

Učestalost multirezistentnih mikroorganizama u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC "Sestre milosrdnice"

Đuzel, Martina

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:105:555224>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Martina Đuzel

**Učestalost multirezistentnih mikroorganizama u
Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog
centra „Sestre milosrdnice“**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bošnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022..

POPIS KRATICA

AMR – antimikrobna rezistentnost

AMZH – Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

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

CRAB - Karbapenem rezistentan *Acinetobacter baumannii* (engl. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*)

CRE -Karbapenem rezistentne enterobakterije (engl. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae)

CVK - centralni venski kateter

ECDC - Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. European Centre for Disease Prevention and control)

ESBL - enzimi β -laktamaze proširenog spektra (engl. extended – spectrum β -lactamases)

EU - Europska unija

HAI - infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (engl. Healthcare Associated Infections)

HAI - Net – Mreža za nadzor infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (engl. Healthcare-Associated Infections Surveillance Network)

ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

KBC - Klinički bolnički centar

MRSA - *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin

SARS - Teški akutni respiratorni sindrom

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

VRE - Vankomicin rezistentni enterokok

SADRŽAJ:

<u>1.UVOD</u>	1
<u>1.1.Multirezistentni mikroorganizmi</u>	3
<u>1.1.1.Enterococcus faecium</u>	3
<u>1.1.2.Staphylococcus aureus otporan na meticilin (MRSA)</u>	4
<u>1.1.3.Klebsiella pneumoniae</u>	4
<u>1.1.4.Acinetobacter baumannii</u>	5
<u>1.1.5.Pseudomonas aeruginosa</u>	6
<u>1.1.6.Enterobacter species</u>	6
<u>1.2.Mehanizmi rezistencije bakterija na antibiotike</u>	7
<u>1.2.1.Primarna rezistencija</u>	7
<u>1.2.2.Sekundarna rezistencija</u>	7
<u>1.3.Širenje multirezistentnih mikroorganizama</u>	8
<u>1.4.Mjere prevencije i kontrola multirezistentnih mikroorganizama</u>	9
<u>1.4.1.Program upravljanja primjene antibiotika</u>	9
<u>1.4.2.Mjere prevencije i kontrola infekcije</u>	10
<u>1.4.2.1.Mjere izolacije</u>	13
<u>2.CILJ RADA</u>	15
<u>3.METODE RADA</u>	16
<u>4.REZULTATI</u>	18
<u>5.RASPRAVA</u>	26
<u>6.ZAKLJUČAK</u>	28
<u>7.ZAHVALA</u>	30
<u>8.LITERATURA</u>	31
<u>9.ŽIVOTOPIS</u>	35

SAŽETAK

Učestalost multirezistentnih mikroorganizama u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“

Martina Đuzel

Vremenska era otkrića antibiotika podigla je kvalitetu ljudskog života i zaustavila dotad neke smrtonosne bolesti. S druge strane, povećanje primjene antibiotika donijelo je i rezistentnost mikroorganizama na antibiotike. Antimikrobna rezistencija (AMR) unatoč napretku u dijagnostičkim i terapijskim protokolima, predstavlja globalnu prijetnju javnom zdravstvu te veliki izazov u borbi između ljudske domišljatosti i prilagodbe samih mikroorganizama. I Republika Hrvatska u sklopu „Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike“ nadzire rezistentnost mikroorganizama na antibiotike s posebnim naglaskom na ESKAPE multirezistentne bakterije.

Multirezistentni organizmi se šire manjkom kvalitetne edukacije, neadekvatnom i nepotrebnom uporabom antibiotika, manjku higijene i prenapučenošću. Za prevenciju i kontrolu multirezistentnih mikroorganizama u zdravstvenim ustanovama važna je djelotvorna implementacija programa upravljanja primjene antibiotika kako bi se spriječila pojava rezistentnih mikroorganizama i primjena mjera kontrole infekcija uz osnovne mjere zaštite.

Cilj rada je utvrditi učestalost višestruko otpornih bakterija iz mikrobioloških uzoraka na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra (KBC) Sestre milosrdnice te prikazati najčešće uzorke iz kojih je izolirana višestruko otporna bakterija u razdoblju od 08/2020 do 11/2021 iz uzoraka hemokultura, aspirata traheje i bronha, brisa nosa, spojnice oka i rana te urina i brisa rektuma.

Rezultati pokazuju kako multirezistentni mikroorganizmi čine 12% ukupnog broja uzoraka u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice (N=1221), od čega je 33% *A. baumannii* complex (N=353) izoliran iz uzorka urinokulture.

Ključne riječi: multirezistentni mikroorganizmi, antimikrobni lijekovi, rezistencija, infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi.

SUMMARY

Epidemiology of Multidrug-Resistant microorganisms in the clinic for cardiovascular disease, University Hospital Center "Sestre milosrdnice"

Martina Đuzel

The discovery era of antibiotics raised the quality of human life and stopped some deadly diseases. On the other hand, the increase in antibiotic consumption has also brought resistance of microorganisms to antibiotics. Antimicrobial resistance (AMR), despite advantages in diagnostic and therapy, poses a global threat to public health and a major challenge in the fight between human ingenuity and the adaptation of microorganisms themselves. The Republic of Croatia, within the "Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia", also monitors the resistance of microorganisms to antibiotics, with special emphasis on ESKAPE multidrug-resistant bacteria.

Multidrug-resistant organisms are spread by lack of quality education, inadequate and unnecessary use of antibiotics, lack of hygiene, and overcrowding. For the prevention and control of multidrug-resistant microorganisms in health care institutions, the effective implementation of antibiotic management programs is important in order to prevent the emergence of resistant microorganisms and the application of infection control measures with basic protection measures.

The aim of this study was to determine the frequency of multidrug-resistant bacteria from microbiological samples at the Clinic for Cardiovascular Diseases University Hospital Center Sestre milosrdnice and to show the most common samples from which multidrug-resistant bacteria were isolated in the period 08/2020 to 11/2021 from haemoculture, tracheal and bronchial aspirates, nasal eye, wound, urine, and rectal swabs.

The results show that multidrug-resistant microorganisms make up 12% of the total number of samples in the Clinic for Cardiovascular Diseases of UHC Sestre milosrdnice (N = 1221), of which 33% *A. baumannii* complex (N = 353) was isolated from a urine culture sample.

Key words: multidrug-resistant microorganisms, antimicrobial drugs, resistance, healthcare associated infections.

1. UVOD

Antibiotici su omogućili liječenje bakterijskih infekcija koje su prije uvođenja bile neizlječive i posljedično smrtonosne. Nažalost, prekomjerna upotreba antibiotika ubrzala je širenje multirezistentnih mikroorganizama koji imaju sposobnost razviti otpornost na antimikrobne lijekove unatoč antimikrobnoj terapiji (1). AMR predstavlja globalnu prijetnju javnom zdravstvu te veliki izazov u borbi između čovjeka i mikroorganizama. Prema Izvješću Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) 2019. godine na temu bakterijske rezistentnosti u Sjedinjenim Američkim Državama, godišnje se javlja više od 2,8 milijuna infekcija koje uzrokuju mikroorganizmi otporni na antibiotike, što rezultira više od 35 000 smrtnih slučajeva. Ukoliko bi se zanemarilo rješavanje ovog problema, procjenjuje se da bi se do 2050. godine moglo dogoditi 10 milijuna smrti, ispred smrtnosti karcinoma s 8,2 milijuna smrti godišnje i smrtnosti od dijabetesa s 1,5 milijuna smrti godišnje, što bi koštalo 2,9 bilijuna dolara (2,3).

U veljači 2017. godine, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavila je popis multirezistentnih mikroorganizama pod akronimom ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter species*). To su mikroorganizami s visokim udjelom otpornosti na više lijekova koji mogu dovesti do povećanog morbiditeta i mortaliteta (4). Upravo ovi patogeni izazivaju posebnu zabrinutost budući da svojom rezistentnošću izmiču mehanizmima kontrole širenja i liječenja, a isto tako su odgovorni za većinu teških infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, kako u Hrvatskoj tako i širom svijeta (5). Učestalost infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi infekcija je 5,9% (raspon među zemljama 2,9 – 10%) gdje je najveća incidencija u jedinicama intenzivnog liječenja (19,5%), a na ostalim odjelima je prosječno 5,2 %. Budući da one znatno produljuju boravak bolesnika u bolnici i utječu na sam ishod liječenja, a samim time opterećuju zdravstveni sustav, iznimno je važna prevencija infekcija koja će, između ostalog, pridonijeti suzbijanju širenja multirezistentnih mikroorganizama (6).

Kontrola rezistencije na nacionalnoj i međunarodnoj razini jedan je od glavnih ciljeva Globalnog akcijskog plana SZO-a i zakonska je obveza svih aktualnih članica Europske unije (EU). Iz tog razloga i države Europske unije imaju centar koji nadzire epidemiologiju zaraznih bolesti. 2005. godine osnovan je Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC) čiji je

cilj identificirati, procijeniti i obavještavati o aktualnim i novim prijetnjama za zdravlje ljudi koje predstavljaju zarazne bolesti (7). U svakoj državi članici EU specijalizirani stručnjaci u javnom zdravlju osim što dostavljaju podatke iz mreža za praćenje gripe, spolno prenosivih bolesti i invazivnih bakterijskih bolesti, HIV-a/AIDS-a, tuberkuloze, dostavljaju i iz Europske mreže za praćenje antimikrobne otpornosti i infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (7). Mreža za nadzor infekcija povezanih s zdravstvenom skrbi (HAI-Net) je europska mreža za nadzor infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (HAI) (7). Glavni prioriteti HAI-Net-a su koordinacija europskog istraživanja prevalencije HAI-a i primjene antimikrobnih sredstava u bolnicama, kao i praćenje infekcija kirurškog mjesta, praćenje HAI-a u jedinicama intenzivne njege i ponovljena istraživanja prevalencije HAI-a i antimikrobna uporaba u europskim ustanovama za dugotrajnu skrb (7).

U Hrvatskoj su početci praćenja rezistencije na antibiotike krenuli 1996. u okviru programa Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pod Akademijom medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Svi mikrobiološki laboratoriji koji su bili uključeni u praćenje uključili su se 1998. godine u europski projekt European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), kasnije EARS-net. U Hrvatskoj laboratorijsku podršku za praćenje rezistencije pruža Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rezistencije na antibiotike (RC ATB) osnovan 2003. u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” (8).

Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice jedna je od većih kardioloških klinika u Hrvatskoj. Sastoji se od 4 kardiološka zavoda, a ukupni kapacitet je 68 bolesnički krevet. Od toga, Zavod za intenzivnu kardiološku skrb ima 10 kreveta, Zavod za bolesti krvnih žila ima 11, a Zavod za kardiomiopatije, zatajivanje srca i bolesti srčanih zalistaka ima 19 bolesničkih kreveta dok Zavod za aritmije ima 28 kreveta. Zbog same kompleksnosti kardiološke bolesti čije liječenje zahtijeva brojne medicinsko tehničke postupke, odnosno primjenu invazivnih pomagala, postoji visok rizik za razvoj infekcija, a samim time i mogućnost širenja mikroorganizama otpornih na antibiotike.

1.1. Multirezistentni mikroorganizmi

Multirezistentni ili višestruko otporni mikroorganizmi su oni koji su otporni na više različitih antibiotika. Samim time su zahtjevniji za liječenje i duže opstaju u tijelu domaćina. Oko dvije trećine svih bakterijskih infekcija, posebno onih povezanih sa zdravstvenom skrbi, uzrokuju šest multirezistentnih bakterija koje se kriju pod akronimom ESKAPE. One su također produkt rastućeg problema rezistencije na već postojeće antibiotike (9).

1.1.1. *Enterococcus faecium*

Enterokoki su gram-pozitivne kuglaste bakterije koje su iz roda *Streptococcus* izdvojene i uvrštene u zasebni rod *Enterococcus* (9). One se nalaze u gastrointestinalnom traktu, ali i u prednjoj uretri, vagini, na koži te u orofarinksu zdravih osoba (3). Dvije najučestalije vrste odgovorne za većinu enterokoknih infekcija su: *E. faecalis* i *E. faecium*. Glavni problem u liječenju enterokoknih infekcija je rezistencija na antibiotike, a posebice je izražena kod *E. faecium*. Epidemijskim je infekcijama pridonijela pojava na vankomicin rezistentnih enterokoka (*VRE*) koji uzrokuju oko 30% svih enterokoknih infekcija (10).

Prvi klinički *VRE* sojevi opisani su 1988. godine i otada incidencija neprestano raste (3). Prema podacima ECDC-a, izolati *E. faecium* otpornih na vankomicin u 2016. godini iznosili su 11,6% dok se povećanje vidi u 2020. godini, 16,8% (11). U Hrvatskoj se uočava porast rezistencije na vankomicin od 2015.g., kada se *VRE* izolati počinju s većom učestalošću javljati ne samo u zagrebačkim bolnicama kao što je to bilo u početku, nego i u drugim područjima Hrvatske. Pa tako je 2012. g. stopa rezistencije na vankomicin u *E. faecium* iznosila 1%, 2015. g. 15% dok u 2020. g. pokazuje nešto nižu stopu negoli prethodne (32% u 2019.g., 27% u 2020). Rezistencija na vankomicin je još uvijek rijetka u *E. faecalis* (<1%) (12).

1.1.2. *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA)

Stafilokoki su gram-pozitivni koki koji formiraju skupine slične grozdovima te su sastavni dio kože i sluznica ljudi. Od 45 vrsta stafilokoka, njih desetak izaziva bolest u ljudi, a najznačajniji uzročnik infekcija je *S. aureus* (13). Osim što je vodeći uzrok bakterijemije, infektivnog endokarditisa, infekcijâ kože i mekih tkiva, uključujući kirurške rane, vrlo se lako prilagođava na različite uvjete okoline, a osobito lako stječe rezistenciju na antibiotike (9).

Već nakon tri godine od otkrića penicilina, pojavio se *S. aureus* otporan na penicilin, a danas je još samo 5-10% izolata stafilokoka osjetljivo na penicilin (10). Godine 1959. uveden je meticilin za liječenje infekcija uzrokovanih stafilokokima otpornih na penicilin, ali je već 1961. godine identificiran prvi soj *S. aureus* poznat kao *MRSA* (10). *MRSA* sojevi rezistentni su na sve β -laktamske antibiotike osim na najnovije cefalosporine (ceftobiprol i ceftarolin), a često pokazuju križnu rezistenciju i na druge vrste antibiotika. Iako je nakon 2008. godine u Hrvatskoj uočen trend pada udjela *MRSA* sojeva, od 2015. godine stopa opet počinje rasti (12% u 2013. g., 16% u 2019. g., 21% u 2020.) (12).

1.1.3. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae je gram-negativna bakterija koja je često prisutna u gornjem respiratornom traktu i u probavom sustavu, bez izazivanja bolesti (14). Međutim, ova bakterija može uzrokovati različite vrste HAI-a, uključujući infekcije mokraćnog sustava, pneumoniju, sepsu te infekcije bilijarnog sustava, posebice u imunokompromitiranih pacijenata (4). Glavnu prijetnju javnom zdravlju predstavlja rezistencija na većinu, ako ne i na sve antimikrobne lijekove (9).

K. pneumoniae često proizvodi β -laktamaze proširenog spektra (ESBL, engl. extended-spectrum β -lactamases), tj. enzime koji osiguravaju otpornost na sve peniciline i cefalosporine. ESBL infekcije se uglavnom liječe karbapenemima s čijom se povećanom upotrebom dovodi do povećanja pojave mikroorganizama rezistentnih na karbapeneme, posebice enterobakterija rezistentnih na karbapeneme (CRE) (3). Karbapenemi pripadaju klasi beta-laktamskih antibiotika

koje karakterizira širok spektar djelovanja koji podjednako obuhvaća Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, a zbog sve veće prevalencije rezistencije na peniciline, cefalosporine, fluorokinolone i aminoglikozide, njihova primjena u kliničkoj praksi posljednjih dvadesetak godina postaje sve učestalija (13). U 2014. godini broj klebsijela rezistentnih na karbapeneme je po prvi puta dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije na imipenem i meropenem 1%, no 2020. godine te su stope narasle na 7% i 16% (12).

1.1.4. *Acinetobacter baumannii*

U rod *Acinetobacter* spadaju aerobne gram-negativne, nepokretne bakterije koje su prisutne u tlu i vodi, a koloniziraju ljudsku kožu. Jedna od najvažnijih karakteristika acinetobactera je njihova mogućnost stvaranja rezistencije na glavne vrste antibiotika, a najčešće izolirana vrsta kao i najrezistentnija je *A. baumannii* (13,15). To je mikroorganizam koji ima mogućnost preživljavanja dulje vrijeme u različitim okolišnim uvjetima, a može uzrokovati bakterijemiju, pneumoniju, meningitis, infekciju mokraćnog sustava kao i infekciju rana. Najčešće se javlja u teško bolesnih pacijenata, posebice u jedinicama intenzivnog liječenja (16).

Terapijsko rješenje za infekcije koje uzrokuje *A. baumannii* bili su karbapanemi, ali je njihova prekomjerna uporaba tijekom posljednjih godina dovela do povećane rezistencije na njih pa je tako SZO 2017. godine rangirala karbapenem rezistentne *A. baumannii* (CRAB) kao primarni prioritet za istraživanje i razvoj antibiotika (15). Rezistencija na CRAB se u Hrvatskoj naglo proširila od 2008. godine i u 2020. godini su se zadržale visoke stope rezistencije na imipenem i meropenem (93%). Broj izolata *A. baumannii* u 2020. godini se povećao u odnosu na 2019. godinu u kojoj je broj izolata bio 1740, dok je u 2020. godini 2087, a kao razlog navodi se slabija primjena standardnih mjera i mjera kontaktne izolacije za multirezistentne bakterije u tijeku pandemije COVID-19 (12).

1.1.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa je gram-negativna bakterija rasprostranjena u tlu, vodi, na biljkama, među ljudima i životinjama (9). Prirodno je otporna na mnoge antibiotike, a u bolničkoj sredini se dodatno povećava spektar rezistencije. Uzrokuje oko 10% svih HAI-a pa je prema zastupljenosti četvrti bolnički patogen (10). U Europi i SAD-u, *P. aeruginosa* je jedan od vodećih uzroka pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom i patogen s najvećom stopom smrtnosti, u rasponu od 50-100% (17).

Sve su češće bolnički sojevi rezistentni na antipseudomonasne peniciline i aminoglikozide koji su u prošlosti bili osnovna terapija, a različitim mehanizmima rezistencije, *P. aeruginosa* postiže otpornost prema karbapenemima (9,10). Rezistencija na karbapeneme održava se na razini ispod 20% (2018. g. 17%, 2019. g. 18%, 2020. g. 23%) (12).

1.1.6. *Enterobacter species*

Vrste iz roda *Enterobacter* su pokretne aerobne gram-negativne bakterije od kojih su najčešće *E. cloacae* i *E. aerogenes*. Mogu uzrokovati HAI, a prenose se kontaminiranim endoskopima, stetoskopima, rukama medicinskog osoblja i sl. (4,9). Najčešće infekcije koje uzrokuju su: infekcije mokraćnog sustava, pneumoniju, sepsu i infekcije povezane s intravaskularnim kateterima (13).

Kako su infekcije uzrokovane *Enterobacterom* uglavnom bolničke, većina izolata pokazuje široku rezistenciju na cefalosporine treće generacije i peniciline (18). *Enterobacter spp.* može proizvesti i druge β -laktamaze ESBL te karbapenemaze, a zabrinjavajuće je što je u ovih bakterija detektirana prisutnost *mcr-1* gena koji je odgovoran za rezistenciju na kolistin (9). U Hrvatskoj, ali i u ostalim zemljama Europe, stope rezistencije enterobakterija na karbapeneme su još uvijek niske, međutim Italija i Grčka su dokaz da jednom kad se takve bakterije počnu širiti, mogu brzo doseći endemske stope rezistencije (19). Udio enterobakterija rezistentnih na cefalosporine treće i četvrte generacije u 2020.g. (12% za cefepim do 28% za cefiksime) je u okvirima stopa registriranih prošlih godina (10% do 25% u 2018.g., 12% do 26% u 2019.g.), a i rezistencija na karbapeneme,

koja je postala vidljiva 2013.g. (1%), ostala je jednaka (1% rezistentnih i 1% osjetljivih uz povećano izlaganje za imipenem i meropenem, 6% rezistentnih za ertapenem) i u 2020.g. (12).

1.2.Mehanizmi rezistencije bakterija na antibiotike

Otpornost (rezistencija) bakterija na antibiotike znači da antibiotici u koncentracijama koje se mogu postići u ljudskom organizmu, ne djeluju na bakterije. Rezistencija bakterija na antibiotike može biti primarna ili urođena (intrinzična) te sekundarna ili stečena (3,13).

