

# Rezistencija na antibiotike u jedinici intenzivnog liječenja

---

Niemčić, Janko

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:872431>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

JANKO NIEMČIĆ

**Rezistencija na antibiotike u jedinici intenzivnog liječenja**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Daniele Bandić Pavlović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

JIL - Jedinica intenzivnog liječenja

WHO - World Health Organization

ESBL - Extended spectrum beta-lactamase

PBP - penicillin binding protein

AGE - Aminoglycoside Modifying Enzymes

MDR - Multidrug resistance

XDR - Extended drug resistance

PDR - Pandrug resistance

ESKAPE - Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.

LPS - lipopolisaharidi

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

## SADRŽAJ

I SAŽETAK	1.
II SUMMARY	2.
1. UVOD	3.
2. INCIDENCIJA	4.
3. MEHANIZMI REZISTENCIJE	5.
3.1. Promjena mjesta djelovanja antibiotika	5.
3.2. Enzimi koji inaktiviraju ili razgrađuju antibiotike.	6.
3.3. Smanjenje propusnosti stanične stijenke	7.
3.4. Pojačani transport antibiotika izvan stanice.	7.
4. REZISTENCIJE NA VIŠE LIJEKOVA	9.
5. NAJZNAČAJNIJE REZISTENTNE BAKTERIJE UNUTAR JIL	11.
5.1. Staphylococcus aureus	11.
5.2. Enterococcus Faecium	12.
5.3. Pseudomonas aeruginosa	13.
5.4. Acinetobacter Baumanii	15.
5.5. Escherichia coli	16.
5.6. Klebsiella pneumoniae	18.
6. PREVENCIJA INFEKCIJA I REZISTENCIJE	20.
6.1. Uporaba antibiotika	20.

6.2. Mjere opreza vezane uz prijenos	21.
6.3. Prevencija infekcija povezanih s uporabom mehaničke ventilacije	22.
6.4. Prevencija infekcija povezanih s centralnim venskim kateterom	24.
6.5. Prevencija infekcija vezanih s urinarnim kateterom	25.
7. ZAKLJUČAK	27.
8. ZAHVALE	28.
9. LITERATURA	29.
10. ŽIVOTOPIS	34.

## I SAŽETAK

### Rezistencija na antibiotike u jedinici intenzivnog liječenja

Rezistencija na antibiotike označava sposobnost bakterija da se odupru djelovanju antibiotika. Ona predstavlja moderni problem medicinske prakse, budući da razvoj rezistencije može onеспособiti djelovanje antibiotika koji su terapija izbora za određene bakterije. U kritičnim slučajevima, one mogu razviti rezistenciju na praktički sve antibiotske lijekove, čime terapijske opcije postaju sve rjeđe i radikalnije. Unutar jedinica za intenzivnu skrb, rezistencija na antibiotike dobiva novu dimenziju jer su pacijenti unutar JIL izrazito podložni razvoju infekcija i rezistencije zbog samog stanja pacijenta i potrebnih terapijskih postupaka.

Rezistencija na antibiotike ima značajne posljedice za zdravstvo, uključujući duže boravke u bolnici, lošije zdravstvene ishode, potrebu za zahtjevnijim terapijskim opcijama, razvoj novih lijekova, te potencijalno i smrtne ishode kod značajno rezistentnih infekcija. Ističu se osobito rezistentne bakterije koje imaju sposobnost pobjeći djelovanju antibiotika i time dalje u prisustvu antibiotika dobivaju dostatan evolucijski pritisak s kojim razvijaju nove rezistencije na različite skupine antibiotika. Ovaj proces nije potpomognut činjenicom da bakterije mogu širiti rezistenciju među različitim vrstama, stvarajući široki repertoar mehanizama rezistencije na različite antibiotike.

Kako bi se rezistencija mogla adekvatno ograničiti, potrebno je razumijevanje mehanizama rezistencije te metoda sanitacije unutar Jedinica intenzivnog liječenja, čime se širenje bakterija može suzbiti, te time spriječiti podloga za nastanak rezistencije.

Ključne riječi: Jedinica intenzivnog liječenja , Infekcija , Rezistencija na antibiotike ,  
Prevenција infekcija

## **II SUMMARY**

### **Antibiotics resistance in intensive care unit**

Antibiotic resistance refers to the ability of bacteria to resist the action of antibiotics. It represents a modern problem of medical practice, since the development of resistance can disable the action of antibiotics that are the therapeutic choice for certain bacteria. In critical cases, they can develop resistance to practically all antibiotic drugs, making therapeutic options increasingly rare and radical. Within intensive care units, antibiotic resistance takes on a new dimension because patients in the ICU are extremely susceptible to the development of infections and resistance due to the patient's condition and the necessary therapeutic procedures.

Antibiotic resistance has significant consequences for healthcare, including longer hospital stays, worse health outcomes, the need for more demanding therapeutic options, new drug development, and potentially death in significantly resistant infections. Particularly resistant bacteria stand out, which have the ability to escape the action of antibiotics and thus, in the presence of antibiotics, receive sufficient evolutionary pressure with which to develop new resistances to different groups of antibiotics. This process is not aided by the fact that bacteria can spread resistance among different species, creating a wide repertoire of resistance mechanisms to different antibiotics.

In order to be able to adequately limit resistance, it is necessary to understand the mechanisms of resistance and the methods of sanitation within the Intensive Care Units, by which the spread of bacteria can be suppressed, thus preventing the basis for emergence of resistance.

Key words: Intensive care unit, Infection, Resistance to antibiotics, Prevention of infections



## 1. UVOD

Rezistencija na antibiotike je jedan od značajnih problema moderne medicine. Ona označava sposobnost bakterija da se odupru antibiotskim protumjerama kojima se pokušavaju prevenirati ili izliječiti infekcije. Budući da su antibiotici glavna terapijska metoda kojom se infekcije mogu suzbijati, razvoj antibiotske rezistencije nam predstavlja značajni terapijski problem današnjice i budućnosti, jer se ona može razviti u bakterija koje su u prošlosti bile podložne djelovanju antibiotika na koje danas mogu biti otporne. Uz povećanu proširenost rezistencija koje su u prošlosti bile rijetke, također se razvijaju nove vrste rezistencija evolucijskim procesom. Time je razumijevanje mehanizama rezistencije, načina razvoja i prijenosa rezistencija, te načini prevencije rezistencija postao jedan od ključnih zadataka moderne medicine.(1., 2.)

Rezistencija se može time podijeliti u dvije glavne vrste rezistencije. To su urođena (primarna) rezistencija koja proizlazi iz same konstitucije bakterija, čime one ne podliježu djelovanju antibiotika jer nema načina kojim bi taj antibiotik na njih djelovao, te stečena (sekundarna) rezistencija koja označava neku metodu kojom se bakterija može oduprijeti djelovanju antibiotika, koje su specifično kodirane u bakterijskom genomu, bilo unutar samog kromosoma ili u obliku odvojene kružne DNA, takozvanog plazmida. Pri tome, samo je sekundarna rezistencija podložna adaptaciji, tako da je ona glavna tema ovog rada. (2., 3., 4.)

Unutar jedinica za intenzivnu skrb, rezistencija na antibiotike dobiva novu dimenziju jer su pacijenti unutar JIL vrlo podložni razvoju infekcija i rezistencije zbog samog stanja pacijenta i potrebnih terapijskih postupaka. Time su unutar JIL infekcije vrlo česta pojava, ali i značajno velika prijetnja zbog kritičnih pacijenata. Zbog svega navedenog je potrebno razviti precizne smjernice i metode sanitacije, kako bi se rizik za razvoj infekcija i rezistencija suzbio na najmanju moguću mjeru.(5., 6., 7.)

## 2. INCIDENCIJA I PREVALENCIJA

Točna učestalost infekcija unutar jedinica intenzivnog liječenja varira između zemalja, s većom učestalošću u nerazvijenim zemljama. Prema podacima, incidencija novonastalih infekcija tijekom boravka u JIL iznosi 12-16% svih pacijenata unutar JIL, te prevalencija infekcija kod pacijenata liječenih unutar JIL iznosi 50-60% u bilo kojem trenutku. Razlog tome je duži oporavak pacijenata s infekcijom naspram pacijenata bez infekcije, te određen broj infektoloških pacijenata koji zahtjevaju intenzivno liječenje. Karakteristično za infekcije u JIL naspram infekcija dobivenih u okolici, bila je češća učestalost infekcija sa širokom rezistencijom na lijekove. Također se za infekcije u JIL ističe opće loše stanje pacijenta, kirurški zahvati te uporaba invazivnih postupaka tijekom zbrinjavanja pacijenta. (8., 9., 10., 11.)

