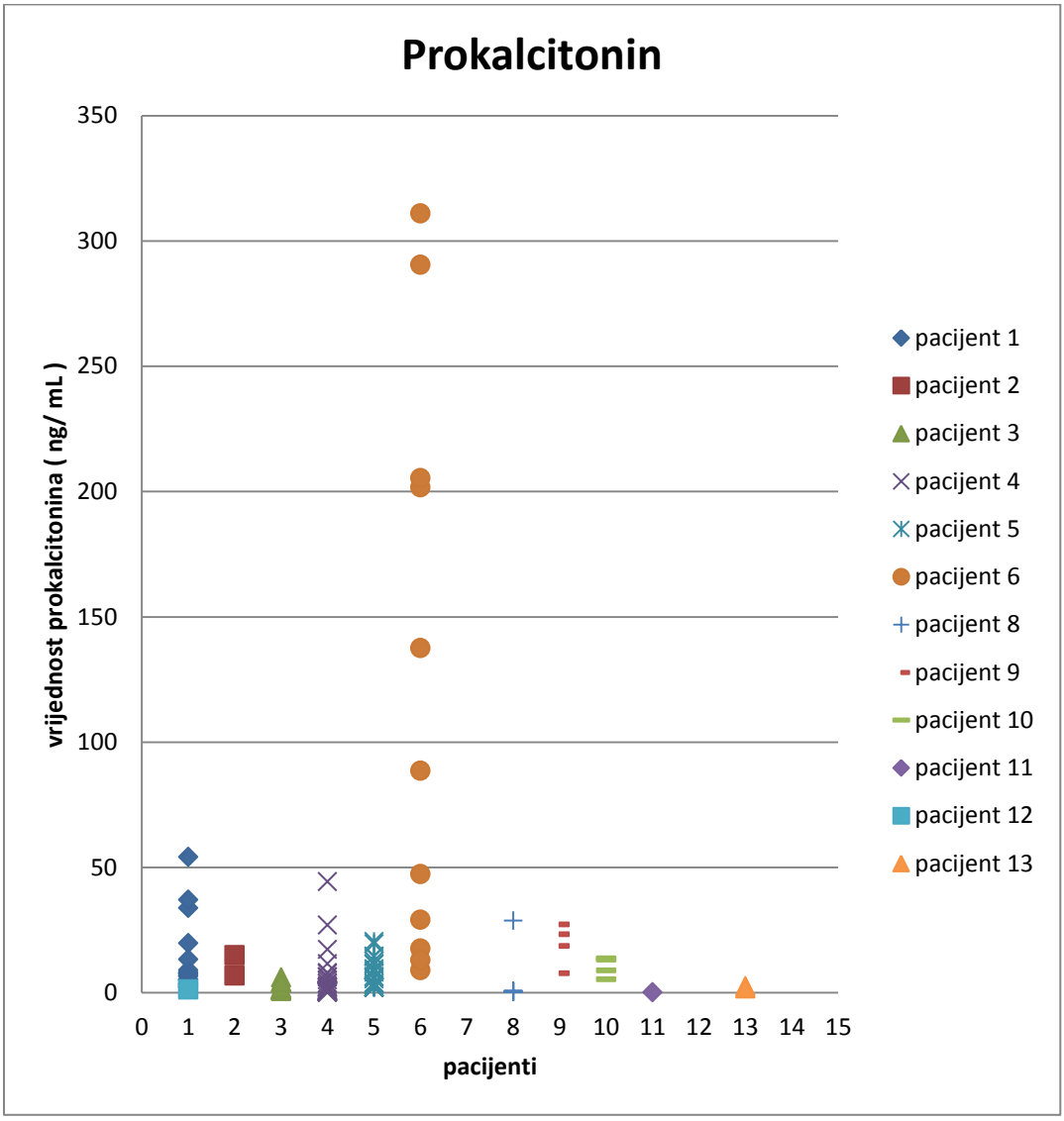
Slika 31. Trend rasta i pada leukocita u septičnih pacijenata

Na slici 31. Prikazane su sve evidentirane vrijednosti leukocita kod određenog pacijenta i na temelju toga krivulja rasta/pada. Svim pacijentima s bakterijemijom vrijednosti su unutar ili više od referentnog intervala. Nijedan pacijent nema leukocita ispod donje granice.