1.2.1. Primarna rezistencija

Primarna rezistencija se može definirati kao sposobnost bakterije da se odupre učinku antibiotika zbog svojih svojstava (npr. bakterije bez stanične stijenke primarno su rezistentne na β -laktamske i glikopeptidne antibiotike, tj. na antibiotike koji djeluju na razini stanične stijenke) (13,20). Primarna rezistencija određuje takozvani spektar djelovanja antibiotika, koji znači skupinu tj. skupine bakterija na koje neki antibiotik djeluje. Tako postoje antibiotici uskog/užeg spektra (npr. metronidazol koji djeluje samo na anaerobne bakterije i protozoe, ili aminoglikozidi koji djeluju samo na aerobne i fakultativne bakterije), šireg/ širokog spektra (npr. karbapenemi koji djeluju na većinu bakterija, ili tetraciklini koji djeluju na gotovo sve bakterije) (13).

1.2.2. Sekundarna rezistencija

Sekundarna ili stečena otpornost na antibiotike nastaje bez utjecaja antibiotika (antibiotici nisu mutageni agensi) kao proces prirodnih mutacija bakterijskog genoma i slučajnog nastanka gena rezistencije, ili pak horizontalnim širenjem gena rezistencije (13). Tada geni rezistencije donose promjene u bakterijsku stanicu, koje ju čine otpornom na djelovanje određenog antibiotika ili skupine antibiotika, ali i na istodobno djelovanje različitih skupina antibiotika.

Međutim, rezistentni se sojevi pri uporabi antibiotika, selekcioniraju i s vremenom, uz ponavljaju uporabu tog antibiotika, prevladaju u toj bakterijskoj populaciji (13).

1.3.Širenje multirezistentnih mikroorganizama

Brojni su čimbenici odgovorni za širenje multirezistentnih mikroorganizama, kako u zdravstvenim ustanovama tako i izvan njih. Oni uključuju:

1. nedostatak svjesnosti i edukacije među propisivačima antibiotika,
2. neadekvatna uporaba antimikrobnih lijekova,
3. dostupnost antibiotika bez recepta,
4. dostupnost antibiotika loše kvalitete,
5. odsutnost i/ili nedostatak laboratorijskog kapaciteta dobre kvalitete,
6. neadekvatna i/ili nepostojeća infrastruktura za prevenciju i kontrolu infekcija u zdravstvenim ustanovama,
7. migracija i premještanje ljudi,
8. pretrpana gradska populacija,
9. nedostatak pristupa čistoj vodi i sanitaciji,
10. nedostatak ispravnog programa za praćenje multirezistentnih mikroorganizama i na lokalnoj i na nacionalnoj razini (3).

Prijetnju koju predstavlja pojava i širenje multirezistentnih mikroorganizama, prepoznali su hrvatski stručnjaci te je iz tog razloga u Hrvatskoj 1996. započelo sustavno praćenje rezistencije bakterija na antibiotike, tj. osnovan je Odbor za praćenje rezistencije na antibiotike. U njegovom radu sudjeluje 38 centara, a svojim podacima pokriva 90% hrvatske populacije. U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, 2003. godine osnovan je Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike. Cilj centra je pružiti što zahtjevniju laboratorijsku podršku u testiranju izolata neuobičajenog fenotipa i provesti vanjske kontrole testiranja osjetljivosti na antibiotike (19). Odbor i Referentni centar dva puta godišnje na sastancima analiziraju rezultate praćenja, usklađuju metodologiju praćenja i testiranja osjetljivosti

na antibiotike te komentiraju rezultate vanjske kontrole kvalitete testiranja osjetljivosti na antibiotike.

Osim što se Hrvatska sa svojom mrežom centara uključila u europske inicijative za praćenje AMR-a i potrošnje antimikrobnih sredstava, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske je 2006. godine osnovalo Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). U skladu sa strategijama i preporukama SZO-a i Europske komisije, glavne aktivnosti hrvatskog programa uključuju: kontinuirano praćenje rezistencije i potrošnje antibiotika, razvijanje smjernica za racionalnu uporabu antibiotika, edukaciju zdravstvenih djelatnika i provođenje javnih kampanja u svrhu podizanja svjesnosti o antibioticima (19,21).

1.4.Mjere prevencije i kontrola multirezistentnih mikroorganizama

Za prevenciju i kontrolu multirezistentnih mikroorganizama u zdravstvenim ustanovama bitna su dva područja: djelotvorna implementacija programa upravljanja primjene antibiotika kako bi se spriječila pojava rezistentnih mikroorganizama i primjena mjera kontrole infekcija (3).

1.4.1. Program upravljanja primjene antibiotika

Jedan od najvažnijih razloga pojave AMR-a u bolničkoj sredini je prekomjerna primjena antibiotika koja se može spriječiti na nekoliko načina. Budući da se najveća količina antibiotika propisuje za infekcije dišnog sustava, a oko 90% antibiotika primjenjuju liječnici primarne zdravstvene zaštite, potrebna je edukacija kliničkog osoblja koja u prvome redu treba biti usmjerena na sastavljanje algoritama i smjernica za pristup dijagnostici i liječenju bolesnika s infekcijama (22,23). U svim zdravstvenim ustanovama moraju postojati kvalitetne kliničke smjernice koje trebaju biti lako dostupne, jednostavne za korištenje i usmjerene na profilaksu i liječenje infekcija (19). Ukoliko se antibiotik primjenjuje, treba nastojati upotrijebiti antibiotik uskog spektra te ograničiti propisivanje rezervnih antibiotika, posebice karbapanema. Osim smjernica, koristan je i popis antibiotika koji su jednako vrijedni, ali koji imaju različiti potencijal

za selekciju rezistentnih sojeva. Također, za primjenu antibiotika treba imati opravdani razlog koji je potrebno dokumentirati (3). Prema nekim istraživanjima, čak do 60% bolesnika koji se liječe u bolnicama, prima antibiotike od kojih je gotovo 40% nepotrebno primijenjeno (19). Od iznimne važnosti je osigurati povratne informacije liječnicima koji propisuju antibiotike te kvalitetan informatički sustav koji olakšava provođenje svih mjera upravljanja antibioticima. Upravo ove navedene intervencije su ključne za uspješno provođenje programa upravljanja antibioticima. Razvoj ove djelatnosti u medicini započeo je 90-ih godina prošlog stoljeća i još uvijek je u razvoju, a uključuje niz multidisciplinarnih aktivnosti usmjerenih, između ostalog, i na zaštitu antibiotika kako bi se sačuvala njihova buduća učinkovitost (19). Samo jedna u nizu mjera u borbi protiv infekcije je upravljanje antibioticima, a ako se istodobno u zajednici i zdravstvenim ustanovama provode i drugi postupci, kao što su higijena ruku, aktivno traženje kliconoštva, cijepljenje, čišćenje okoline bolesnika i kontaktna izolacija bolesnika s multirezistentnim mikroorganizmima, mogu se očekivati dobri rezultati.

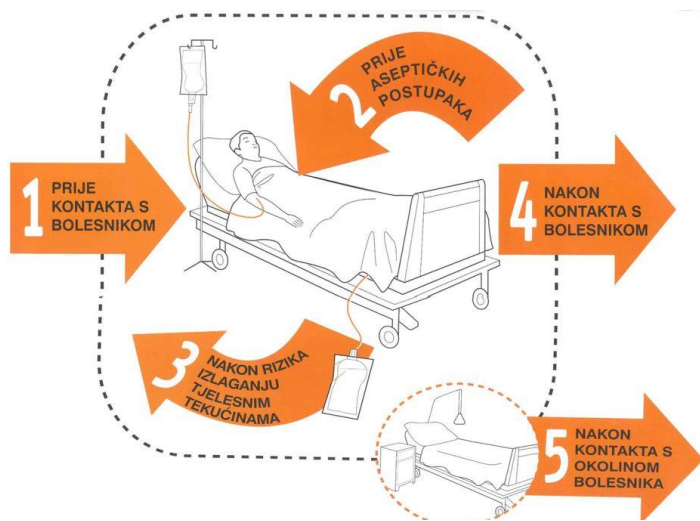
1.4.2. Mjere prevencije i kontrola infekcije

U borbi protiv AMR-a, kontrola širenja infekcija uzrokovanih multirezistentnim mikroorganizmima jednako je važna, ako ne i važnija od racionalne primjene antibiotika. Glavnu ulogu u svakodnevnom radu na sprječavanju infekcija uzrokovanih multirezistentnim mikroorganizmima ima provođenje standardnih mjera opreza i mjera izolacije bolesnika koji su nositelji mikroorganizama (10,23).

Kako se razvijala znanost o mikrobiologiji tako su se razvijale i same spoznaje o načinu širenja pojedinih uzročnika, a samim time su se i uz svaku zaraznu bolest razvijale i preporuke specifične za sprječavanje njezina širenja. Međutim, pojavom AIDS-a krajem 19. stoljeća, razvija se svijest o tome da se određene zaštitne mjere, bez obzira na dijagnozu bolesnika, moraju primjenjivati na svakog pojedinog. CDC 1985. godine donose univerzalne mjere zaštite. Te mjere su povrh svega bile usmjerene na zaštitu zdravstvenih djelatnika kako ne bi dolazilo do zaraze patogenima koji se prenose krvlju. Međutim, spomenute univerzalne mjere su vrlo brzo postale standardne mjere opreza uzimajući tako u obzir i sprječavanje širenja ne samo uzročnika koji se prenose krvlju, nego i svih ostalih koji se prenose raznim tjelesnim tekućinama, sekretima i ekskretima (10). Standardne

mjere opreza usmjerene su također i na sprječavanje širenja infekcije s jednog na drugog bolesnika te sa zdravstvenog djelatnika na bolesnika. Obuhvaćaju: higijenu ruku, uporabu zaštitnih sredstava, sigurni transport rublja, dekontaminaciju predmeta, čišćenje i dezinfekciju okoline (10).

Higijena ruku se smatra najvažnijom mjerom prevencije i kontrole širenja multirezistentnih mikroorganizama. U sklopu standardnih mjera opreza, higijena ruku se može provoditi na dva načina: pranjem ruku sapunom i tekućom vodom te utrljavanjem alkoholnog antiseptika na suhe ruke. Kada su ruke vidljivo nečiste ili izložene tjelesnim tekućinama, sekretima i ekskretima te u slučaju moguće izloženosti sporogenim patogenima (*Clostridioides difficile*) tada se peru sapunom i vodom. Utrljavanje alkoholnog antiseptika potrebno je prije i nakon rizičnih kontakata, a preporučeno trajanje cijelog postupka je 20-30 sekundi. Kao bitan pokazatelj uspješnog provođenja higijene ruku smatra se količina potrošenog alkoholnog antiseptika za ruke. Prema SZO indikacije za higijenu ruku opisane su kroz koncept „Mojih pet trenutaka“ (slika 1) (3,10).