U dvije trećine slučajeva infekcija je uzrokovana gram negativnim bakterijama, dok je preostala trećina uzrokovana gram pozitivnim bakterijama. Najčešći gram negativni uzročnici su *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter* spp. Najčešći gram pozitivni uzročnici su *S. aureus*, *S. pneumoniae* i *Enterococcus* spp. Najčešće vrste infekcije su pneumonije (često povezane s korištenjem mehaničke ventilacije), urinarne infekcije povezane s uporabom katetera, te bakterijemija i sepsa povezane s uporabom centralnog venskog katetera. Ostale značajne vrste infekcija uključuju infekcije kirurške rane, ostale respiratorne infekcije povezane s mehaničkom ventilacijom, te gastrointestinalne i jatrogene infekcije. (8., 10., 11., 12.)

Faktori koji se povezuju s težim ili smrtnim ishodom bolesti su infekcije dobivene u bolnici naspram onih dobivenih izvan bolnice, infekcije sa širokim spektrom otpornosti te loše opće stanje pacijenta. Rezistentni uzročnici koji se povezuju s težim ishodom infekcije, uključuju vankomicin-rezistentni pneumokok, *Klebsiella* otpornu na cefalosporine treće generacije i karbapeneme, te *Acinetobacter* otporan na karbapeneme. Uz navedene uzročnike, WHO također ističe metilicilin rezistentni zlatni stafilokok i *Pseudomonas* otporan na karbapeneme kao bolničke infekcije od izričite važnosti u razvoju antibiotskih metoda. (12., 14.)

### **3. MEHANIZMI REZISTENCIJE**

Osnova rezistencije je genetska informacija koja se može razviti evolucijom, nasumičnom mutacijom i genskom varijabilnosti, čime uz pritisak od strane antibiotika koji dovodi do odumiranja osjetljivih bakterija ostaje perzistentna grupa mikroba otporna na djelovanje antibiotika. Druga metoda s kojom bakterije mogu razviti otpornost na antibiotike je inkorporacijom ostatnog genetskog materijala iz drugih bakterija, bilo iz mrtvih bakterija(transformacija), prenošenjem preko bakteriofaga(transdukcija) ili kontaktom s bakterijama koje imaju razvijenu rezistenciju(konjugacija). Ovaj horizontalni način širenja može inkorporirati genetski materijal direktno u bakterijski kromosom, ili kopiranjem plazmida, kružnog DNA odvojenog od glavne DNA molekule. Bakterije mogu pomoću dostatnog razvoja i širenja genetskog materijala razviti više mehanizama s kojima mogu pokriti veći broj i više skupina antibiotika, takozvane višestruke rezistencije. (15., 16.)

Ova genetska podloga može uzrokovati rezistenciju na antibiotike promjenom već postojećih dijelova bakterija, promjenom genske ekspresije ili proizvodnjom enzima koji djeluju direktno na antibiotike. Prema ovome se rezistencija može podijeliti na a) Promjena mjesta djelovanja antibiotika, b) Produkcija enzima koji inaktiviraju antibiotike, c) smanjenjem propusnosti stanične stijenke, d) Pojačani transport antibiotika izvan stanice. Antibiotici mogu biti potisnuti sa više od jednog mehanizma, ovisno o njihovoj kemijskoj strukturi i mehanizmima koje su bakterije razvile. (4., 15., 16.)

#### **3.1. Promjena mjesta djelovanja antibiotika**

Male varijacije na mjestu djelovanja antibiotika mogu dovesti do otpornosti na antibiotik onemogućujući njegovo vezanje na lokaciju. Ove mutacije se često razviju nasumičnom mutacijom genoma koji kodira mjesto djelovanja antibiotika. Također može nastati pomoću produkata koji blokiraju mjesto djelovanja, onemogućujući pristup antibiotika na mjesto djelovanja.(4., 15., 16.)

Primjeri ovog mehanizma su mutacije Penicilin vežućeg proteina (PBP), mutacija na podjedinicama ribosoma, te mutacija DNA giraza i topoizomeraza. Mutacija PBP je česti mehanizam obrane protiv penicilina u gram pozitivnim bakterijama, za razliku od beta laktamaza prisutnih u gram negativnim bakterijama. Enterokoki se odupiru djelovanju vankomicina ovim mehanizmom. Mutacije na podjedinicama ribosoma djeluju na više antibiotika. Mutacije 30S podjedinica utječu na djelovanje makrolida, tetraciklina i aminoglikozida, dok mutacije 50S podjedinice utječe na makrolide, kloramfenikol i streptogram B. Mutacije giraze i topoizomeraze omogućuju rezistenciju na fluorokinolone mutacijom koja dovodi do greške replikacije. (4., 15., 16.)

### **3.2. Enzimi koji inaktiviraju ili razgrađuju antibiotike.**

Rezistencija uzrokovana enzimima se postiže razgradnjom ili modifikacijom antibiotika, čime zbog promijenjene strukture nemaju antibakterijski učinak. Primjeri uključuju beta laktamaze, aminoglikozid modificirajuće lijekove i kloramfenikol-acetiltransferaze. (4., 15., 16.)

Beta laktamaze su skupina enzima koje djeluju na beta laktamske antibiotike, te se strukturalno mogu podijeliti prema Ambler klasifikaciji na četiri klase. Klasa A su penicilinaze podložne inaktiviranju klavulanskom kiselinom. One mogu imati minimalan utjecaj na cefalosporine, ili mogu biti beta laktamaze proširenog spektra (ESBL) koje utječu na cefalosporine treće generacije i aztreonam. Klasa B su metalo-beta-laktamaze koje za svoju aktivnost koriste cink ili neki drugi teški metal te su podložne inaktiviranju kelacijom. Klasa C su cefalosporinaze koje su prisutne među mnogim gram negativnim bakterijama s iznimkom Klebsiella i Salmonella. Imaju širok spektar djelovanja na cefalosporine i nisu podložne djelovanju klavulanata. Klasa D su oksacilin hidrolizirajući enzimi prisutni u enterobakterija i pseudomonasa. Stvaraju rezistenciju na penicilin, oksacilin, kloksacilin i meticilin, te su inhibirane u prisutnosti natrijevog klorida. (4., 15., 16.)

Aminoglikozid modificirajući enzimi (AGE) su skupina enzima koji mogu promijeniti molekulu aminoglikozida acetilacijom, fosforilacijom ili adenilacijom. Lako se prenosi, čime različite skupine bakterija mogu razviti otpornost ovim mehanizmom, uključujući zlatni stafilokok, streptokok pneumonije i enterokoke. (15., 16., 17.)

Kloramfenikol-acetiltransferaze inaktiviraju kloramfenikol promjenom strukture, čime onemogućuju vezanje na 50S podjedinicu ribosoma. Prisutne su u nekoliko gram pozitivnih i negativnih bakterije, i u nekim sojevima Hemofilusa influence. (4., 15.)

### **3.3. Smanjenje propusnosti stanične stijenke**

Hidrofilne molekule mogu proći kroz staničnu stijenku kroz porine koji se nalaze na vanjskoj membrani gram negativnih bakterija. Mutacije u genomu mogu promijeniti propusnost membrane promjenom strukture samih porina, ili smanjenom proizvodnjom porina, što u oba slučaja ima kao posljedicu smanjen unos antibiotika i time priječenje njihovog djelovanja. Smanjena propusnost membrane utječe na hidrofilne antibiotike; beta-laktame, fluorokinolone, tetracikline i kloramfenikol. (4., 15., 16.)

Jedan specifični element ove rezistencije je da sama po sebi dovodi do relativno slabe rezistencija na antibiotike, ali da u prisutnosti drugih mehanizama ima značajniji efekt. Time, od veće nam je važnosti razvijanje ovog tipa rezistencije u onim sojevima koji već imaju neki drugi mehanizam, čime bi razvoj ovih mutacija mogao imati puno značajniji utjecaj unatoč relativnoj slabosti mutacije samih porina. (15.)