Slika 32. Kolebanje vrijednosti CRP – a za vrijeme hospitalizacije

Na slici 32. prikazane su sve evidentirane vrijednosti C reaktivnog proteina kod određenog pacijenta i na temelju toga krivulja rasta / pada. Svim pacijentima s bakterijemijom vrijednosti su više od referentnog intervala, a samo 2 pacijentu imali su vrijednosti ispod 100 mg/L za vrijeme cijelog trajanja liječenja.



Slika 33. Vrijednosti prokalcitonina u pacijenata s bakterijemijom

Na slici 33. prikazane su sve evidentiran vrijednosti prokalcitonina u 14 pacijenata s bakterijemijom. Samo pacijent 6 značajno odstupa od ostatka prikazanih pacijenata sa najvećom vrijednosti prokalcitnonina 311 ng / mL.

5. RASPRAVA

U sklopu ovog rada pregledane su 323 povijesti bolesti 304 pacijenta koji su boravili u općem JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split u 2017. godini. Unutar cjelokupne populacije izdvojeno je 117 pacijenata kojima je za vrijeme boravka u JIL-u barem u jednom trenutku hemokultura bila pozitivna. Unutar te skupine izdvojeno je 49 pacijenata kojima je za vrijeme liječenja u JIL-u uz pozitivnu hemokulturu dijagnosticirana sepsa ili septički šok, a ostalih 68 je imalo bakterijemiju.

Za cijeli uzorak analizirana je spolna i dobna struktura, razlog i duljina hospitalizacije, prisutnost bakterijemije ili sepse, izolirani mikroorganizmi i osjetljivost najčešćih uzročnika na antibiotike te antimikrobna terapija koja se aplicira u JIL-u. Kao osnovni cilj istraživanja analiziran je odnos smrtnosti i izliječenja za cijeli uzorak i pojedine podskupine za koje su rezultati međusobno uspoređeni. Na kraju su analizirane vrijednosti i kretanje upalnih parametara pacijenata sa bakterijemijom i negativnim ishodom liječenje te pacijenata sa dijagnosticiranom sepsom i negativnim ishodom liječenja.

Dalje u raspravi prikazani su rezultati za svaku od promatranih varijabli i uspoređeni s drugim studijama u kojima je obrađena ista ili slična problematika.

Odnos smrtnosti i izliječenja analiziran za cjelokupnu populaciju obuhvaćenu ovim radom, a iznosio je 19% prema 81%. Incidencija sepse bila je 64 (19,81%) na 323 pacijenta, a postotak smrtnsti u toj podskupini iznosio je 39%, odnosno 37% ukoliko je uz kliničku dijagnozu postojala i mikrobiološka potvrda dijagnoze. Najveći je postotak smrtnosti u pacijenata koji su imali kliničku dijagnozu sepse i/ili septičkog šoka, ali ona nije mikrobiološki dokazana, a iznosio je 47%. Najmanji postotak smrtnosti bio je u podskupini pacijenata s bakterijemijom, a iznosio je 16%. Dobiveni rezultati uspoređeni su s kineskom studijom u kojoj je istraživana epidemiologija i ishod sepse i septičkog šoka u jedinici intenzivnog liječenja. Spolna i dobna struktura pacijenata je slična. U populaciji obuhvaćenoj ovim radom 73% (221) pacijenata je muškog spola, a medijan dobi je 63 godine. Populacija analizirana u kineskoj studiji bilježi 70% pacijenata muškog spola, a medijan dobi iznosio je 66 godina. Incidencija sepse i septičkog šoka bila je gotovo dvostruko veća iznosila je 37,3%. Zabrinjava podatak da je s obzirom na manju incidenciju, rezultat vezan za smrtnost u obrnutoj korelaciji. Smrtnost od sepse izražena samo na temelju broja pacijenata koji su umrli u JIL-u u spomenutoj studiji iznosila je 29% (17). Steenbergen i suradnici u jednoj višegodišnjoj nizozemskoj studiji istražuju ishode liječenja pacijenata koji su u JIL-u boravili dulje od 72h i navode kako je jednogodišnja stopa smrtnosti 14%, a odnosi se na pacijente

kod kojih je do letalnog ishoda došlo za vrijeme boravka u JIL-u. To je nešto manje od rezlutata o općoj smrtnosti u JIL-u KBC-a Split koja je iznosila 19% uz napomenu da su ovdje u analizu uključeni svi pacijenti koji su boravili na JIL-u bez obzira na duljinu boravka (18). U jednoj je brazilskoj studiji istraživana infekcija kao neovisni faktor rizika smrtnosti u kirurškom JIL-u. JIL je organiziran nešto drugačije nego JIL u KBC-u Split, podijeljen je na opći i kirurški, dok splitskom općem JIL-u pripadaju sve kirurške grane osim kardio. Opća smrtnost u JIL-u iznosila je 30% (26% u kirurškom i 35,1% u općem) što je daleko više od postotka opće smrtnosti u općem JIL-u splitskog KBC-a (19).