Slika 1. Pet trenutaka za higijenu ruku, Svjetska zdravstvena organizacija

Uporabom osobne zaštitne opreme štiti se koža i sluznica zdravstvenih djelatnika od izloženosti krvi i/ili tjelesnim tekućinama, tj. sprječava se kontaminacija odjeće i smanjuje mogućnost širenja mikroorganizama s bolesnika i/ili neživih predmeta na druge bolesnike, osoblje i okolinu. Produljeno i neprikladno korištenje rukavicama može biti rizično i povezano je s

infekcijama te takvo nošenje rukavica treba izbjegavati. Nakon svakog skidanja rukavica potrebno je odmah oprati ruke, a rukavice se moraju promijeniti kako između svakog bolesnika, tako i između odvojenih postupaka na istom bolesniku. Jednokratne pregače se preporučuju za opću uporabu i treba ih nositi kada postoji rizik od izlaganja odjeće krvi i/ili tjelesnim tekućinama. Odmah nakon uporabe ih treba skinuti, trganjem vrpce oko vrata i struka te pažljivo smotati vanjskom stranom prema unutra, a potom oprati ruke nakon što se pregača skine i odbaci u vreću za infektivni otpad. Ogrtače, čiste i nesterilne treba nositi za vrijeme postupaka koji će vjerojatno izložiti zdravstvenog djelatnika prskanju krvi i/ili tjelesnih tekućina. Oni trebaju biti nepropusni te isto kao i kod jednokratnih pregača, nakon završetka postupka odmah pažljivo skinuti smotavši vanjskom stranom prema unutra kako bi se smanjila kontaminacija mikroorganizama. Zaštita za oči i lice podrazumijeva upotrebu naočala, zaštitnih naočala ili štitnika za lice, te kirurške maske i respiratora. Svrha zaštite za oči je pomoći čuvanju sluznica očiju, nosa i usta zdravstvenog djelatnika od izlaganja krvi i/ili tjelesnim tekućinama koje mogu prskati ili se raspršiti u lice tijekom kliničkih postupaka. Zaštita za oči mora biti u skladu s odobrenim standardima te tijesno priljubljena, optički prozirna, protiv zamagljivanja i zaštićena sa strane (3). Pojavom COVID-19 pandemije, nošenje kirurških maski postala je svakodnevna nužnost i obaveza (24). Maska se treba nositi zajedno sa zaštitom za oči za vrijeme onih postupaka kod kojih se očekuje stvaranje aerosola ili prskanja krvi kao i tjelesnih tekućina. Ukoliko maska postane vidljivo kontaminirana ili vlažna, potrebno ju je zamijeniti. Kako bi se izbjegla kontaminacija, prednja strana maske se ne smije doticati rukama dok je na licu. Razlika između kirurških maski i respiratora jest da respiratori pružaju zaštitu protiv inhalacije vrlo sitnih čestica $< 5\mu\text{m}$ veličine koje se šire zrakom. Respirator mora biti tijesno, hermetički zatvoren na licu da se spriječi ulaz zraka sa strane. Na osnovi prethodnih iskustava s respiratornim virusima (primjerice Teški akutni respiratorni sindrom - SARS) poznato je da pranje ruku 10 puta dnevno umanjuje transmisiju virusa za 55 %, nošenje medicinskih maski za lice za 68 %, nošenje respiratora za 91 %, a nošenje zaštitnih rukavica za 57% (3,24).

Korištenom posteljnom mora se pažljivo rukovati kako bi se izbjeglo rasipanje mikroorganizama u okolinu. Sva se posteljina stavlja u odgovarajuće vreće te se treba hermetički zatvoriti pokraj kreveta i odstraniti u prostoriju za nečisto ili na mjesto prikupljanja rublja. Kod bolesnika s infekcijama uzrokovanih multirezistentnim mikroorganizmima npr. *MRSA-om* ili

VRE-om, važno je da se posteljina, donje rublje i pidžama mijenjaju svakodnevno, a ručnici se trebaju prati nakon svake uporabe te koristiti jednokratne trljačice (3).

Kod dekontaminacije predmeta izuzetno je važna uporaba jednokratnog pribora. Potrebno je odvojiti neke predmete samo za skrb inficiranog bolesnika, npr. tlakomjer, toplomjer, stetoskop i sl. Pribor za višekratnu uporabu mora se temeljito očistiti i nakon toga ili dezinficirati ili sterilizirati prema protokolu. One predmete koji su jako zaprljani i ne mogu se dekontaminirati potrebno je baciti (3).

Najčešći uzročnici HAI-a mogu preživjeti mjesecima na različitim površinama i tako mogu biti kontinuirani izvor zaraze, ako se ne izvodi redovita preventivna dezinfekcija. Većina multirezistentnih mikroorganizama kao što su *VRE* i *MRSA*, preživljava mjesecima na suhim površinama, pa tako *VRE* ima vrijeme preživljavanja od 5 dana do 4 mjeseca, dok *MRSA* može preživjeti od 7 dana do 7 mjeseci (25). Bolesnikova se soba mora svakodnevno čistiti i dezinficirati, a nakon otpusta se soba mora temeljito mehanički očistiti i dezinficirati odgovarajućim dezinficijensom. Kada se soba osuši, može ju koristiti drugi bolesnik. U slučaju izolacijske sobe, raspored čišćenja treba povećati jer su temeljito čišćenje i dezinfekcija okoline bitni za suzbijanje širenja multirezistentnih mikroorganizama. Sve kupaonice i oprema povezana s njima moraju biti dekontaminirane nakon svake uporabe od strane bolesnika. Potrebna je edukacija pomoćnog osoblja o bitnim aspektima kontrole infekcija, što bi uključivalo i pitanja o specifičnim područjima poput izolacijske sobe (3).

1.4.2.1. Mjere izolacije

Mjere kontaktne izolacije bolesnika koloniziranih ili inficiranih multirezistentnim mikroorganizmima predstavljaju osnovu prevencije i kontrole infekcija. Iz tog razloga potrebno je sve bolesnike s dokazanim prenosivim infekcijama i multirezistentnim mikroorganizmima izolirati u jednokrevetnoj sobi, ukoliko je moguće, s pripadajućim toaletom i tušem. Dva su tipa izolacijskih mjera: izolacija izvora i zaštitna izolacija. Kod izolacije izvora svrha izolacije je spriječiti prijenos mikroorganizma od inficiranog ili koloniziranog bolesnika na druge osobe. Standardne mjere opreza moraju se primjenjivati prema svim bolesnicima u svako vrijeme, a dodatne mjere se

primjenjuju ovisno o načinu prijenosa mikroorganizma. Cilj zaštitne izolacije je obrnut, tj. sprječava prijenos mikroorganizma iz nežive okoline i od drugih osoba na imunokompromitirane bolesnike (3).

Istraživanja pokazuju da izolacija najčešće ima negativne utjecaje na bolesnika, uzrokujući osjećaj straha i anksioznosti, depresije i usamljenosti. U razgovoru koji su vođeni s bolesnicima u izolaciji, a liječeni su zbog *MRSA-e*, sami se opisuju kao „stigmatizirani, kontaminirani, gubavci“, a neki navode da se osjećaju kao zatvorenici te se žale na nedostatnu komunikaciju sa zdravstvenim djelatnicima (26). Osim što može imati psihološki učinak na bolesnika, u nekim slučajevima, stavljanje bolesnika u izolacijsku sobu može također imati štetni utjecaj na kvalitetu skrbi udaljavajući bolesnika od specijalističke skrbi. Zato je potrebna dobra procjena rizika kada se razmišlja o izolaciji bolesnika te ona nikako ne bi smjela biti stvar praktičnosti.

2. CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi učestalost višestruko otpornih bakterija iz mikrobioloških uzoraka na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice te prikazati najčešće uzorke iz kojih je izolirana višestruko otporna bakterija.

3. METODE RADA

Ispitivanjem su obuhvaćene višestruko otporne bakterije izolirane iz laboratorijskih uzoraka pacijenata hospitaliziranih na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice u razdoblju od 01.08.2020. do 01.11.2021.

Koristili su se podaci o bakterijskim izolatima iz uzoraka hemokultura, aspirate traheje i bronha, brisa nosa, spojnice oka i rana te urina i brisa rektuma. Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava Zavoda za mikrobiologiju, parazitologiju i bolničke infekcije, a ukupan broj uzoraka je 9530. Kako bi rezultati Zavoda za mikrobiologiju bili točni, značajni i klinički relevantni, potrebno je da svi mikrobiološki uzorci koji tamo stignu budu pravilno odabrani, prikupljeni i transportirani jer to omogućuje optimiziranu analizu i interpretaciju. Kod prijema pacijenata na Kliniku za bolesti srca i krvnih žila tijekom navedenog razdoblja nisu se uzimali nadzorni uzorci, međutim uzimao se bris rektuma bolesnicima na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb ukoliko je kod jednog bolesnika izolirana multirezistentna bakterija te su se svi postupci provodili prema uputama Zavoda za mikrobiologiju, parazitologiju i bolničke infekcije. Na Zavodu za aritmije bris rektuma uzimao se zbog preoperativne pripreme kod bolesnika kod kojih se planira operacija srčanih valvula i premosnica.

Za uzimanje uzoraka krvi za hemokulturu preporuča se uzeti 2-3 seta (jedan set sadrži jednu aerobnu bočicu te jednu anaerobnu). Nakon dezinfekcije ubodnog mjesta punktira se vena te se uzima 10-20 ml krvi, a u svaku bočicu uštrca se 5-10 ml krvi. Zatim je potrebna identifikacija uzorka te se uzorak transportira unutar 2 sata, a u slučaju odgođenog transporta može se pohraniti na sobnoj temperaturi do 24 sata (27).

Prema smjernicama KBC-a Sestre milosrdnice uzorci se uzimaju na sljedeći način.

