

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

FILIP BABIĆ

ANALIZA UČESTALOSTI I ISHODA AKUTNIH INFEKCIJA U INTERNISTIČKOJ
JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof.dr.sc. Vesne Degoricije, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

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

SOFA - Sekvencijska procjena zatajenja organa (engl. Sequential Organ Failure Assessment)

GCS – Glasgowska ljestvica kome (engl. Glasgow Coma Score)

SIRS – sindrom sistemskog upalnog odgovora (engl. Systemic Inflammation Response Syndrome)

SOAP – Pojavnost sepse u akutnih bolesnika (engl. Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients)

MAP - srednji arterijski tlak (engl. Mean Arterial Pressure)

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

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

CAUTI - uroinfekcija povezana s urinarnim kateterom (engl. Catheter-associated Urinary Tract Infections)

CLABSI – infekcije povezane s centralnim venskim kateterom (engl. Central Line-Associated Bloodstream Infections)

VAP – pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (engl. Ventilation Associated Pneumonia)

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

AE KOPB – akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

SAPS II – Pojednostavljeni akutni fiziološki zbroj II (engl. Simplified Acute Physiology Score II)

MRB – multirezistentne bakterije

KBC SM – Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1. SEPSA.....	1
3.2. INFEKCIJE POVEZANE SA ZDRAVSTVENOM SKRBI.....	3
3.2.1. PNEUMONIJA.....	4
3.2.2. AKUTNA EGZACERBACIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI.....	5
3.2.3. INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA.....	5
3.2.4. INFEKCIJE KOŽE I MEKIH TKIVA.....	6
4. HIPOTEZA.....	7
5. CILJEVI RADA.....	8
6. ISPITANICI I METODE.....	9
7. REZULTATI.....	12
8. RASPRAVA.....	18
9. ZAKLJUČCI.....	20
10. ZAHVALE.....	21
11. LITERATURA.....	22
12. ŽIVOTOPIS.....	27

1. SAŽETAK

Filip Babić

Analiza učestalosti i ishoda akutnih infekcija u internističkoj jedinici intenzivne medicine

Akutne infekcije čine jedan od vodećih razloga prijema u jedinicu intenzivnog liječenja i njihova učestalost je u porastu. S obzirom na teško stanje, visoku dob te često invazivne postupke kojima su izloženi bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja mortalitet infekcija je visok. Među najčešćim infekcijama su sepsa, pneumonija te infekcije mokraćnog sustava.

Provedeno je retrospektivno istraživanje među bolesnicima liječenima u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice od 1.1.2018. do 31.12.2018. s ciljem analize učestalosti i ishoda infekcija u Zavodu te prepoznavanja najčešćih uzročnika.

Istraživanje je obuhvatilo 761 bolesnika među kojima je najčešći razlog prijema u Zavod bila sepsa s 27.9%. U odnosu na ukupni mortalitet od 23.4%, mortalitet sepse bio je 37.7%, a sepsa sa septičkim šokom 64.6%. Kao najčešći uzročnici nađeni su *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* te *Klebsiella pneumoniae*. Zabilježeno je i 346 slučajeva neseptičnih akutnih infekcija među 549 bolesnika koji nisu liječeni od sepse. Od promatranih infekcija, najčešće su bile infekcija mokraćnog sustava (25.7% svih slučajeva) praćena pneumonijom (19.7%), akutnom egzacerbacijom kronične opstruktivne plućne bolesti (13.1%) te infekcijom mekih tkiva (4.6%). Vodeći uzročnici tih infekcija bili su *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* te *Pseudomonas aeruginosa*. Smrtnost među bolesnicima s ovim infekcijama, bila im to osnovna bolest ili komplikacija osnovnog stanja, kretala se između 12 i 27.8%.

U odnosu na ranija istraživanja, učestalost sepse u višestrukom je porastu, mortalitet sepse je također porastao dok se mortalitet septičkog šoka nije mijenjao. U profilu uzročnika je niska učestalost bakterija koje su češće multirezistentne od ostalih. Dobiveni rezultati se uvelike poklapaju s rezultatima većih europskih i svjetskih studija.