U JIL-u splitskog KBC-a prema dostupnim nalazima hemokulture za analizirane pacijente najčešći izolati bili su koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* čiji je udio 60 (30,30%) ukupnih izolata, meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* čiji je udio 35 (17,68%) te *Acinetobacter baumannii* s udjelom 31 (15,66%). Najveći dio izolata 118 (59,60%) pripada Gram pozitivnim bakterijama, a od ukupnih izolata više od polovice zauzima *Staphylococcus spp.* Gram negativnim bakterijama pripadaju 74 izolata (37,37%), a najviše su zastupljene *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*. Najmanji dio izolata 6 (3,03%) pripada carstvu gljiva. Magill i suradnici proučavali su etiologiju nozokomijalnih infekcija te sistemnih infekcija povezanih s bakterijemijom. Najčešći mikroorganizmi u infekcijama povezanim s bakterijemijom bile su gljive (22%), koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* (18%) te *Staphylococcus aureus* (14%). Najviše izolata pripadalo je Gram pozitivnim bakterijama, zatim gljivama, a manji dio su činile Gram negativne bakterije (20). Bassetti i suradnici također su istraživali uzročnike infekcija u JIL-u povezanih s bakterijemijom i zaključuju kako su Gram pozitivne bakterije i to uglavnom *Staphylococcus aureus* najčešći izolati, od Gram negativnih bakterije najviše su zastupljeni *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii i Pseudomonas aeruginosa*, a značajan udio izolata (8do15%) pripada gljivama (14). Sligl i suradnici istraživali su nozokomijalne Gram negativne bakterijemije na 84 izolata i među Gram negativnim izolatima u njihovoj studiji prevladavaju *Escherichia coli* (20%) i *Pseudomonas aeruginosa* (18%), za razliku od ovog rada gdje prevladavaju *Acinetobacter baumannii* s 31 i *Klebsiella pneumoniae* s 14 od ukupno 74 Gram negativna izolata (21). U ranije spomenutoj kineskoj studiji koja je istraživala ishode sepse prema dostupnoj mikrobiološkoj dokumentaciji navode kako preko 60% uzročnika pripada Gram negativnim bakterijama što je dijametralno suprotno rezultatu vezanom za ovaj red gdje je gotovo 60% uzročnika Gram pozitivno. Podatak koji se pak poklapa odnosi se na *Acinetobacter baumannii* koja je vezano za u ovom radu analizirane uzročnike bila uz

koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* i meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* 1 od 3 najčešća izolata. U oba istraživanja bakterija *Acinetobacter baumannii* je bila najzastupljenija među Gram negativnim uzročnicima i zastupljenost iznosi oko 15% svih izolata u oba slučaja. Kineska studija navodi meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* kao najčešćeg gram pozitivnog uzročnika (6% svih izolata) koji je u JIL-u KBC-a Split zastupljen u tek 2% izolata. U kineskoj studiji koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* obuhvaća manje od 4% izolata, a meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* se uopće ne navodi među spomenutim izolatima (17). Timsit i suradnici u pregledom članku o sepsi i septičkom šoku navode kako su gljive, a posebno *Candida albicans* zaslužne za između 9 do 12% infekcija nastalih iz bakterijemije i da su 4. najčešći uzrok nozokomijalne bakterijemije u većini američkih, a na 6. ili 7. mjestu po zastupljenosti u većini europskih istraživanja. U ovom radu gljive su među ukupnim izolatima na 6. mjestu po zastupljenosti, a zasebno *Candida albicans* je 10. je mjestu po zastupljenosti među svim izolatima (22).