### **3.4. Pojačani transport antibiotika izvan stanice.**

Transport antibiotika je posredovan membranskim transportnim proteinima. Za razliku od porina, nalaze se na citoplazmatskoj membrani bakterija. Neki transportni proteini imaju sposobnost prenositi različite vrste nepovezanih tvari, čime mogu dovesti do rezistencije na više skupina lijekova (takozvani multidrug resistance - MDR), dok su neki

supstrat specifični, čime samo prenose neke specifične lijekove, poput makrolida, tetraciklina i kloranfenikola. Zapravo su prisutni u većem broju gram negativnih i pozitivnih bakterija, ali za klinički značajna rezistencija se primjećuje tek u mutiranih bakterija koje imaju značajno više transportnih proteina i u onih koje su razvile jači transport. (4., 15.)

Tablica: Mehanizmi rezistencije na individualne antibiotike. Preuzeto i prilagođeno prema Kapoor et al., 2018.

Antibiotik	Tip rezistencije	Mehanizam rezistencije	Primjer
Aminoglikozidi	Smanjen unos	Vanjska membrana	<i>P. aeruginosa</i>
	Enzimaska modifikacija	AGE	G - bakterije
Beta laktami	Promijenjen PBP	PBP 2a	<i>S. aureus</i>
	Enzimaska degradacija	Razne penicilinaze	G - bakterije
Glikopeptidi	Promjena mete	D-alanil-alanin u D-alanil-D-laktat	<i>E. faecium</i>
Makrolidi	Promjena mete	Metilacija ribosoma	<i>S. aureus</i>
	Transport izvan stanice	Mef tip pumpe	<i>S. pneumoniae</i>
Oksazolidinoni	Promjena mete	Mutacija mete sa smanjenjem afiniteta	<i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i>
Kinoloni	Promjena mete	Mutacija mete sa smanjenjem afiniteta	G - bakterije
	Transport izvan stanice	Mutirani transporteri	<i>S. pneumoniae</i>
Tetraciklini	Transport izvan stanice	Novi transporteri	Razne bakterije
	Promjena mete	Proteini koji se vežu na metu	Razne bakterije
Kloramfenikol	Inaktivacija enzimima	Kloramfenikol acetiltransferaza	<i>S. pneumoniae</i>
	Transport izvan stanice	Novi transporteri	<i>E. coli</i>
Sulfonamidi	Promjena mete	Mutacija DHPS	<i>E. coli</i>

#### 4. REZISTENCIJE NA VIŠE LIJEKOVA

Pomoću različitih mehanizama rezistencije, individualne bakterije mogu razviti otpornost na veći broj antibiotika, pa u nekim slučajevima i otpornost na gotovo sve antibiotike na raspolaganju doktorima. Ovisno o tome na koliko se skupina lijekova razvila otpornost, danas se koristi troje pojmova za opis opsežnosti rezistencije nekog bakterijskog soja. Pri razmatranju ovih otpornosti, samo se provjeravaju oni antibiotici kojima bakterije u pitanju nisu primarno rezistentne, to jest, oni na koje individualna bakterija treba aktivno razviti otpornost. (18., 19.)

Pod pojmom višestruke otpornosti (MDR) na lijekove svrstavamo sve slučajeve u kojima su bakterije otporne na neki antibiotik unutar barem tri različite skupine lijekove. Pri tome mogu ali ne moraju biti otporne na djelovanje svih antibiotika unutar tih skupina. U slučaju da se razvije otpornost na neki antibiotik unutar svih skupina antibiotika osim dvije, onda se koristi naziv proširene otpornosti (XDR), pri čemu bakterije ponovno mogu ali i ne moraju biti otporne na sve lijekove unutar zahvaćenih skupina. Ako je pak bakterija otporna na sve moguće skupine lijekova, i pri tome pokriva sve dostupne antibiotske opcije, onda se koristi naziv potpune otpornosti na antibiotike (PDR). Potpuna otpornost na antibiotike ne mora obavezno značiti da nema dostupnih terapijskih opcija, ali zahtijeva korištenje više vrsta antibiotika, klinički rjeđe korištene antibiotike, ili povišenu koncentraciju antibiotika. (18., 19., 20.)

Za razvoj višestruke rezistencije potrebno je više mehanizama rezistencije pomoću kojih se bakterije mogu oduprijeti djelovanju antibiotika. Dominantni mehanizam koji doprinosi razvoju MDR je pretjerana proizvodnja membranskih transportera, koji omogućuju transport više vrsta antibiotika. Penicilinaze proširena spektra također doprinose otpornosti na beta laktame, pokrivajući djelovanje različitih vrsta beta laktama. Ostali enzimi koji modificiraju ili razgrađuju antibiotike također dobivaju sve veći značaj u razvoju višestruke rezistencije. Ostali mehanizmi, smanjen unos antibiotika i modifikacija meta, također mogu doprinijeti razvoju višestruke rezistencije. (19.)

Dok je MDR relativno česta pojava unutar jedinica intenzivnog liječenja pri čemu različite bakterije mogu potencijalno već posjedovati ili razviti otpornost na više lijekova,

XDR i PDR su razmjerno rijetke ali ozbiljne pojave. Samo za nekolicinu bakterija je zabilježena rezistencija na apsolutno sve lijekove, te je u pravilu to slučaj u bakterija koje su u svojoj podlozi imale već značajnu rezistenciju na antibiotike, uključujući Acinetobakter, Pseudomonas i Klebsielu. (19., 20.)



## 5. NAJZNAČAJNIJE REZISTENTNE BAKTERIJE UNUTAR JIL

Dok se rezistencija na antibiotike može pojaviti u svim bakterijama, postoji nekoliko bakterija od izrazite važnosti unutar JIL. Karakterizirane su visokom rezistencijom, brzim razvojem rezistencije, virulentnošću, teškim izlječenjem dostupnom terapijom te mortalitetom. WHO prepoznaje zlatni stafilokok, Enterokoke, Pseudomonas, Acinetobakter i enterobakterije od značajne važnosti unutar JIL, promovirajući istraživanje i razvoj novih terapijskih opcija za navedene bakterije. Infectious Disease Society of America pak ističe ESKAPE grupaciju bakterija koje su karakterizirane izrazitom otpornošću i virulencijom što im omogućuje "bijeg" od djelovanja antibiotika, uključujući *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter* spp. (14., 21., 22.)

### 5.1. *Staphylococcus aureus*

Zlatni stafilokok je ubikvitarna bakterija koja normalno kolonizira kožu i sluznice 20% svih ljudi te se može naći i neživom okolišu, zbog čega predstavlja značajan rizik u bilo kojim invazivnim metodama te u imunokompromitiranih pacijenata, pri čemu se može pojaviti i u izvanbolničkim uvjetima. Također je karakteriziran značajnim razvojem rezistencije u usporedbi s drugim bakterijama. Zlatni stafilokok je i najčešći gram pozitivni uzročnik infekcija u Jedinici intenzivnog liječenja. (23.)

Primarno je uzročnik kožnih infekcija različitih kliničkih vrsta, uključujući folikulitis, furunkul, karbunkul i kožni impetigo, te može progredirati do celulitisa. Također je i najčešći uzročnik osteomijelitisa, bilo hematogeno ili širenjem s površine tijela. Osim navedenih, također uzrokuje pneumoniju zbog mehaničke ventilacije, bakterijemiju i sepsu. Također svojim endotoksinima može uzrokovati sindrom toksičnog šoka. U biti, teške infekcije zlatnim stafilokokom mogu često imati teški tijek i poguban ishod. (24.)

Kao i ostale bakterije karakterizirane svojom otpornošću, stafilokok postiže rezistenciju kroz nekoliko mehanizama. Otpornost na bane laktame postiže produkcijom penicilinaza čime postiže rezistenciju na penicilin u 90% sojeva, te mutacijom na *mecA* genu koji

dovodi do produkcije PBP 2A koja smanjuje djelovanje raznih beta laktama uključujući meticilin (takozvani MRSA, meticilin rezistentni zlatni stafilokok), kloksacilin i oksacilin. Neki sojevi također proizvode i beta laktamaze proširenog spektra. U takvoj rezistenciji terapija izbora ostaje vankomicin. Tu nam je daljnja komplikacija vankomicin rezistentni zlatni stafilokok (VRSA), koji je rezistentan i na vankomicin. (23., 25.)