- Intravaskularni kateteri se aseptički trebaju izvaditi i sterilnim škarama odrezati 5 cm od distalnog vrha katetera izravno u sterilnu epruvetu. Transport treba biti unutar 15 minuta, na sobnoj temperaturi ili do 24 sata na 4 °C.
- Bris rane i dekubitusa se preporuča čvrsto obrisati dno rane te transportirati unutar 2 sata ili pohraniti 24 sata na sobnoj temperaturi. Isto vrijeme transporta ili pohranjivanja je za

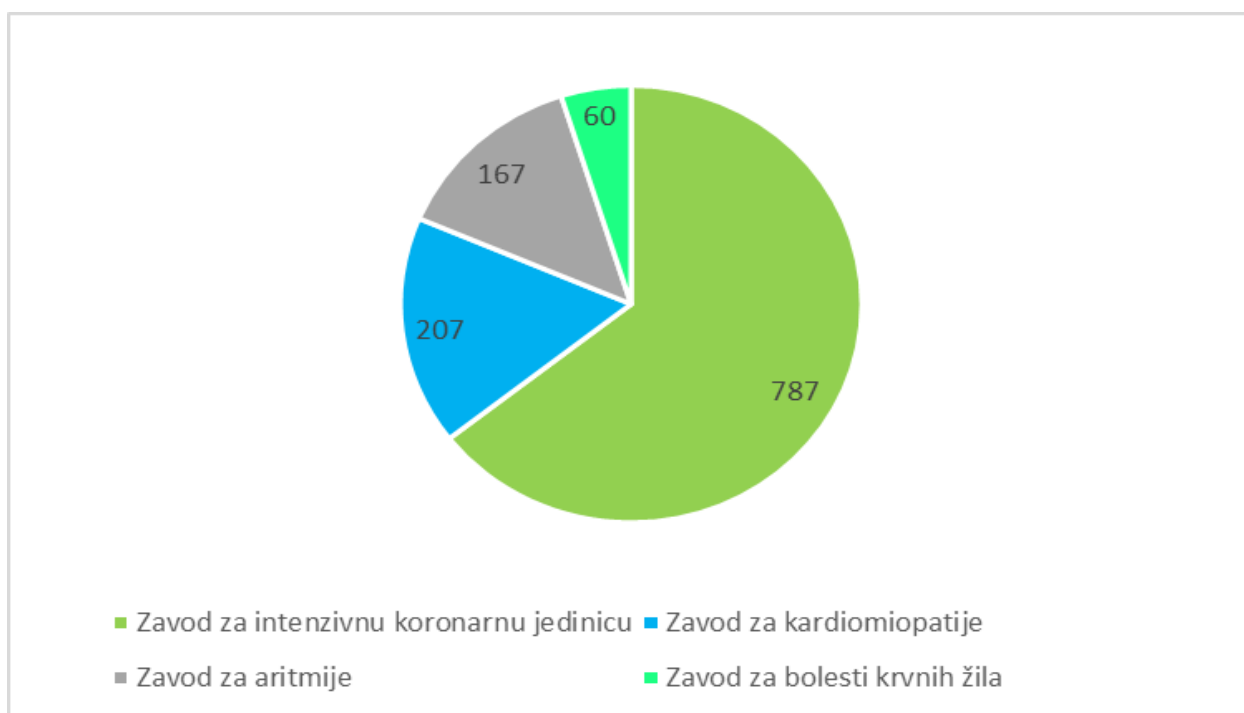
bris nosa i spojnice oka. Spojnica oka se obriše brisom koji je prethodno namočen u sterilnu fiziološku otopinu.

- Pleuralni punktati se uzima aspiracijom sterilnom iglom i štrcaljkom te se prebaci u sterilnu epruvetu s bijelim čepom, a transportira se unutar 15 minuta, osim ako je transport odgođen, onda je vrijeme pohranjivanja do 24 sata na sobnoj temperaturi.
- Sputum se daje u sterilnu posudu s poklopcem, a pacijent se treba duboko nakašljati i iskašljati sekret iz donjih dišnih puteva. Unutar 2 sata se sputum treba transportirati ili čuvati na 4 °C do 24 sata. Isto vrijeme transporta i pohranjivanja je za uzorak aspirata taheje i bronha. Preporuča se aspirirati sekret kateterom ili bronhoskopski, najmanje 1 ml u epruvetu.
- Urin se može uzeti metodom srednjeg mlaza u sterilnu posudu. Ukoliko se urin uzima iz urinarnog katetera, potrebno je predviđeno mjesto dezinficirati te aspirirati 5 – 10 ml urina koji se treba odnijeti u laboratorij unutar 2 sata ili pohraniti do 24 sata na 4 °C.
- Uzorak stolice se uzima u čistu, suhu i nepropusnu posudu, a vrijeme transporta i pohranjivanja ovisi o vrsti testiranja, ukoliko je testiranje na toksin A i B *C. Difficile* potrebno je unutar 1 sata odnijeti uzorak u laboratorij ili pohraniti do 72 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.
- Bris rektuma se može pohraniti do 24 sata na sobnoj temperaturi, a bris je potrebno pažljivo uvesti oko 2,5 cm iza analnog sfinktera i rotirati ga.

Kvalitativne varijable prikazane su frekvencijama i odgovarajućim postotcima, a za obradu i statističku analizu podataka koristio se program Microsoft Excel 2021.

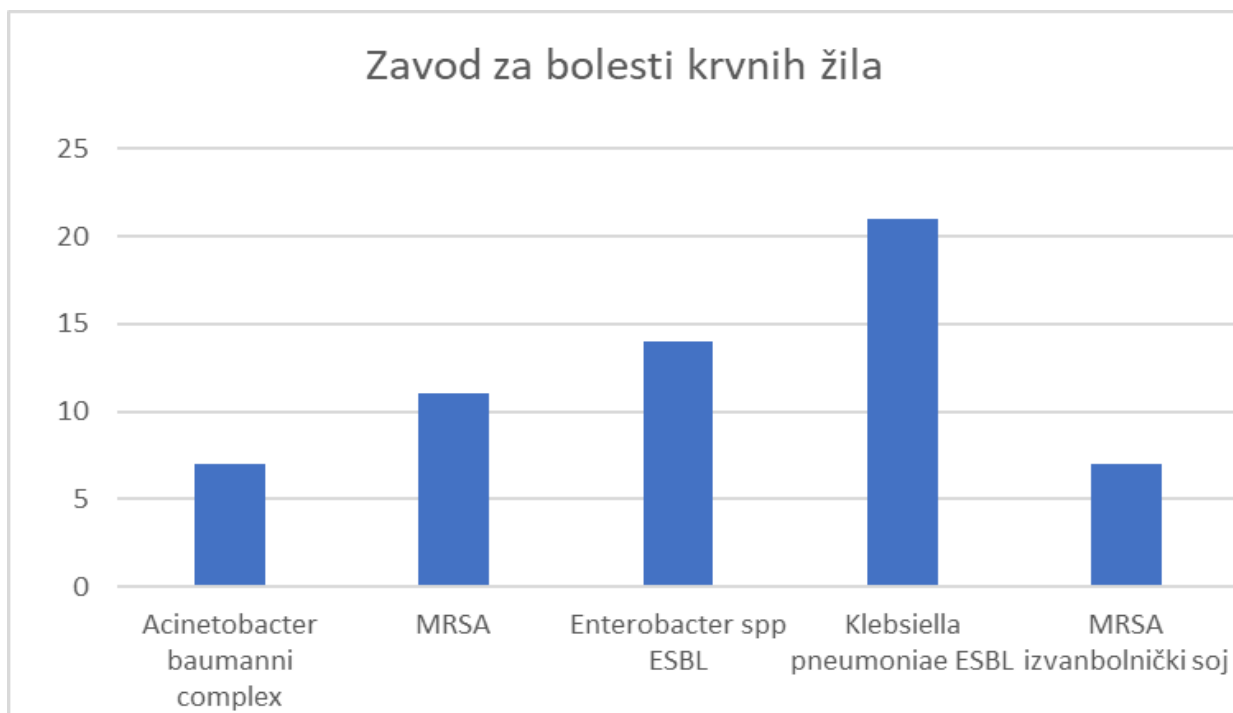
4. REZULTATI

Tijekom razdoblja istraživanja na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice ukupan broj izoliranih multirezistentnih mikroorganizama je 1221, odnosno 12% od ukupnog broja uzoraka. Na Slici 2 je prikazana učestalost multirezistentnih mikroorganizama po zavodima Klinike za bolesti srca i krvnih žila koja jasno pokazuje da je prevalencija višestruko otpornih mikroorganizama najveća na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb.



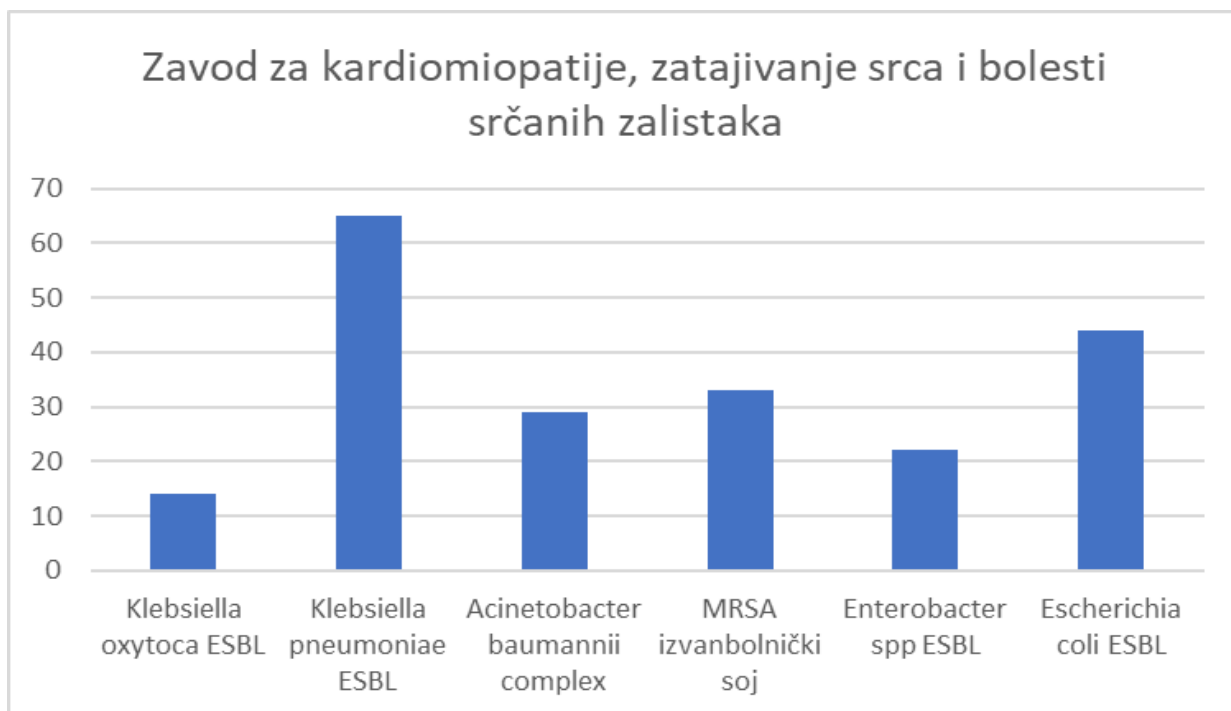
Slika 2. Učestalost multirezistentnih mikroorganizama na Klinici za bolesti srca i krvnih žila.

Na Zavodu za bolesti krvnih žila ukupan broj uzoraka bio je 1221, a izoliranih višestruko otpornih bakterija je 4,9%. Na Slici 3 prikazana je učestalost multirezistentnih mikroorganizama. Vidljivo je da je najveći udio *K. pneumoniae ESBL* 35% od ukupnog broja multirezistentnih mikroorganizama na tom zavodu koja je najčešće izolirana iz urinokulture, čak 75%. U *A. baumannii complex* spada *Acinetobacter* rezistentan na karbapeneme.