Ispitivana je osjetljivost odnosno rezistencija *Acinetobacter baumannii* na antibiotike. Jedino je na kolistin pokazana 100% osjetljivost. Na kombinaciju ampicilin sulbaktam bakterija je bila u 67% slučajeva osjetljiva, u 25% umjereno osjetljiva, a samo u 8% rezistentna. Na fluorokinolone i karbapeneme pokazuje rezistenciju u 98% do 100% slučajeva. Na fosfomicin i tigeciklin također je pokazana 100% rezistencija. Bakterija je u velikom postotku bila rezistentna na aminoglikozide, tobramicin 67%, netilmicin 77%, amikacin 86% i gentamicin 96%, te na kombinaciju sulfametoksazol trimetoprim 88%. Rezultati vezani za rezistenciju *Acinetobacter baumannii* uspoređeni su s vijetnamskom studijom u kojoj su već otkriveni sojevi rezistentni na kolistin, 1,5%. U toj je studiji bila nešto manja rezistencija na fluorkinolone, 91,5% do 95,6% , gentamicin 84,1% i amikacin 78%, a uz kolistin najmanja je rezistencija bila na kombinaciju cefoperazon sulbaktam 4,3% (16).

U općem JIL-u KBC-a Split u 2017. godini od pacijenata koji su primali antimikrobnu terapiju preventivnu, empirijsku ili ciljanu, mono ili politerapiju najviše pacijenata u terapiji je primalo redom sljedeće antibiotike: ceftriakson 63%, vankomicin 45%, meropenem 34% i metronidazol 29%. Veći dio pacijenata primao je i kolistin 17%, klindamicin 16%, ciprofloksacin 13%, linezolid 11% te kombinaciju ampicilin sulbaktam 6%. Rezultati za najčešće upotrebljavane antibiotike također su uspoređeni sa prethodno spomenutom studijom iz Vijetnama. Najviše su upotrebaljavani isti antibiotici, ali s bitno različitom zastupljenošću. U toj studiji navode kako je za vrijeme liječenja u JIL-u najviše pacijenata oko 50% apliciran imipenem i 45% levofloksacin. Ostali često primjenjeni

antibiotici bili su cefalosporini 3.generacije 30%, ciprofloksacin 27%, piperacillin tazobactam 23%, meropenem 22%. Među ostalim također često korištenim antibioticima bili su aminoglikozidi 17%, cefoperazon-sulbaktam 12,6%, kolistin 5,8%, vankomicin 14,1% i metronidazol 8,7% (16).

Medijan vrijednosti prokalcitonina u 14 pacijenata sa bakterijemijom i letalnim ishodom iznosio je 3,93 ng/mL. Najmanji medijan u toj podskupini pacijenta iznosio je 0,08 ng/mL, a najveći 88,56 ng/mL. Medijan vrijedsnoti CRP-a iznosio je 246,76 mg/dL na intervalu od 0,7 mg/dL do 317,8 mg/dL. U 17 pacijenata sa sepsom i/ili septičkim šokom medijan vrijednosti prokalcitonina iznosio je 5,57 ng/mL na intervalu od 0,59 ng/mL do 94,4 ng/mL. U istoj je podskupini medijan vrijednosti CRP-a bio 225,9 mg/dL na intervalu od 86,1 mg/dL do 294,1 mg/dL. Nije bilo statistički značajne razlike među podskupinama za niti jedan analizirani parametar. U jednoj je brazilskoj studiji prikazana vrijednost prokalcitonina i CRP-a u 88 pacijenata s bakterijemijom neovisno o ishodu. Medijan vrijednosti prokalcitonina iznosio je 1,25 ng/mL na intervalu od 0,05 ng/mL do 157,7 ng/mL, a CRP-a 93 mg/dL na intervalu od 0 do 594 mg/dL (23). Dan Liu i suradnici u provedenoj meta analizi o prognostičkoj vrijednosti prokalcitonina u odraslih septičnih pacijenata zaključuju kako su povišene vrijednosti prokalcitonina povezane s većim rizikom od smrti, ali da prokalcitonin nije samostalno dovoljno prognostički specifičan nego se može promatrati isključivo u kombinaciji sa svim drugim kliničkim i laboratorijskim pokazateljima (24).

6. ZAKLJUČAK

1. Sukladno hipotezi o antimikrobnoj terapiji, većini pacijenata aplicirana je polimikrobna terapija. Samo 12 (4%) pacijenata nije aplicirana nikakva antimikrobna terapija. Najviše je pacijenata 177 (57%) primalo od 2 do 5 antibiotika za vrijeme boravka u JIL-u.