Zlatni stafilokok jest sposoban razviti višestruku rezistenciju na antibiotike pomoću različitih mehanizama. Osim navedenih, također može otežati unos antibiotika u stanicu i povećati izbacivanje antibiotika iz stanice. Rezistencija se može uz mutacije također lako razviti konjugacijom između stafilokoka pomoću cfr plazmida, a također je zamijećena i izmjena genetskog materijala s enterokokima, čime postiže otpornost na linezolid. (23.)

Stafilokok je također jedna od bakterija koja može stvarati biofilm, u kojeg antibiotici ne mogu perfundirati, čime je njihovo djelovanje oslabljeno. Također, čak i unutar skupina osjetljivih na djelovanje antibiotika, postoje genetski homologne ali fenotipski različite perzistentne jedinice koje se različitim mehanizmima mogu oduprijeti djelovanju antibiotika, što može služiti kao podloga za preživljavanje terapije i razvoj daljnje rezistencije. (23.)

## **5.2. Enterococcus faecium**

Enterokoki su gram pozitivne bakterije koje su dio normalne crijevne flore. Dok je *E. faecium* rjeđe izoliran, ima razvijeniju otpornost na antibiotike u usporedbi s češće izoliranim *E. faecalis*. Posjeduju intrinzičnu otpornost na peniciline i aminoglikozide, te mogu steći otpornost na različite skupine lijekova. Otpornost na vankomicin je postala vrlo česta otpornost, prisutna u otprilike 90% izoliranih uzoraka iz inficiranih lokacija. Enterokoki su vrlo često uzročnici nozokomijalnih infekcija, iako nije u potpunosti razjašnjeno koliki broj infekcija oni sami uzrokuju jer se često izoliraju s drugim infektima naspram kojih imaju razmjerno nižu virulenciju. (26.)

Enterokoki imaju u svojoj podlozi intrinzičnu rezistenciju na različite beta laktame, uključujući penicilin, ampicilin, neke cefalosporin i polu-sintetske beta laktame. Također su intrinzično rezistentni na djelovanje klindamicina i trimetoprim sulfametoksazola. Ova intrinzična rezistencija nije potpuna, tako da se visoke doze ampicilina mogu koristiti za terapiju infekcije enterokokom, osim ako su prisutni jači mehanizmi rezistencije. (27.)

Otpornost na vankomicin i teikoplanin se postiže promjenom mete, iz D-alanil-alanina u D-alanil-D-laktat ili D-alanil-D-serin. Prisutne su dvije genetske varijante, VanA i VanB, pri čemu VanA stvara snažnu rezistenciju na vankomicin i teikoplanin, dok VanB stvara osrednju ili jaku rezistenciju samo na vankomicin. Rezistencija na aminoglikozide se postiže na više načina. Mutacijom gena koji kodira rRNA metiltransferazu, čijom mutacijom dolazi do metilacije u 30S podjedinici ribosoma, onemogućavajući vezanje glikozida. Također može biti smanjen unos aminoglikozida u stanicu. Najjaču rezistenciju na aminoglikozide koju enterokoki mogu razviti jest proizvodnja AGE, čime se enzimatski mijenja struktura aminoglikozida, te su oni inaktivirani. Rezistencija na kinolone je posredovana proteinima koji štite girazu i topoizomerazu, ali može biti i uzrokovana jakim pumpama koje iznose kinolone izvan enterokoka. Makrolidima se pak odupire pomoću modifikacije 50S podjedinice ribosoma. (27., 28.)

Osim navedenih, enterokoki također mogu imati rezistenciju na daptomicin, streptograme, linezolid, rifampicin i razne beta laktame, posredovanu različitim mehanizmima. Zahvaljujući svojim raznovrsnim rezistencijama, enterokoki uglavnom imaju višestruku rezistenciju na antibiotike. (27., 28.)

### **5.3. Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas je gram negativna bakterija karakterizirana prisutnošću u različitim medijima u okolišu čovjeka. Otporna je na različite antibiotike i antiseptike, čime ju je teško ukloniti u bolničkim uvjetima. Uistinu, jedan je od najčešćih uzročnika nozokomijalnih infekcija kao oportunistički patogen. Najčešći je uzročnik pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom. U biti, može zahvatiti bilo koji organ, ovisno o

samom imunitetu pacijenta, te o postojećim komorbiditetima poput KOPB i cistične fibroze. Naravno, time je od velike važnosti u JIL-u. (29.)

Intrinzična otpornost pseudomonasa je razmjerno visoka, pokrivajući različite skupine lijekova. Ona je posredovana smanjenom propusnošću membrane, povećanim transportom izvan stanice i beta laktamazama. Također, Pseudomonas može stvarati biofilm, čime je penetrantnost lijekova u kolonije pseudomonasa otežana. Propusnost membrane je posredovana porinima koji svojom strukturom značajno smanjuju unos u stanicu. U usporedbi s drugim gram negativnim bakterijama, primjerice E. coli, pseudomonas ima do 100 puta manji unos molekula u stanicu, značajno smanjujući djelovanje aminoglikozida, kinolona i beta laktama. Pseudomonas također sadrži dvanaest vrsta transportera koji doprinose izbacivanju antibiotika iz stanice, pokrivajući beta laktame, kinolone i aminoglikozide. Od beta laktamaza, pseudomonas posjeduje neki enzim iz svake klase beta laktamaza uključujući i ESBL, te je upravo u pseudomonas bila prvi put pronađena D klasa. (29.)

Sekundarna otpornost pseudomonasa se može razviti novim mehanizmima, ali i modifikacijom intrinzičnih mehanizama otpornosti. Porini mogu biti modificirani da budu manje propusniji za različite skupine lijekova, bilo promjenom strukture ili ekspresije individualnih porina pri čemu smanjenje broja određenih porina smanjuje propusnost, dok fizički najmanji porini otežavaju unos određenih antibiotika. Primjeri rezistencije ovim mehanizmom su rezistencija na imipenem, gentamicin i polimiksin B. Povećan transport izvan stanice je posredovan jačom ekspresijom transportera na membrani, čime se smanjuje utjecaj fluorokinolona i karbapenema. (29.)

Nova genetska informacija u pseudomonasu može biti direktno upisana u kromosom ili u obliku plazmida i ona može doći iz drugih vrsta bakterija ili drugih sojeva pseudomonasa. Ovim putem se u pseudomonasa prenose beta laktamaze (u pravilu imipenemaze i C klasa beta laktamaza) i AGE, čime se može značajno proširiti otpornost na imipeneme i aminoglikozide. (29.)

Uz navedene mehanizme, pseudomonas je također bakterija koja može stvarati biofilm, nakupine bakterija sa smanjenom penetrantnošću na antibiotike zbog gustog sadržaja

između bakterija. Uz to, pseudomonas također stvara perzistentne fenotipova koji mogu dovesti do preživljavanja i potencijalnog razvoja rezistencije u inače susceptibilnih izolata. Ovim dvima mehanizmima te svojom ubikvitarnom naravi, potpuno izlječenje i prevencija pseudomonas infekcija je značajno otežana u bolničkim uvjetima, te doprinosi daljnjem razvitku rezistencije. Uistinu, pseudomonas je jedna od najrezistentnijih bakterija i pseudomonas sa PDR-om. (29.)

#### **5.4. Acinetobacter Baumanii**

Acinetobakter spp. je skupina gram negativnih bakterija karakteriziranih ubikvitarnošću i visokom intrinzičnom otpornošću na antibiotike. U pravilu je uzročnik nozokomijalnih infekcija, iako se također može pojaviti i u izvanbolničkim uvjetima u prisutnosti određenih čimbenika rizika. Uzrokuje infekcije povezane s uređajima, pneumoniju, bakterijemije i sepse, te infekcije rana koje se iznimno teško lijeće zbog nedostatka učinkovitih izbora antibiotika. Slično kao i pseudomonas, oportunistički je patogen koji se nalazi svugdje u okolišu i teško ga je kontrolirati normalnim antiseptičkim metodama. (30.)