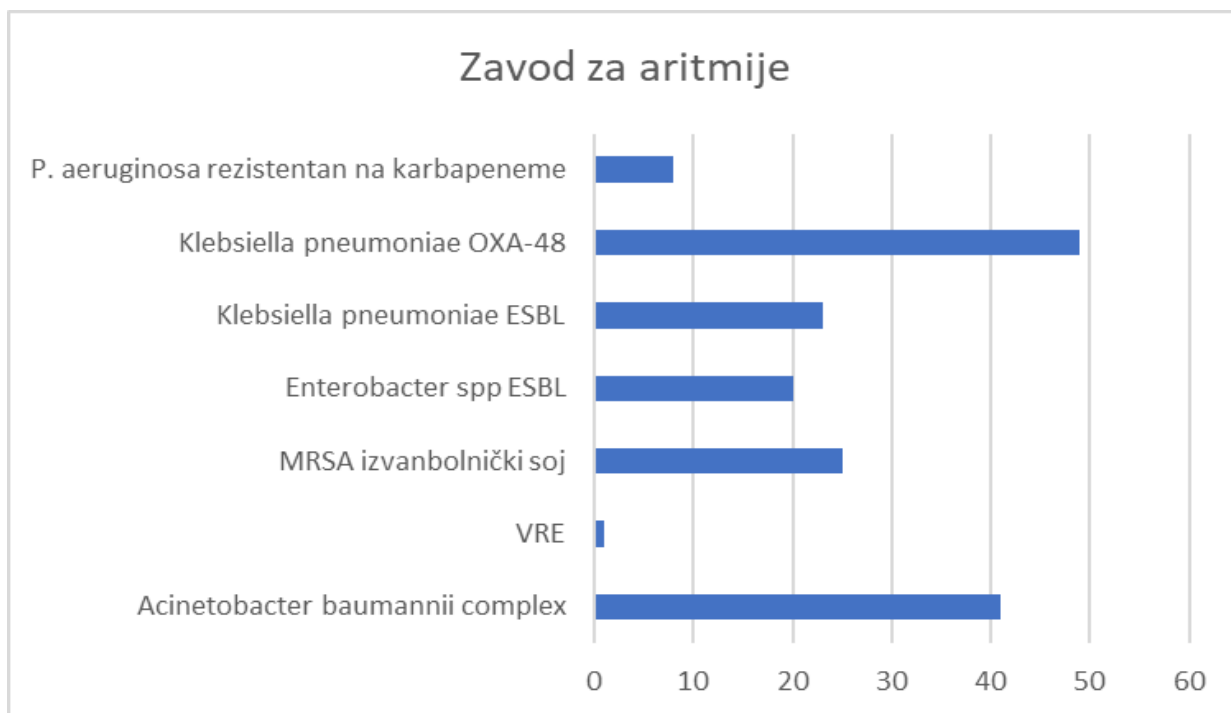
Slika 3. Učestalost multirezistentnih mikroorganizama na Zavodu za bolesi krvnih žila.

Ukupan broj uzoraka na Zavodu za kardiomiopatije, zatajivanje srca i bolesi srčanih zalistaka je 1520, od toga je izolirano 13,6% multirezistentnih mikroorganizama. Na Slici 4 prikazana je učestalost multirezistentnih mikroorganizama. Najveći udio *K. pneumoniae ESBL* je izolirano iz urinokulture, 23%.



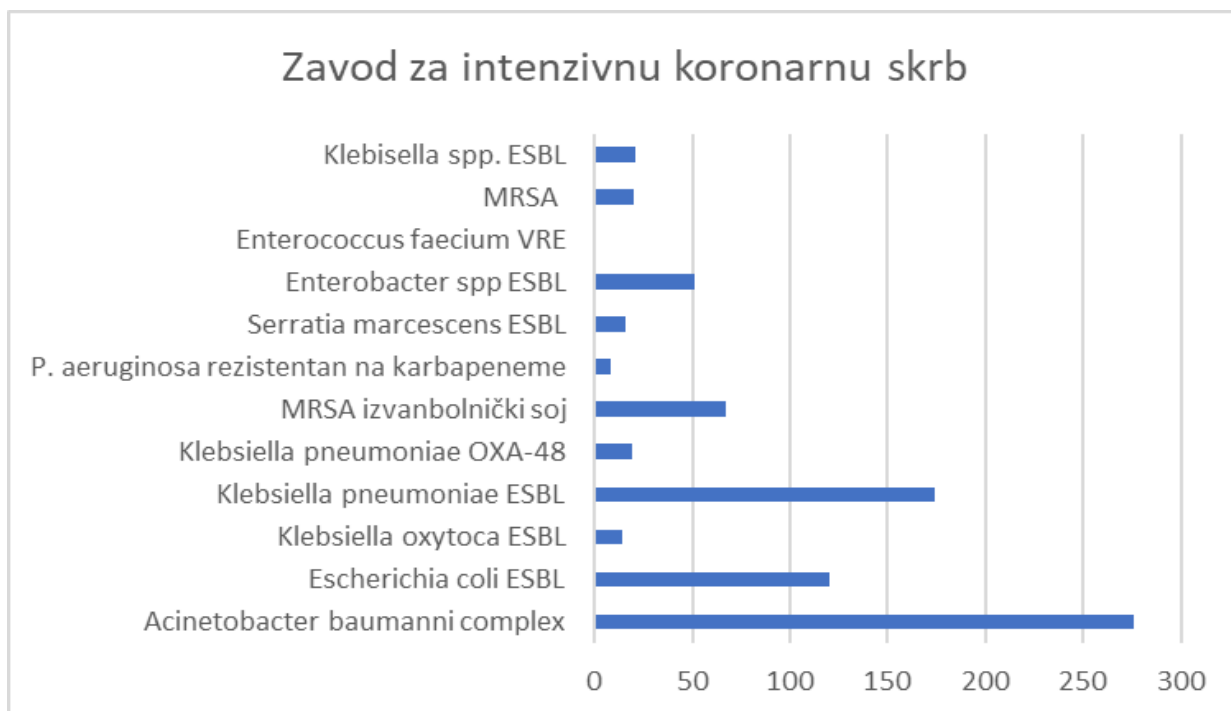
Slika 4. Učestalost multirezistentnih mikroorganizama na Zavodu za kardiomiopatije, zatajivanje srca i bolesti srčanih zalistaka.

Na Zavodu za aritmije broj izoliranih multirezistentnih mikroorganizama je 8,9% od 1880 uzoraka. Na Slici 5 prikazana je učestalost multirezistentnih mikroorganizama gdje je vidljivo da je najveći udio *K. pneumoniae OXA-48* 29,3% od ukupnog broja izolata tog zavoda, koja je najčešće izolirana iz urinokulture, čak 42,6%..



Slika 5. Učestalost multirezistentnih mikroorganizama na Zavodu za aritmije.

Na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb ukupan broj uzoraka je 4909, od toga je izolirano 16% multirezistentnih mikroorganizama. Na Slici 6 je prikazana učestalost multirezistentnih mikroorganizama, koja pokazuje najveći udio *A. baumannii complex* 35% svih izolata ovog zavoda, a, najčešće je izoliran iz aspirata traheje i to 45%.



Slika 6. Učestalost multirezistentnih mikroorganizama na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb.

Od 10 najčešćih multirezistentnih mikroorganizama prikazanih u Tablici 1, njih 6 je najčešće izolirano iz urina. Iz tablice je vidljivo koliki je broj i udio pojedinih izolata u odnosu na ukupan broj uzoraka.

Tablica 1. 10 najčešćih izoliranih multirezistentnih mikroorganizama na Klinici za bolesti srca i krvnih žila.

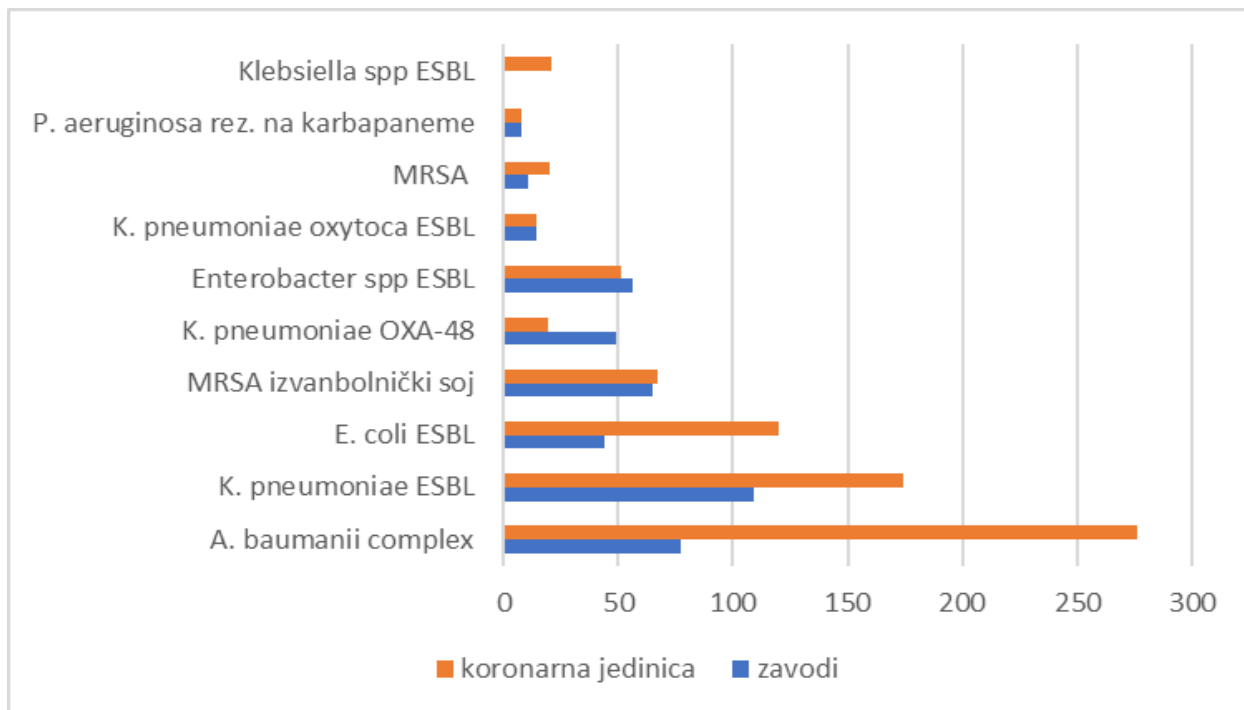
Multirezistentni mikroorganizmi	n	%
A. baumannii complex	353	3,7%
K. pneumoniae ESBL	283	3,0%
E. coli ESBL	164	1,7%
MRSA izvanbolnički soj	132	1,4%
Enterobacter spp ESBL	107	1,1%
K. pneumoniae OXA-48	68	0,7%
MRSA	31	0,3%
K. oxytoca ESBL	28	0,3%
Klebsiella spp ESBL	21	0,2%
P. aeruginosa rezistentan na karbapeneme	16	0,2%

Najčešće izolirani multirezistentni mikroorganizmi bili su gram negativne bakterije (86%), a gram pozitivnih multirezistentnih mikroorganizama bilo je 14%.