2. Zaključuje se kako postoji stvarna značajna pozitivna povezanost broja apliciranih antibiotika i dana provedenih u JIL-u. Što je pacijent duže boravio u JIL-u, više mu je antmikrobnih lijekova primjenjeno u terapiji.

3. Značajan dio izolata 74 (37,37%) pripada Gram negativnim bakterijama, međutim daleko su zastupljenije Gram pozitivne bakterije kojih je bilo 118 (59,60%).

4. Gram pozitivni koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* i meticlin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* zastupljeni su 95 (47,98%) izolata, što je više od zastupljenosti svih Gram negativnih bakterija zajedno.

5. Od Gram negativnih bakterija najčešće su izolirane *Acinetobacter baumanii* i *Klebsiella pneumoniae*. Od ukupnog broja izolata u 31 slučaju (15,66%) izolirana je *Acinetobacter Baumanii*, a *Klebsiella Pneumoniae* u 14 (7,07%) slučajeva.

4. Koagulaza negativni *Staphylococcus species* i meticlin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* najveću osjetljivost, više od 70% pokazali su na istih 6 antibiotika, vankomicin, tigeciklin, teikoplanin, linezolid, tetraciklin i rifampicin. Rezistestenciju ~80% i više pokazali su na makrolide i peniciline.

5. Na gentamicin MRSE je pokazao veću rezistenciju (91%) u odnosu na koagulaza negativni stafilokok (57%). Uspoređujući osjetljivost ove dvije bakterije, MRSE je bio nešto više rezistentan i na klindamicin, kotrimoksazol i ciprofloksacin.

6. Multirezistentni *Acinteobacter baumannii* najčešće je izolirana Gram negativna bakterija, sa osjetljivošću na kolistin 100% dok se u svijetu već bilježe sojevi rezstentni i na kolistin. Na ampicilin sulbaktam bakterija je bila slabo rezistentna (8%), a visokorezistentna na sve testirane aminoglikozide, sulfametoksazol trimetoprim, fluorokinolone, karbapeneme te na fosfomicin i tigeciklin (60-100%).

7. Zastupljenost gljiva među izolatima je 6 (3,03%). Od toga u 4 slučaja izolirana je *Candida albicans*, a u 2 *Candidi parapsilosis*. Zbog nedostatne veličine uzorka detaljnija statistička analiza nije se mogla provesti pa ni donošenje valjanih zaključaka.

8. Očekivano je lošiji ishod liječenja u pacijenata s dijagnozom sepse u odnosu na pacijente s bakterijemijom. Opći postotak smrtnosti u cijeloj populaciji je bio 19%, a u septičnih pacijenata 39%. Postotak smrtnosti u pacijenata s bakterijemijom bio je 16%, daleko manje nego u pacijenata koji su imali kliničku dijagnozu sepse i mikrobiološku potvrdu dijagnoze, 37%. Najveća je smrtnost, 47%, u skupini pacijenata s kliničkom dijagnozom sepse, a bez potvrde dijagnoze od strane mikrobiološkog laboratorija, a time i bez preporuke za ciljanu terapiju.

9. Bakterijemični i septični pacijenti s letalnim ishodom statistički se ne razlikuju u vrijednostima temperature, leukocita, CRP-a i prokalcitonina. Izuzetak je što medijan vrijednosti leukocita nije bio ispod donje granice u bakterijemičnih pacijenata za razliku od onih sa sepsom. Zaključuje se kako upalni parametri mogu biti dobar marker za infekciju, ali nedovoljno dobar u diferencijaciji septičnih pacijenata. Uz ostale kliničke i laboratorijske pokazatelje sniženi leukociti mogu pomoći u evaluaciji septičnog pacijenta.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Vincent JL. Critical care - where have we been and where are we going? Crit Care. 2013;17:S2.

2. Klinički bolnički centar Split [internet]. Split: Klinički bolnički centar Split; c2018 [pristupljeno:5.7.2018.]. Dostupno na: http://www.kbsplit.hr/Klinika_za_anesteziologiju_reanimatologiju_i_intenzivno_lijecenje/O_nama

3. Scerbo MH, Kaplan HB, Dua A, Litwin DB, Ambrose CG, Moore LJ i sur. Beyond Blood Culture and Gram Stain Analysis: A Review of Molecular Techniques for the Early Detection of Bacteremia in Surgical Patients. Surg Infect (Larchmt). 2016;17:294-302.

4. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. Clin Microbiol Infect. 2015;21:313-22.

5. Ruiz-Giardín JM, Martin-Díaz RM, Jaqueti-Aroca J, Garcia-Arata I, San Martín-López JV, Sáiz-Sánchez Buitrago M. Diagnosis of bacteraemia and growth times. Int J Infect Dis. 2015;41:6-10.

6. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. J Immunol Res. 2015;2015:510436.

7. Yuki K, Murakami N. Sepsis Pathophysiology and Anesthetic Consideration. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2015;15:57–69.

8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.

9. Seymour CW, Liu WX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM , Rea TD, Scherag A et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:762-74.

10. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu WX i sur. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:775-87.

11. Franchini S, Duca A. qSOFA should replace SIRS as the screening tool for sepsis. Crit Care. 2016;20:409.

12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304-77.

13. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50:23-36.

14. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. Virulence. 2016;7:267-79.

15. Stewart PS. Biophysics of Biofilm Infection. Pathog Dis. 2014;70:212-8.

16. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT, Tran-Nguyen CH, Nguyen TSM, Pham TTN i sur. Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam. BMC Infect Dis. 2017;17:429.

17. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X i sur. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. PloS One9:e107181.

18. Steenbergen S, Rijkenberg S, Adonis T, Kroeze G, Stijn I, Endeman H. Long-term treated intensive care patients outcomes: the one-year mortality rate, quality of life, health care use and long-term complications as reported by general practitioners. BMC Anesthesiol. 2015;12;15:142.

19. Toufen C J, Franca SA, Okamoto VN, Salge JM, Carvalho CR. Infection as an independent risk factor for mortality in the surgical intensive care unit. Clinics (Sao Paulo). 2013;68:1103-8.

20. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA i sur. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. N Engl J Med. 2014;370:198-208.

21. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. Int J Infect Dis. 2015;37:129-34.

22. Timsit JF, Perner A, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M i sur. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics. Intensive Care Med. 2015;41:575-88.

23. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differantiating to contamination from bacteremia. Braz J Microbiol. 2015;45:1415-21.

24. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10:e0129450.

8.SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je retrospektivnom analizom ispitati razlike septičnih pacijenata i onih s bakterijemijom s obzirom na ishod, analizirati najčešće izolate hemokultura i njihovu osjetljivosti na antibiotike, analizirati korištenu antimikrobnu terapiju te prikazati osobitosti ispitanika kao što su indikacija i trajanje liječenja, dobivena antimikrobna terapija i upalni parametri u JIL-u KBC-a Split.

Materijali i metode: Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno je na temelju analize 323 povijesti bolesti prikupljenih iz pismohrane Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split za pacijente koje su hospitalizarani u općem JIL-u u razdoblju od 1.siječnja do 31.prosinca 2017. godine. Posebno je izdvojena skupina od 117 ispitanika sa pozitivnom hemokulturom, te unutar nje 49 pacijenata s dijagnozom sepse.

Rezultati: Pregledom 323 pripadajuće povijesti bolesti za populaciju obahvaćenu ovim radom dobiven je podatak da je 117 pacijenata (36,22%) imalo hemokulturu pozitivnu i to 68 (21,05% svih pacijenata) bakterijemiju, a 49 (15,17%) sepsu i/ili septički šok. Sepsa i septički šok, uključujući pacijente samo sa kliničkim manifestacijama i one sa mikrobiološkim dokazom, pojavila se u 64 pacijenta (19,81%). U 117 pacijenata s pozitivnom hemokulturom bilo je 198 izoliranih mikroorganizama od čega je 118 (59,60%) Gram pozitivno, 74 (37,37%) Gram negativno i 6 (3,03%) gljiva (4 puta *Candida albicans* i 2 puta *Candida parapsilosis*). Najčešći izolati koagulaza negativni *Staphylococcus spp.* i MRSE najveću su osjetljivost pokazali na vankomicin, teikoplanin, tigeciklin, rifampicin, linezolid i tetraciklin (~70% i više). Lijekovi djelotvorni protiv najčešće izolirane Gram negativne bakterije, multirezistentne *Acinetobacter baumannii* bili su kolistin (100%) i ampicilin/sulbaktam (92%). Ti su antibiotici proporcionalno zastupljeni u najčešće apliciranim antibioticima u terapiji. Gotovo svaki pacijent primljen u JIL dobije barem jedan antibiotik preventivno. Najčešće se aplicira ceftriakson kao preventivna terapija u pacijenata u kojih se ne sumnja na infekciju i koji su u JIL-u boravili tek nekoliko dana. Broj apliciranih antibiotika direktno je povezan sa trajanjem hospitalizacije. Opća stopa smrtnosti u JIL-u iznosila je 18,57%, a u podskupini bakterijemičnih bolesnika čak i manje, 16,18%. Opća stopa smrtnosti u septičnih pacijenata iznosila je 39,06%, a 36,73% u pacijenata koji su imali i mikrobiološku potvrdu dijagnoze. Očekivano najveća je stopa smrtnosti u septičnih pacijenata bez mikrobiološke potvrde dijagnoze pa i bez smjernica za liječenje, 47%.