Rezistencija na peniciline i cefalosporine je intrinzična u acinetobakteru, dok za ostale beta laktame zahtjeva daljnje mutacije. Uspostavlja se pomoću sve četiri vrste mehanizama; enzimi, transporter, smanjenje propusnosti i zaštita mete. Od beta laktamaza proizvodi sve četiri klase beta laktamaza, uključujući beta laktamaze, imipenemaze, cefalosporinaze i karbapenemaze. Porini slično kao i kod pseudomonasa svojom strukturom i ekspresijom djeluju na utjecaj različitih lijekova, uključujući i beta laktame, aminoglikozide, tetracikline i kinolone, sudjelujući u razvoju MDR. Transportne pumpe također sudjeluju u razvoju rezistencije na cefalosporine i karbapeneme. Uloga promjena u PBP-u najmanje doprinosi rezistenciji na beta laktame, ali još uvijek je prisutna. (30.)

Rezistencija na aminoglikozide se pronalazi u samo 19-31% izolata, te se u pravilu uspostavlja pomoću AGE(utječu na amikacin, kanamicin i tobramicin). Ostali važni mehanizmi uključuju metilaciju 30S podjedinice(glavni mehanizam rezistencije na

gentamicin) te transporterima za izbacivanje aminoglikozida(rjeđi mehanizam, utječe na gentamicin i netilmicin). (30., 31.)

Rezistencija na tetracikline se postiže transportom, zaštitom 50S podjedinice ribosoma i tetraciklin-inaktivirajućim monooksigenazama. Prisutni su različiti transportni proteini kojima se prenose jedan ili više tetraciklina. Zaštita 50S podjedinice je rijetki mehanizam, ali djeluje na minociklin. Tetraciklin-inaktivirajuće monooksigenaze djeluju na sve tetracikline i osobito je značajan za rezistenciju protiv tigeciklina, koji se inače samo rijetko inhibira transportnim mehanizmima. (30.)

Rezistencija na kinolone se uspostavlja mutacijom ili zaštitom giraze i topoizomeraze, transportnim pumpama i smanjen propusnošću membrane.Ovi mehanizmi su individualno slabi ali prisutnost više mehanizama može stvoriti dostatnu otpornost na kinolone, koja je prisutna u većine izolata. (30.)

Od ključne važnosti ostaje rezistencija na kolistin. U visoko rezistentnim izolatima acinetobaktera, kolistin često ostaje kao jedina preostala opcija za terapiju, izvan kombinacija antibiotika i korištenjem rjeđih terapijskih opcija. Rezistencija se javlja samo u 1% izolata i uzrokovana je mutacijom na genima koji kodiraju enzima za proizvodnju lipopolisaharida stanične membrane te povećanim transportom izvan stanice. (30.)

Navedeni mehanizmi rezistencije omogućuju acinetobakteru otpornost na gotovo sve raspoložive antibiotike, čime takvi višestruko ili potpuno rezistentni sojevi trebaju specifičnu terapiju kako bismo ih uspješno izliječili. Unatoč primjenjivim terapijskim opcijama, rezistentni sojevi acinetobaktera predstavljaju jednu od najznačajnijih mikrobnih prijetnji. (30.)

## **5.5. Escherichia coli**

Escherichia je gram negativna enterobakterija, koja je prisutna kao komenzal u probavnom sustavu. Ima ulogu u uspostavljanju normalne crijevne flore i time su ljudi kontinuirano u kontaktu s E. coli. Patogeni sojevi koji se pojavljuju u četiri glavna različite sorte mogu uzrokovati infekcije različitih organa, primarno probavnog i

urinarnog organskog sustava. Također mogu uzrokovati bakterijemije i sepsu, osteomijelitis, peritonitis i pneumoniju u odraslih osoba. Od posebnog kliničkog značaja su novorođenačka sepsa i meningitis. (32)

U svojem okruženju dolazi u kontakt s različitim enterobakterijama, pri čemu može izmjenjivati genetski materijal i time dobivati i donirati gene za rezistenciju. Ima razmjerno visoku sposobnost izmjene genetskog materijala horizontalnim prijenosom, što još dalje pridonosi širenju rezistencije među enterobakterijama. (32.)

Rezistencija na beta laktame se primarno razvija proizvodnjom beta laktamaza. Mogu proizvoditi ESBL, cefalosporinaze i karbapenemaze, koje dijele s ostalim enterobakterijama. Pri tome, E. coli proizvodi različite vrste ESBL s različitim spektrima djelovanja, i u pravilu su ove vrste najčešće prisutne u E. coli i K. pneumoniae među različitim enterobakterijama. Karbapenemaze se ističu kao izričito važne jer su karbapenemi zadnja linija protiv E. coli glede standardnih metoda, zbog čega je praćenje širenje karbapenemaza jedna od promatranih komponenta E. coli. Također su prisutni ostali mehanizmi koji su od relativno manje važnosti za rezistencije protiv beta laktama. (33.)

Otpornost na fluorokinolone se postiže polimorfizmom unutar gyrA gena, čime dolazi do strukturnih promjena giraze, čime se postiže niska rezistencija. Za visoku rezistenciju potrebne su druge mutacije, bilo pomoću transportnih pumpi ili smanjenom propusnošću membrane. Otpornost na tetracikline se uspostavlja dobivanjem novih gena radije nego mutacijom, pri čemu dolazi do proizvodnje transportnih pumpi ili proteina koji pokrivaju metu od djelovanja antibiotika. (33.)

Uz navedene, također postoji i rezistencija na kolistin koja se postiže MCR genom prisutnim na plazmidima, koji kodira enzime za modificiranje kolistina. Rezistencija je slaba, ali se može lako prenositi i prisutna je u Klebsielli, Shigeli i Salmoneli, što predstavlja značajni problem za potencijalni transfer na ostale bakterije. (34.)

Dok nisu sve rezistencije uvijek prisutne, kombinacija različitih mehanizama vrlo često dovodi do razvoja višestruke rezistencije, te s potpunom kombinacijom E. coli može jednog dana potencijalno postići i proširenu rezistenciju, ako ne i rezistenciju na sve

antibiotike. Zbog svoje ubikvitarnosti, i visoke stope širenja plazmida, E. coli predstavlja budući problem koji se brzo razvija. (34.)

## **5.6. Klebsiella pneumoniae**

Klebsiella je gram negativna enterobakterija, prisutna unutar probavnog sustava kao komenzal. Također se može pronaći u okolišu i dišnom sustavu nosa, te najčešće uzrokuje urinarne infekcije, ali također može uzrokovati pneumoniju povezanu s mehaničkom ventilacijom, te bakterijemiju i sepsu. Karakterizirana je visokom rezistencijom koja može doseći i PDR razine. (35., 36.)

Rezistenciju na aminoglikozide uspostavlja plazmidima koji sadrže gene za Aminoglikozid modificirajuće enzime i metilaciju 30S podjedinice ribosoma, što je najjači mehanizam otpornosti na aminoglikozide. Također su poduprijeti smanjenom propusnošću membrane te AGE kodiranih u bakterijskom kromosomu. (35., 36.)

Rezistencija na kinolone se postiže mutacijom giraze i topoizomeraze koje mogu biti poduprite zaštitnim proteinima. Nadalje smanjenje ulaska i povećan transport izvan stanice potpomažu kontroli kinolona. Rezistencija na kinolone se može nalaziti na zajedničkom plazmidu sa AGE i beta laktamima, čime se skupno mogu prenositi horizontalnim prijenosom. (35, 36.)

Beta laktamaze, kao i kod drugih enterobakterije, su prisutne u različitim oblicima. Zapravo se u Klebsielli prvo zabilježila prisutnost ESBL, te je ESBL prisutan u 50% izolata. Rezistencija na karbapeneme se postiže ili pomoću ESBL ili karbapenemazama kodiranih na plazmidima, i razvoj ove rezistencije označava visoko rezistentne sojeve. Kao i s drugim antibioticima, rezistenciji na karbapeneme doprinosi smanjena propusnost i povećan transport izvan stanice. (36., 37.)

Tigeciklin i polimiksini se također koriste kao opcija liječenja rezistentnih sojeva, ali se i na njih može razviti rezistencija. Rezistencija na polimiksine se postiže mutacijom gena za proizvodnju LPS ili mutacijom u genu za kapsularne saharide, onemogućavajući



vezanje polimiksina. Rezistencija na tigeciklin se pak postiže modifikacijom 30S podjedinice i promjenom u permeabilnosti. (36, 37.)