Među skupinom gram negativnih bakterija prevladavala je *A. baumannii complex* (33%), a zatim slijede *K. pneumoniae ESBL* (27%), *E. coli ESBL* (16%), *Enterobacter spp ESBL* (10%), *K. pneumoniae OXA-48* (6%), *K. oxytoca ESBL* (3%) te po 2% *P. aeruginosa rezistentan na karbapeneme*, *Klebsiella spp ESBL* te *Serratia marcescens ESBL*.

Od gram pozitivnih bakterija najčešće je izoliran *MRSA izvanbolnički soj* (80%), a slijede ga *MRSA* (19%) te *VRE* (1%).

Uspoređujući uzorke Zavoda za intenzivnu koronarnu skrb i ostale zavode zajedno (Zavod za kardiomiopatije, Zavod za aritmije i Zavod za bolesti krvnih žila) prema 10 najčešćih izoliranih multirezistentnih mikroorganizama iz tablice 1 može se zaključiti kako je udio višestruko otpornih bakterija u većini slučajeva značajno češći na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb što je vidljivo na Slici 7.



Slika 7. Učestalost 10 najčešćih multirezistentnih mikroorganizama Zavoda za intenzivnu skrb uz prikazani broj ostalih zavoda.

U tablici 2 prikazano je 10 najčešćih uzoraka iz kojih je izolirana višestruko otporna bakterija od ukupnog broja pojedine vrste uzorka. Vidljivo je da je najveći broj uzoraka iz kojeg je izoliran multirezistentan mikroorganizam urinokultura, a udio aspirata bronha pokazuje kako je čak 52% izolata iz navedenog uzorka multirezistentno.

Tablica 2. 10 najčešćih uzoraka iz kojih je izoliran multirezistentan mikroorganizam.

Vrsta uzorka iz kojeg je izoliran multirezistentan mikroorganizam	n	%
urinokultura	496	10%
aspirat traheje	217	31%
hemokultura	121	17%
aspirat bronha	51	52%
hemokultura iz CVK-a	48	21%
hemokultura iz arterijskog katetera	36	45%
bris dekubitusa	35	11%
bris ulkusa	33	10%
bris površinske rane	32	10%
iskašljaj	30	13%

Analizirajući učestalost pojedinog multirezistentnog mikroorganizma prema vrsti uzorka iz kojeg je izoliran, nalazimo da je od 10 najčešćih uzoraka u njih 4 najučestalije izoliran *A. baumannii complex*, iz aspirata traheje i bronha te iz uzorka hemokultura, hemokultura iz CVK-a i arterijskog katetera. Iz urinokulture je najčešće izolirana *E.coli ESBL* (26%). Od 121 uzorka hemokultura, u 72 uzorka je izolirana *MRSA izvanbolnički soj* koja je također najčešće izolirana iz brisa ulkusa. *K. pneumoniae ESBL* je najčešće izolirana iz brisa površinske rane i iskašljaja.

Najmanji broj uzoraka iz kojeg je izoliran multirezistentni mikroorganizam je vrh intravaskularnog katetera i to samo 4%, u kojem je udio *A.baumannii complex* 2%. Potom slijede uzorci brisa rektuma iz kojeg je izolirano 7 multirezistentnih mikroorganizama tj. 5%, u kojem je također najveći broj izoliranih *A. baumannii complex*. Bris rektuma uzimao se kod preoperativne pripreme bolesnika za operaciju srčanih valvula i preosnica na Zavodu za aritmije, dok se na Zavodu za intenzivnu skrb uzimao zbog kolonizacije bolesnika multirezistentnim

mikroorganizmima.. Uzorak brisa nosa iz kojeg je 10% izoliranih multirezistentnih mikroorganizama. U svih 10% izolirana je *MRSA izvanbolnički soj*.

5. RASPRAVA

Dobiveni rezultati Klinike za bolesti srca i krvnih žila zabilježili su ukupno 12% izoliranih multirezistentnih mikroorganizama u razdoblju od 1.08.2020. do 1.11.2021. među kojima je provedena analiza učestalosti višestruko otpornih bakterija kao i uzoraka iz kojih su izolirani.

Najveća prevalencija multirezistentnih mikroorganizama je na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb, a razlog su česti dijagnostički i terapijski invazivni postupci, ali i opsežna upotreba antibiotika. Istraživanje provedeno u Sveučilišnoj bolnici u Zapadnoj Kini je pokazalo da pacijenti hospitalizirani u jedinci intenzivne skrbi koji su bili podvrgnuti traheotomiji imaju 3,2 puta veći rizik za infekciju multirezistentnim mikroorganizmima nego u onih koji nisu, a prema američkim izvješćima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti, izoliran je u 7300 infekcija i 500 smrtnih slučajeva godišnje te je glavni uzročnik HAI -a (pneumonija, infekcija rana, sepsa) (28,29). Upravo ovi rezultati to i pokazuju, *A. baumannii complex* na Zavodu za intenzivnu koronarnu skrb je najčešće izoliran iz aspirata traheje, 35% od svih bakterijskih multirezistentnih izolata na tom zavodu. Uspoređujući ove rezultate s jednom studijom provedenom u KBC-u Osijek u Jedinici intenzivnog liječenja tijekom 2016.godine u kojoj je udio navedenog izolata iznosio 23,6%, vidljivo je da je nešto veći udio u našem istraživanju (30).

Ipak, udio multirezistentnih mikroorganizama na Klinici za bolesti srca i krvnih žila odgovara izvješću Akademije medicinskih znanosti Hrvatske o rezistenciji bakterijskih izolata u 2020. godini. Jedino je udio ESBL-a koji proizvodi *K. pneumoniae* niža od hrvatskog prosjeka te iznosi 37%, kao i udio MRSA u ukupnom *S. aureus* izolata (10%) (12). Također, ispod prosjeka je i udio VRE u ukupnom *Enterococcus*, koji ima ohrabrujuće relativno niski pozitivan broj, 2 VRE od 854 *Enterococcus* izolata. Moramo uzeti u obzir da se u AMZH skupljaju izolati iz cijele bolnice dok se naši rezultati odnose samo na jednu kliniku tj. na Kliniku za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Sestre milosrdnice.

Iako u ovom radu nismo istraživali povezanost korištenja invazivnih pomagala za razvoj HAI-a iz kojih su izolirani multirezistentni mikroorganizmi, vrijedi izdvojiti da je svaka od tri prevladavajuće infekcije povezane sa zdavstvenom skrbi kao što su infekcije urinarnog trakta i respiratornog sustava te bakterijemija u korelaciji s korištenjem invazivnih pomagala. Infekcije mokraćnog sustava su najzastupljenije HAI te čine više od 40% svih infekcija povezanih sa

zdravstvenom skrbi (6). Glavni rizični čimbenik njihova nastanka navodi se korištenje urinarnog katetera, a svakim se danom rizik od infekcija mokraćnog sustava povećava 3 – 7% (6). Isto tako, smatra se da se oko jedne polovine urinarnih katetera koristi zbog neprimjerene indikacije te rezultati pokazuju iz izoliranih uzročnika visok udio gram-negativnih enterobakterija koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (31). Urinarne infekcije mogu također biti povezane i s rezistentnim mikroorganizmima koji su preneseni kontaminiranim rukama medicinskog osoblja, kontaminirane opreme i okoline. Druga infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi je pneumonija. Infekcije respiratornog sustava povezane s mehaničkom ventilacijom značajan su uzrok pobola i smrti kako u jedinicama intenzivnog liječenja tako i na ostalim odjelima. Studije su pokazale da se pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom javlja u 10- 40% pacijenata koji su mehanički ventilirani dulje od 2 dana, a uzročnici su uglavnom višestruko otporne bakterije (32). Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom produljuje liječenje u bolnici za 12 dana, za 10 dana se produljuje trajanje mehaničke ventilacije, a za 6 dana se produljuje boravak u jedinicama intenzivnog liječenja te samim time troškovi hospitalizacije se povećavaju sve do 250 000 kn (6). Sepsa je treća po učestalosti infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi, a najveći rizik za razvoj bakterijemije i sepse predstavlja primjena centralnih venskih katetera i drugih intravaskularnih pomagala (33). Sepsa povezana s primjenom centralnih venskih katetera predstavlja veliki problem sa znatnim utjecajem na mortalitet i troškove hospitalizacije. U studiji provedenoj u Lisabonu najčešći uzročnici infekcije povezane s centralnim venskim kateterom bili su stafilokoki, od 72 izolata njih 59 je bilo otporno na meticilin (34). Upravo su u našim rezultatima najčešće pozitivni mikrobiološki nalazi bili u urinokulturama, 41% izoliranih multirezistentnih mikroorganizama, u aspiratima traheje 18% i hemokulturama 10%.

S obzirom na optimistične rezultate učestalosti višestruko otpornih bakterija na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, dvije stvari se nikako ne smiju smanjiti, a to su oprez te intenzitet postupaka sprječavanja i suzbijanja širenja multirezistentnih mikroorganizama. Ono za što zasigurno možemo reći da je u kontinuiranom porastu jest globalna učestalost infekcija uzorkovanih ovim patogenima koji su sve zastupljeniji uzročnici teških infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi s visokim mortalitetom.

6. ZAKLJUČAK

HAI su vrlo često izazvane multirezistentnim bolničkim mikroorganizmima. Neopravdana primjena antibiotika važan je čimbenik u nastanku bakterijske rezistencije, povećanju troškova i nepovoljnom ishodu liječenja. Širenje enterobakterija rezistentnih na karbapeneme u Hrvatskoj još nije uzelo maha, no njihova prisutnost je sve veća. No, od iznimne je važnosti pravovremeno detektirati svaki izolat koji pokazuje rezistenciju kako bismo, ne samo primijenili odgovarajuću terapiju nego primijenili i učinkovite mjere sprečavanja širenja HAI-a.