Zaključak: U JIL-u KBC-a Split ne bilježe se sojevi *Acinetobacter baumanni* rezistentni na kolistin niti prevladavaju Gram negativni uzročnici i gljive što svjetske studije bilježe kao

glavnu otežavajuću okolnost u liječenju infekcija. Prema navedenom zabrinjava postotak smrtnosti od sepse i septičkog šoka koji je veći u odnosu na druge svjetske studije, iako se ne bilježi veća incidencija.

9.SUMMARY

Diploma thesis title: Utilization of antibiotics in intensive care unit of the Clinic for anesthesiology, reanimatology and intensive care in University hospital Split depending on blood culture isolates.

Objectives: The aim of the study was to examine the differences between septic patients and those with bacteremia considering the outcomes, analyzing the most common isolated microorganisms and their sensitivity to antibiotics as well as the most common used antimicrobial therapy and to present the characteristics of respondents such as indication and duration of treatment, antimicrobial therapy and inflammatory parameters in ICU of the Clinic for anesthesiology, reanimatology and intensive care in University hospital Split.

Materials and methods: This retrospective cohort research based on the data collected from the archives of Clinic for Anesthesiology, reanimatiology and intesive care in University hospital Split for all patients admitted during the period January 1 to December 31 in year 2017.

Results: According to 323 anamnesis related to total number of patients, there were 117 patients with positive blood culture, 68 (21.05%) with bacteremia and 49 (15.17%) with sepsis and septic shock. Including both type of septic patients, with only clinical diagnosis or with microbiological confirmation of the septic state, sepsis and septic shock were diagnosed in 64 (19.81%) patients. There were a total of 198 isolates from the blood culture of which 118 (59.60%) were Gram-positive, 74 (37.37%) Gram-negative and 6 (3.03%) was fungal respectively *Candida species* (*Candida albicans* was isolated 4 times and *Candida parapsilosis* 2 times). Coagulase negative *Staphylococcus species* and MRSE, two most common isolated microorganisms showed the highest susceptibility to vancomycin, teicoplanin, tigecycline, rifampicin, linezolid and tetracycline (about 70% or more). The most effective antibiotic against the most common isolated Gram negative, multi-resistant *Acinetobacter baumannii* was colistin (100%) and ampicillin/sulbactam (92%). These antibiotics are proportionally represented in the most commonly used antibiotics in therapy. Nearly every patient admitted to the ICU received at least one antibiotic. The most commonly applied was ceftriaxone as a preventive therapy in patients non susceptible to infection and who stayed in the ICU only a few days. Number of antibiotics applied in therapy directly correlates with the duration of hospitalization. In the entire population, lethal outcome was found in 60 cases (18.57%), in the subgroup of patients with bacteriemia in 11 cases (16.18%), and in septic patients (with microbiological confiramation of diagnosis) in 18 cases

(36.73%). The highest mortality was in septic patients without microbiological confirmation of diagnosis and targeted therapy.

Conclusions: There were no found prevalence of Gram negative bacteria and fungi neither neither *Acinetobacter baumannii* strains resistant to colistin as stated as main difficulty in treating infections in many world studies. A worrying fact is mortality rate higher in relation to world studies, although no higher incidence is recorded.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Ime i prezime: Doris Jakovac

Adresa: Grljevačka 61, 21312 Podstrana

Email: doris.jakovac@mefst.hr

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 22. rujna 1992., Split

Obrazovanje:

1999.- 2007. Osnovna škola „Strožanac-Podstrana“, Podstrana

2007.-2011. III. gimnazija Split, prirodoslovno - matematička

2011.-2018. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Strani jezici: Engleski jezik