Uz sve navedeno, Klebsiella također stvara biofilm, otežavajući njezino uklanjanje, osobito unutar urinarnih organa s otežanom penetrantnošću lijekova. Klebsiella pokazuje potencijal za visoku otpornost prema različitim lijekovima. Unatoč tome, razmjerno je rijetko u potpunosti otporna na sve moguće antibiotike, i potencijalno je susceptibilne na različite skupine antibiotika. Ipak, kao i E. coli, visoka virulentnost i izmjena genetskog materijala su velika prijetnja za budućnost. (35, 36., 37.)

## **6. PREVENCIJA INFEKCIJA I REZISTENCIJE**

Iako nozokomijalne infekcije unutar JIL se pojavljuju u samo 12-16% pacijenata, one dovode do povećane stope mortaliteta i morbiditeta, te visokim troškovima za sustav zdravstvene zaštite. Dok je uporaba novih antibiotskih opcija efikasno rješenje, time samo možemo prolongirati neizbježno, jer će se razviti nove mjere rezistencije, i time ćemo se vratiti na osnovni problem. Time su od daleko većeg značaja mjere kojima se infekcije i šansa za razvoj rezistencije mogu smanjiti na najnižu razinu. (38.)

Pri tome, najkorisnije metode su one nepovezane s razvojem novih terapijskih opcija već edukacijom i kontrolom korištenja antiseptičkih mjera, raspoložive antimikrobne terapije i razvojem novih metoda prevencije kontinuiranim promatranjem zdravstvenog sustava. Pri tome treba razmatrati ne samo metode kojima ćemo dostatno dekontaminirati pacijente, alate i osoblje te izolirati potencijalne izvore zaraze, već i kako potaknuti zdravstvene djelatnike na aktivno sudjelovanje u antiseptičkim mjerama. Također, antibiotska terapija bi se trebala smanjiti na najnižu moguću razinu i izbor terapije treba biti u suglasnosti s uspostavljenim smjernicama za terapiju određenih vrsta infekcija, kako bi se smanjio rizik od razvoja novih rezistencija. U osnovi, ovo je jedan dinamičan sustav kojeg treba kontinuirano razvijati i mijenjati kako bi mogao odgovoriti na promjenjivu situaciju, s novim saznanjima o rezistencijama te metodama motivacije i osvještavanja medicinskog osoblja o mogućnostima preventivnih mjera. (38.)

### **6.1. Uporaba antibiotika**

Neispravna uporaba antibiotika je od značajne važnosti kako bi se spriječio evolucijski pritisak za razvijanje otpornosti na antibiotike. Stav i znanje liječnika određuje kvalitetu propisivanja antibiotika i time je potrebna adekvatna edukacija liječnika o primjerenom propisivanju antibiotika. Pri tome, strah od infekcija, popustljiv odnos prema pacijentima i nedovoljno znanja glede ABR su čimbenici vezani uz propisivanje antibiotika.

Neadekvatna obuka o propisivanju antibiotika tijekom medicinske edukacije i dalje tijekom ranom stadiju kliničke prakse, mogu pridonijeti neprikladnom propisivanju antibiotika. (39., 40.)

Unutar jedinice za intenzivno liječenje, glavni doprinos antibiotskoj rezistenciji jest perioperativna antibiotska profilaksa. Ona je potreban postupak kako bi se prevenirao nastanak infekcija tijekom kirurških zahvata, ali također predstavlja rizik za nastanak rezistencije na korištene antibiotike. Pri razmatranju primjene antibiotske profilakse, tri glavna čimbenika su vrijeme primjene lijeka, prikladnost i doziranje lijeka, te prekid primjene lijeka nakon operacije. Pri tome, korištenje profilakse se pokazalo efektivnim 24 sata nakon operacije, ali više od toga, čak i kod abdominalnih i koronarnih postupaka, nema značajnog doprinosa sprječavanju infekcija. (39., 41.)

Uz ispravnu edukaciju o uporabi i doziranju antibiotika, također se korisnim pokazalo uvođenje nadzora nad korištenjem antibiotika, kojim bi se ustanovila pravilna antibiotska terapija, te prepoznali potencijalni rizici za nastanak rezistencije. Pri tome, najveću ulogu imaju farmakolozi i infektolozi s adekvatnim razumijevanjem mikroba, djelovanja antibiotika, ispravnog doziranja i uporabe antibiotika pri specifičnim slučajevima. Prisutnost educiranog farmakologa i/ili infektologa za savjetovanje dovodi do značajnog unaprjeđenja i optimiziranja terapije pacijenta. (39., 41., 42.)

## **6.2. Mjere opreza vezane uz prijenos**

Kako bi došlo do nastanka infekcije, treba postojati izvor infekcije, način prijenosa i vulnerabilni pacijent. Budući da se ne može s potpunom sigurnošću u svim slučajevima znati koji su pacijenti najpodložniji razvoju infekcija, potrebno je primjenjivati ispravne mjere opreza kod svih pacijenata. Ove mjere uključuju higijenu ruku, dezinfekciju okoliša i mjesta potencijalnih infekcija, sigurno ubrizgavanje lijekova, korištenje osobne zaštitne opreme, minimiziranje potencijalnih izloženosti, odgovarajuću ponovnu obradu medicinske opreme za višekratnu upotrebu, uklanjanje privremenih mehaničkih uređaja kada je to moguće te radne mjere koje uključuju cijepljenje i bolovanje za zdravstvene radnike. (39., 43.)

Direktni kontakt s nekom osobom ili indirektno preko predmeta su glavni načini prijenosa infekcija unutar JIL. Pri tome, prijenos rukama je najčešći direktni način prijenosa i on može prenijeti potencijalne mikrobe iz različitih uređaja (katetera,

stetoskopa, termometra....) i s drugih pacijenata. Time, najefikasniji način dezinfekcije jest sanitacija ruku pomoću sredstva za dezinfekciju ruku na bazi alkohola. Alternativno se može koristiti voda i sapun. Pri tome, sanitacija ruku se treba provoditi prije kontakta s pacijentom, prije aseptičkih postupaka, tokom prijelaza s potencijalno kontaminiranog na nekontaminirani dio tijela pacijenta, nakon kontakta s pacijentom, te nakon uklanjanja rukavica. (39., 43.)

Respiratorne infekcije uzrokovane virusima i određenim bakterijama, s druge strane, se ne šire direktnim kontaktom, već zrakom, to jest aerosolom. Za razvoj rezistencije na antibiotike, ova metoda transporta nije od jednake važnosti kao direktni prijenos, jer su infekcije respiratornog sustava bakterijama češće povezane s mehaničkom ventilacijom, radije nego prijenosom aerosolom, osim u slučaju tuberkuloze. Ipak, izolacija pacijenata kako bi se spriječio ovaj način transporta također ima određenu važnost za sprječavanje infekcija, skraćanje boravka unutar JIL i sprječavanje nastanka daljnjih infekcija. (39., 44.)

### **6.3. Prevencija infekcija povezanih s uporabom mehaničke ventilacije**

Respiratorne infekcije povezane s uporabom mehaničke ventilacije su najčešće nozokomijalne infekcije unutar JIL. Budući da je mehanička ventilacije neizbježan postupak u održavanju respiracije kod određenih pacijenata, ispravne mjere prevencije infekcija povezanih s njezinom uporabom su od iznimne važnosti. Pneumonija uzrokovana mehaničkom ventilacijom je najčešći oblik infekcije, i za dijagnozu traži da je pacijent bio ventiliran barem 48 sati prije nastanka infekcije. (45., 46.)

Pristup prevenciji infekcija uzrokovanih mehaničkom ventilacijom mora biti multimodal, uključujući nekoliko različitih mjera prevencije. On također uključuje i primjerenu sedaciju pacijenata, čije djelovanje se povezuje s povećanom učestalošću respiratornih infekcija. Kraće vrijeme sedacije i rana ekstubacija, te prijelaz na enteralnu prehranu su među glavnim mjerama prevencije nastanka respiratornih infekcija.

Također bi se trebalo težiti prema neinvazivnim mjerama u što većem broju slučajeva, osobito u slučaju KOPB-a i nakon operacija probavnog sustava. (45., 46.)