Kao posljedica kolonizacije određenim multirezistentnim uzročnikom nastaju brojne HAI te je iz tog razloga iznimno važno na vrijeme detektirati kolonizaciju kako bi se moglo određenim postupcima istu ukloniti. Kod novoprimljenih bolesnika važno je uzeti nadzorne uzorke iz nosa, ždrijela, perineuma, prepona, kirurškog reza i rana, oštećene kože (ulkusi i rane), rektuma, zvučnika, mjesta insercija intravaskularnih katetera i drenova, mjesta uzorkovanja urina u bolesnika s urinarnim kateterom. feces i iskašljaj te ih uzimati barem jednom tjedno kako bi nam pomogli prepoznati kolonizaciju multirezistentnim mikroorganizmom. Kod bolesnika koloniziranih multirezistentnim mikroorganizmima, potrebno je provesti mjere dekolonizacije, posebice u bolesnika koji se pripremaju za operativni zahvat kao i na odjelima visokog rizika u slučaju infekcije multirezistentnim mikroorganizmima. Mjere dekolonizacije kod bolesnika kod kojih je izolirana višesturko otporna bakterija kao npr. *MRSA* podrazumijevaju pranje tijela i kose antiseptičkim pripravkom, antibakterijsku mast za nos i zavoje sa srebrom za kolonizirane rane. Te mjere mogu smanjiti mogućnost prijenosa mikroorganizama na druge bolesnike te je važna mjera prevencije. Osim što nam nadzorni uzorci pomažu u detekciji kolonizacije, dobivamo još informacije o uspješnosti mjera dekolonizacije te suzbijanja i širenja različitih patogena s bolesnika na bolesnika.

Istraživanja pokazuju da su infekcije rezistentnim izolatima u vezi s duljim vremenom hospitalizacije i većom stopom smrtnosti od infekcija uzrokovanih senzitivnim izolatima sojevima iste vrste. Rezistentni uzročnici u svakom slučaju su glavni uzročnici ogromnog povećanja troškova u medicinskom sektoru.

Multidisciplinarnе odjelne vizite su proces koji može napraviti bitne pomake (klinički tim u JIL-u radi zajedno s kliničkim mikrobiologom, farmakologom i liječnikom za prevenciju i kontrolu

infekcija). U dnevnim multidisciplinarnim odjelnim vizitama rade procjenu potrebe i primjerenost antibiotske terapije temeljem kliničkog stanja bolesnika i mikrobioloških rezultata.

Prevenција je najefikasniji način suzbijanja HAI-a, a ona uključuje razborito korištenje antimikrobnih lijekova te primjenu postupaka standardnih mjera zaštite. Važno je osvijestiti među svim zdravstvenim djelatnicima da je higijena ruku najjeftinija i najjednostavnija mjera sprečavanja širenja infekcija. Posebnu važnost također treba usmjeriti i prema dezinfekciji i dekontaminaciji bolničkih prostora jer je okolina u zdravstvenim ustanovama kontaminirana mikroorganizmima inficiranih i koloniziranih bolesnika, osoblja i posjetitelja te se s kontaminirane okoline putem ruku zdravstvenih djelatnika mogu prenijeti mikroorganizmi.

U cilju sprečavanja i širenja bitna je suradnja cijeloga tima, od odjelnih liječnika, medicinskih sestara i tehničara, mikrobiološke službe, tima za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija i uprave zdravstvene ustanove.

7. ZAHVALA

Prvenstveno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Zrinki Bošnjak na predloženoj temi rada, njezinim savjetima, stručnoj pomoći, strpljenju, pristupačnosti i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Također, veliko hvala dr. Ani Gverić Grginić, dr. med na nesebičnoj pomoći i stručnim savjetima.

Zahvaljujem svojim kolegicama Karmen Šimunić i Veroniki Beljo na zajedničkim trenucima, iskustvima i razgovorima, uz njih je bilo lakše studirati.

Veliko hvala mojim najmilijima na podršci, razumijevanju i ljubavi koju su mi pružali tijekom školovanja koji su bili uz mene u teškim trenucima, ali i koji su se radovali svim mojim uspjesima.

Hvala svim kolegicama sa Zavoda za kardiomiopatije, zatajivanje srca i bolesti srčanih zalistaka KBC-a Sestre milosrdnice koje su mi izlazile ususret u odrađivanju smjena, olakšale ste mi studiranje.

8. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Antimikrobna rezistencija [Internet]. 2019. Jun 14 [pristupljeno 27.01.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/antimikrobna-rezistencija/>
2. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, i sur. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021 Dec;14(12):1750-1766.
3. Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
4. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310. Published 2021 Oct 12. [doi:10.3390/pathogens10101310](https://doi.org/10.3390/pathogens10101310)
5. Drenjančević D, Haršanji Drenjančević I. Bolničke infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijama u jedinici intenzivnog liječenja – mjere prevencije i nadzora U: Organizacijski odbor simpozija, ur. Knjiga sažetaka. Simpozij „Primarna i sekundarna prevencija bolesti suvremenog čovjeka“ Osijek: Medicinski fakultet Osijek, 2016. str 36-37.
6. Beader N, Bedenić B, Budimir A. Klinička mikrobiologija – odabrana poglavlja. Zagreb: Medicinska naklada;2019.
7. ECDC. ECDC: Izvršnost u sprečavanju i kontroli zaraznih bolesti.2011;1(1) [doi 10.2900/43745](https://doi.org/10.2900/43745)
8. Tambić Andrašević A, Lucić S, Tambić T. Rezistencija na antibiotike u Hrvatskoj. *Medicina Fluminensis*. 2018;54(3):312-321.
9. Abram M, Škrobonja I, Ambrožić D, Repac-Antić D, Bubonja Šonje M. ESKAPE – bacteria that alert the world. *Medicina Fluminensis*.2018;54(3):242-253. doi.org/10.21860/medflum2018_203547

10. Begovac J i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada;2019.
11. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2020 data [Internet]. Executive Summary. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021 [pristupljeno 27.01.2022]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2020>
12. Taubić Andrašević A, Žmak Lj, Obrovac M, Payerl Pal M, Debelec D, Bukovski S i sur., ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2020.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske;2021.
13. Kalenić S i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada;2019.
14. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of Klebsiella pneumoniae Infection. Front Microbiol. 2021;12:750662. Published 2021 Dec 22. [doi:10.3389/fmicb.2021.750662](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662)
15. Kosier A. Mehanizmi rezistencije na kolistin u Acinetobacter baumannii izoliranih iz otpadnih voda [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; [pristupljeno 27.05.2022]. Dostupno na: <https://repozitorij.pmf.unizg.hr/en/islandora/object/pmf%3A10568>
16. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis. 2008;46(8):1254-1263. [doi:10.1086/529198](https://doi.org/10.1086/529198)
17. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage Pseudomonas aeruginosa infections. Drugs Context. 2018;7:212527. Published 2018 May 29. [doi:10.7573/dic.212527](https://doi.org/10.7573/dic.212527)
18. Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev. 2019;32(4):e00002-19. Published 2019 Jul 17. [doi:10.1128/CMR.00002-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00002-19)
19. Kosalec I i sur. Antimikrobna rezistencija – izazovi i rješenja. Samobor: Bones;2021.

20. Saha M, Sarkar A. Review on Multiple Facets of Drug Resistance: A Rising Challenge in the 21st Century. *J Xenobiot.* 2021;11(4):197-214. Published 2021 Dec 13.
[doi:10.3390/jox11040013](https://doi.org/10.3390/jox11040013)
21. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike [Internet]. [pristupljeno 28.01.2022.]. Dostupno na: <https://iskra.bfm.hr/o-nama/>
22. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada;2016.
23. Tambić Andrašević A. Otpornost bakterija na antibiotike - vodeći problem medicine u 21. stoljeću. *Medicina Fluminensis.* 2007;43(1):7-14.
24. Tomljenović A. Vrste, primjenjivost i označivanje maski za lice u Republici Hrvatskoj tijekom pandemije COVID-19. *Kemija u industriji.* 2021;70(7-8):419-428.
25. Matešić M, Vučković D, Gobin I. Preživljavanje bakterija na suhim površinama u bolničkoj sredini. *Medicina Fluminensis.* 2014;50(1):39-46.
26. Kranjčević-Ščurić M, Ščurić I, Živoder I, Kolundžić S, Cajhen A. Utjecaj metoda kontaktne izolacije na sigurnost bolesnika Impact of contact isolation methods on the patient safety. *Sestrinski glasnik.* 2016;21(1):59-62.
27. Murray PR. The Clinician and the Microbiology Laboratory. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 2015;191-223. [doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00016-3](https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00016-3)
28. Zhou Y, Yu F, Yu Y, Zhang Y, Jiang Y. Clinical significance of MDRO screening and infection risk factor analysis in the ICU. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):3717-3723. Published 2021 Apr 15.
29. Leung LM, McElheny CL, Gardner FM, et al. A Prospective Study of *Acinetobacter baumannii* Complex Isolates and Colistin Susceptibility Monitoring by Mass Spectrometry of Microbial Membrane Glycolipids. *J Clin Microbiol.* 2019;57(3):e01100-18. Published 2019 Feb 27. [doi:10.1128/JCM.01100-18](https://doi.org/10.1128/JCM.01100-18)

30. Žeravica K, Paulić D, Ivić D. Potrošnja antimikrobnih lijekova i prevalencija rezistentnih mikroorganizama u jedinici intenzivnog liječenja. *Infektološki glasnik*. 2017;37(1):9-18.
31. Abram M, Magaš M, Škrobonja I, Barać N. Infekcije mokraćnog sustava povezane s uporabom urinarnih katetera – put do nula infekcija. *Medflum*. 2020;56(4):444-451.
32. Yin Y, Sun M, Li Z, et al. Exploring the Nursing Factors Related to Ventilator-Associated Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Front Public Health*. 2022;10:715566. Published 2022 Apr 6. [doi:10.3389/fpubh.2022.715566](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.715566)
33. Modrušan H, Nikolić Lj. Vrste i prevencija intrahospitalnih infekcija. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*. 2018;14(53):37-44.
34. Pinto M, Borges V, Nascimento M, et al. Insights on catheter-related bloodstream infections: a prospective observational study on the catheter colonization and multidrug resistance. *J Hosp Infect*. 2022;123:43-51. [doi:10.1016/j.jhin.2022.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.01.025)

9. ŽIVOTOPIS

Martina Đuzel rođena je 27. siječnja 1995. godine u Virovitici. Srednju medicinsku školu završila je u Virovitici, a potom svoje obrazovanje nastavlja na preddiplomskom studiju sestrinstva na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu. 2016. je stekla naziv Stručne prvostupnice sestrinstva. Godine 2017. se zaposlila u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, tj. na Zavodu za kardiomiopatije, zatajivanje srca i bolesti srčanih zalistaka gdje radi i danas. Sveučilišni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala je 2020. godine. Uz posao u bolnici radila je godinu dana kao zdravstvena voditeljica u dječjem vrtiću “Mačak Paško” u Sesvetama. Završila je tečaj hrvatskog znakovnog jezika te je članica Hrvatske udruge kardioloških medicinskih sestara.