Tijekom intubacije treba redovito provjeravati tlak endotrahealne manžete kako ona ne bi značajno izgubila volumen i dopustila prolaz sekreta i bakterija u donji dišni sustav. Glavni problem u ovom načinu prevencije jest mikroaspiracija sadržaja unatoč poduzetim mjerama opreza, te je jedino nađeno značajnog utjecaja u automatiziranim mjerama nadzora tlaka. Naspram prevencije prolaska kontrolom tlaka manžete, možemo također uklanjati nakupljeni sekret iznad same manžete subglotičnom sukcijom, kako bi se smanjio medij u kojem bakterije mogu proliferirati i time spriječiti aspiraciju sadržaja. Ova metoda također nije u potpunosti uspostavljena kao savršena metoda kontrole nastanka pneumonija aspiracijom, ali ipak jest zabilježena smanjena incidencija pneumonija uzrokovanih ventilacijom.(45., 46.)

Također je od određene koristi selektivna dekontaminacija probavnog sustava. Problem s ovom metodom je strah od nastanka rezistencije na antibiotike zbog povećane uporabe antibiotika za dekontaminaciju. Paradoksalno se u nekim studijama pokazalo da ona dovodi do smanjenja rezistencije radije nego povećane učestalosti rezistencije, potencijalno zbog smanjenja učestalosti infekcija i potrebe za terapijom tih novonastalih infekcija. To pak može biti uzrokovano relativno malom rezistencijom na antibiotike u tih određenih istraživanja, te se pretpostavlja da bi u predjelima s većom stopom rezistencije ova metoda omogućila lakši nastanak rezistencije. (45., 46.)

Uz navedene metode također se spominje da možemo uzdignuti pacijentovu glavu na 45 stupnjeva čime se smanjuje učestalost pneumonije smanjenjem aspiracije sadržaja iz probavnog trakta, ali podaci o korisnosti te metode su od malog značaja. Glavni slučajevi u kojih ovo pokazuje korist jest kod pacijenata na enteralnoj prehrani, kada može doći do aspiracije orofaringealnog sadržaja. Također se dovodi u pitanje profilaksa stresnih ulceracija unutar želuca, koja također potencijalno može dovesti do aspiracije sadržaja. Ova metode pak potencijalno povećava učestalost pneumonija, ali nije pokazano definitivno djelovanje. (45., 46.)

#### **6.4. Prevencija infekcija povezanih s centralnim venskim kateterom**

Centralni venski kateteri su obavezni alat u liječenju pacijenata, ali oni su također često mjesto nastanka lokalnih infekcija, bakterijemije i sepse. Zbog navedenog, potrebno je adekvatno obrazovati medicinsko osoblje o ispravnoj sanitaciji katetera i mjesta kateterizacije. (38., 39., 47.)

Lokacija venskog katetera ima manju ulogu za razliku od pravilnih mjera sanitacije, ali ipak femoralna vena se uzima kao najmanje sigurna lokacija zbog relativno češćih pojava infekcija za razliku od jugularne ili subklavične vene. Time je femoralna zadnja lokacija ako druga mjesta insercije nisu na izboru. Nakon odabira mjesta kateterizacije, treba odabrati vrstu katetera. Kateter bi trebao imati najmanji broj izlaznih cjevčica potrebnih za adekvatnu brigu o pacijentu, te bi se kateteri tretirani s antibioticima trebali koristiti u najpotrebnijim slučajevima, ne zbog nastanka rezistencija, već zbog relativno skupe proizvodnje. Unutar JIL, uporaba tih katetera je često opravdana. Nakon toga treba izvršiti osnovne metode prevencije; ispravno sanirati ruke, sanirati mjesto kateterizacije, uspostaviti potpunu izolaciju rukavicama, maskama, zaštitnim naočalama i prekrivanjem mjesta insercije. (38., 39., 47.)

Nakon postavljanja centralnog katetera, važno je ispravno održavanje higijene mjesta insercije, te povremeno zamjenjivanje katetera i pravodobno uklanjanje katetera kada on više nije potreban. Tu nam je zapravo najvažnije ispravno educirati medicinsko osoblje kako održavati ispravnu higijenu i pravilno razmatrati potrebu za centralnim venskim kateterom kod individualnih pacijenata, što već samo po sebi značajno snižava incidenciju infekcije povezanih s centralnim venskim kateterom. Time treba ispravno isprati mjesto insercije antiseptičkim sredstvom poput klorheksidina i koristiti čiste zavoje. Venski kateter se može mijenjati svaka tri do četiri dana kako bi se smanjio rizik od nastanka infekcije, ili se može kod venskog katetera mijenjati zavoje s kojima je pokriven. Zavoji se redovito mijenjaju svaka dva dana, osim prozirnih obloga koji se mogu mijenjati svakih 7 dana. pri čemu treba ponovo paziti na ispravne antiseptičke mjere. (38., 39., 47.)

Kod procjene potrebe za kateterom i da li se kateter može ukloniti, najpouzdaniji je sistemski pristup. Kao prvo, sumnja na bakterijemiju ili sepsu uz pojavu vrućice, označava potrebu za uklanjanjem katetera zbog visoke vjerojatnosti da je kontaminiran. Od naznaka koje omogućuju ranije uklanjanje katetera uključuju se opće dobro stanje pacijenta, odsutnost potrebe za davanje terapije intravenskim putem i svakodnevna provjera stanja pacijenta kako bi se ustvrdilo da pacijent ne zahtijeva daljnje korištenje centralnog venskog katetera. (38., 39., 47.)

### **6.5. Prevencija infekcija vezanih s urinarnim kateterom**

Infekcije uzrokovane urinarnim kateterom su razmjerno česta pojava, pri čemu je najčešća forma asimptomatska bakteriurija koja se primjećuje samo rutinskom pretragom urina. Kako bi se dijagnosticirala infekcija vezana za kateter, treba proći barem 2 dana od kateterizacije, potencijalno uključujući dan kada se kateter uklanja, te treba biti prisutan neki simptom poput boli u preponama ili suprapubične boli. Dijagnoza se potvrđuje pomoću urinokulture te korištenjem "dipstick" testa na leukocitnu esterazu i test nitrita. (38., 48., 49.)

Isto kao i kod drugih aseptičkih postupaka, početno se treba dezinficirati spolovilo, te pravilno oprati ruke, te koristiti rukavice. Ispravna insercija katetera prevenira nastanak oštećenja tijekom insercije koje bi moglo biti podloga za nastanak infekcije. Korištenje profilakse antibiotika kod katetera nije opravdano osim u već nastalih infekcija, budući da se određena razina bakterijemije već očekuje, s iznimkom trudnica, kod kojih je potrebno tretirati asimptomatsku bakteriuriju. Korištenje antibiotika za urinarne infekcije je jedno od čestih podloga za nastanak rezistencije na antibiotike, čime je ovo važno mjesto prevencije infekcija i pravilnog korištenja antibiotske terapije. Također je poželjno povremeno mijenjati kateter jer se mijenjanje katetera povezuje sa smanjenom incidencijom urinarnih infekcija. (38., 48., 49.)

Osim navedenog, također je od izrazite koristi pravilno održavanje katetera i vrećice za skupljanje urina. Održavanje zatvorenog ekosustava je bazični element potreban za relativno aseptično uklanjanje urina, budući da je pacijentovo tijelo i okolica dobra

podloga iz koje se mikrobi mogu proširiti u slučaju oštećenja bilo kojeg elementa, bilo katetera, cijevi ili vrećice. Također se treba pravilno održavati put urinu kako se ne bi sakupljao na nekoj lokaciji, što može ponovo biti podloga za razvoj bakterijskih kolonija te širenje u mokraćovodni sustav i nastanak urinarnih infekcija. (38., 48.)

u konačnici, potrebno je osvijestiti medicinsko osoblje na prisutnost urinarnih katetera u pacijenata, te koristiti neku metodu kontrole uklanjanja katetera. To se može postići pisanjem dokumentacije o uporabi katetera u pacijenata, osposobljavanje medicinskih radnika za uklanjanje katetera ili elektronskim podsjetnicima. Korištenje bilo koje od navedenih metoda je pokazalo značajno bolje ishode za pacijente zbog učestalijeg pravodobnog uklanjanja urinarnih katetera. (38., 48.)



## 7. ZAKLJUČAK

Bakterijska rezistencija na antibiotike predstavlja značajnu prijetnju za zbrinjavanje kritičnih pacijenata unutar Jedinica intenzivnog liječenja zbog neadekvatnosti postojećih terapijskih metoda i zbog mogućnosti daljnjeg razvoja rezistencije. U svojoj osnovi sadrži kompleksnu evolucijsku podlogu koja selektira upravo one bakterije koje nisu podložne djelovanju antibiotike, čime one dalje mogu širiti rezistenciju i dalje evoluirati nove mehanizme. U biti, glavni način borbe protiv infekcija su antibiotici, zbog svojeg djelovanja na različite vrste bakterija, ali to je borba koja se ne može dobiti samo uporabom antibiotika, već adekvatnim mjerama suzbijanja samih infekcija, te time uklanjanjem podloge na kojoj one mogu nastati.

Ovo ne uključuje samo pravilnu uporabu antibiotika kako bi se preveniralo nastajanje rezistencije na određene skupine, već i pravilno smanjenje rizika nastanka infekcije sanitacijom, pravilnom uporabom i pravovremenim prekidom invazivnih metoda i katetera, te ispravnim nadzorom i edukacijom uporabe istih. To je jedan kompleksan zadatak koji nema apsolutno rješenje, budući da se mikrobiološka situacija kontinuirano mijenja. Ipak, razvijaju se nove metode kontrole i prevencije nastanka infekcija, a time razvoja i širenja rezistencija. Od izričite važnosti se postavlja adekvatna edukacija i osposobljavanje medicinskog osoblja, bilo u vezi primjerene uporabe antibiotika, sanitarnih mjera ili osvještavanja o potrebnosti samih rizičnih postupaka kojima su pacijenti podvrgnuti. Ta edukacija i osposobljavanje definitivno treba uključivati ne samo doktore već i medicinske tehničare, kako bi se održao kontinuitet prevencije infekcija.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru doktorici Danieli Bandić Pavlović na savjetima i objašnjenjima o ispravnom izrađivanju ovog diplomskog rada. Također želim zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima koji su me osposobili za uspješno rješavanje ovog studija sa svojom potporom. Također bih htio zahvaliti svojim kolegama, onima koje poznajem i onima koje nisam imao šansu upoznati a da su ipak svojim savjetima pomogli pri pripremi za različite izazove s kojima sam se susreo tokom studija.

## 9. Literatura

1. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020 Dec 3;21(12):e51034.
2. OECD (2019), "Antimicrobial resistance: A frightening and complex public health challenge", in *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264307599-5-en>.
3. Chiş AA, Rus LL, Morgovan C, Arseniu AM, Frum A, Vonica-Țincu AL, Gligor FG, Mureşan ML, Dobrea CM. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. *Biomedicines.* 2022 May 12;10(5):1121.
4. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(3):300-305
5. Petrosillo N, Capone A, Di Bella S, Taglietti F. Management of antibiotic resistance in the intensive care unit setting. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Mar;8(3):289-302.
6. Araç E, Kaya Ş, Parlak E, Büyüktuna SA, Baran Aİ, Akgül F, Gökler ME, Aksöz S, Sağmak Tartar A, Tekin R, Yıldız Y, Günay E. Yoğun Bakım Ünitelerindeki Enfeksiyonların Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Nokta Prevalans Çalışması [Evaluation of Infections in Intensive Care Units: A Multicentre Point-Prevalence Study]. *Mikrobiyol Bul.* 2019 Oct;53(4):364-373. Turkish.
7. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010;14(2):R30.
8. Shrestha SK, Trotter A, Shrestha PK. Epidemiology and Risk Factors of Healthcare-Associated Infections in Critically Ill Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital in Nepal: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis (Auckl).* 2022 Jan 25;15:11786337211071120.
9. Jian Z, Zeng L, Xu T, Sun S, Yan S, Yang L, Huang Y, Jia J, Dou T. Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control. *J Basic Microbiol.* 2021 Dec;61(12):1049-1070.

10. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, Reichert F, Eckmanns T, Allegranzi B. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Aug;46(8):1536-1551.
11. Burja S, Belec T, Bizjak N, Mori J, Markota A, Sinkovič A. Efficacy of a bundle approach in preventing the incidence of ventilator associated pneumonia (VAP). *Bosn J Basic Med Sci.* 2018 Feb 20;18(1):105-109.
12. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditjaningsih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Máca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC; EPIC III Investigators. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1478-1487.
13. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(1):14-20.
14. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):318-327.
15. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol.* 2020 Jan;88(1):26-40.
16. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6 Suppl 1):S3-10; discussion S62-70.
17. Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(2):523-537.

18. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81.
19. Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed S. Multidrug resistance: an emerging crisis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:541340.
20. Zhi-Wen Y, Yan-Li Z, Man Y, Wei-Jun F. Clinical treatment of pandrug-resistant bacterial infection consulted by clinical pharmacist. *Saudi Pharm J*. 2015;23(4):377-380.
21. Llaca-Díaz JM, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. One-year surveillance of ESKAPE pathogens in an intensive care unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. 2012;58(6):475-81.
22. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Mar;11(3):297-308.
23. Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:107. Published 2020 Mar 17.
24. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):603-61.
25. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:577-601.
26. Agudelo Higueta NI, Huycke MM. Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment. 2014 Feb 4. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014–.
27. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. 2014 Feb 6. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors.

- Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014–.
28. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1221-1236.
  29. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan-Feb;37(1):177-192.
  30. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens.* 2021;10(3):373. Published 2021 Mar 19.
  31. Vázquez-López R., Solano-Gálvez S.G., Vignon-Whaley J.J.J., Vaamonde J.A.A., Alonzo L.A.P., Reséndiz A.R., Álvarez M.M., López E.N.V., Franyuti-Kelly G., Álvarez-Hernández D.A., et al. *Acinetobacter baumannii* resistance: A real challenge for clinicians. *Antibiotics.* 2020;9:205.
  32. Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, Schwarz S. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2018 Jul;6(4).
  33. von Baum H, Marre R. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *Int J Med Microbiol.* 2005 Oct;295(6-7):503-11.
  34. Paitan Y. Current Trends in Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;416:181-211.
  35. Ballén V, Gabasa Y, Ratia C, Ortega R, Tejero M, Soto S. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:738223. Published 2021 Sep 1.
  36. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 28;17(17):6278.
  37. Vuotto C, Longo F, Pascolini C, Donelli G, Balice MP, Libori MF, Tiracchia V, Salvia A, Varaldo PE. Biofilm formation and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* urinary strains. *J Appl Microbiol.* 2017 Oct;123(4):1003-1018.

38. Smith RL. Prevention of infection in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Aug;19(4):323-6.
39. Mazzeffi M, Galvagno S, Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*. 2021 Dec 1;135(6):1122-1131.
40. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 23;16(1):27.
41. Menz BD, Charani E, Gordon DL, Leather AJM, Moonesinghe SR, Phillips CJ. Surgical Antibiotic Prophylaxis in an Era of Antibiotic Resistance: Common Resistant Bacteria and Wider Considerations for Practice. *Infect Drug Resist*. 2021 Dec 7;14:5235-5252.
42. Pickens CI, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest*. 2019 Jul;156(1):163-171.
43. Link T. Guideline Implementation: Transmission-Based Precautions. *AORN J*. 2019 Dec;110(6):637-649.
44. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med*. 2015 May;57(5):501-8.
45. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, Hraiech S, Jung B, Kipnis E, Launey Y, Luyt CE, Margetis D, Michel F, Mokart D, Montravers P, Monsel A, Nseir S, Pugin J, Roquilly A, Velly L, Zahar JR, Bruyère R, Chanques G. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Feb;37(1):83-98.
46. Klompas M. Prevention of Intensive Care Unit-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Aug;40(4):548-557.
47. Bell T, O'Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Sep;31(3):551-559.
48. Shuman EK, Chenoweth CE. Urinary Catheter-Associated Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Dec;32(4):885-897.
49. V. Škerk i sur. Hrvatske smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, *Liječ Vjesn* 2009;131:105–118

## **10. Životopis**

Datum i mjesto rođenja: 14. Lipnja 1995., Koprivnica

Osnovna škola: Ljudevit Modec, Križevci, 2002. - 2010.

Srednja škola: Gimnazija Ivana Zakmardija Dijankovečkoga, prirodoslovno-matematički smjer, Križevci 2010. - 2014.

Fakultet: Medicinski Fakultet, Zagreb 2014. - 2022.

Fluantan u engleskom jeziku.