KLJUČNE RIJEČI

Jedinica intenzivnog liječenja, akutne infekcije, sepsa, incidencija, smrtnost

2. SUMMARY

Filip Babić

Incidence and outcome of acute infections in the medical intensive care unit

Acute infections are one of the leading causes of admission to intensive care unit and their incidence is increasing. As the patients treated in intensive care unit are often in bad condition, of older age and often exposed to many invasive procedures, the mortality of infections is high. One of the most common infections are sepsis, pneumonia and urinary tract infections.

A retrospective study was conducted among the patients treated in Intensive care unit of the Sisters of Charity University Hospital Centre in the period between January 1st 2018 and December 31st 2018. The aim of the study was to analyse the frequency and outcomes of infections in the unit and to investigate the most common pathogens causing the infections.

The study included 761 patients whose leading reason for admission was sepsis which accounted for 27.9%. The total mortality was 23.4%, the mortality of sepsis was 37.7% and the mortality of sepsis combined with sepsis shock was 64.6%. The most common pathogens were *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* and *Klebsiella pneumoniae*. Moreover, 346 cases of non-septic infections were noted among the 549 patients who were not treated for sepsis. Among the infections of interest, the most common were urinary tract infection (25.7% of all cases) followed by pneumonia (19.7%), acute exacerbation of chronic obstructive lung disease (13.1%) and soft tissue infection (4.6%). The most frequent pathogens isolated in those infections were *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa*. The mortality of patients with acute non-septic infections as their main illness or as the complication of another condition was between 12 and 27.8%

In comparison with earlier studies, the frequency of sepsis is found to be several times higher, the sepsis mortality is also increasing while the sepsis shock mortality has not changed. The pathogen profile shows a low incidence of bacteria with high multi-resistancy potential. Our results are consistent with the results of larger European and world studies.

KEY WORDS

Intensive care unit, acute infections, sepsis, incidence, outcome

3. UVOD

Akutne infekcije jedan su od vodećih razloga prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). Najčešći razlozi su teška klinička slika bolesnika sa sepsom i septičkim šokom i visoka incidencija infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi danas (engl. Healthcare Associated Infections – HAI) (1). Bolesnici smješteni u JIL-u imaju veći rizik obolijevanja od HAI poglavito zbog težine njihove osnovne bolesti, ali i zbog invazivnih postupaka kojima su češće podvrgnuti od ostalih bolesnika (2). U prilog tome govori veliko multicentrično istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) koje je pokazalo da se čak do 50% svih HAI može pripisati boravku u JIL-u (3). HAI se smatra stečenom u JIL-u ukoliko je nastala nakon ≥ 48 sati od prijema (4), a procjenjuje se da preko 8% bolesnika smještenih u JIL oboli od neke HAI (5). U obzir treba uzeti i HAI stečene na drugim odjelima, gdje je razina prevencije niža nego u JIL-u, a određeni postotak tih bolesnika također zahtjeva prijem u JIL. Sve to uvelike pridonosi povećanju mortaliteta, duljini bolničkog liječenja, a time i troškovima liječenja (2).

Gledajući ukupno, mortalitet u europskim JIL-ovima kreće se između 6.7 - 17.8% (6), dok se mortalitet sepse u JIL-u kreće oko 25%, a septičkog šoka preko 35% (7). Slični rezultati dobiveni su i u dvjema hrvatskim studijama (8,9). Viši mortalitet može biti posljedica kasnog postavljanja dijagnoze, nedostatka dovoljno osjetljivog i specifičnog dijagnostičkog testa, nedostatka učinkovite specifične terapije te rastućeg broja kroničnih komorbiditeta bolesnika koji su rizični čimbenik za težu kliničku sliku i lošiji ishod (10). Prateći epidemiologiju sepse, novija istraživanja su pokazala da incidencija sepse raste. U skladu s tim, procijenjeno je preko 19 milijuna slučajeva sepse u svijetu godišnje te da ona danas predstavlja deseti najčešći uzrok smrti u populaciji (11). U budućnosti se očekuje nastavak povećanja broja bolesnika sa sepsom i septičkim šokom ponajviše zbog poboljšanja u liječenju kroničnih bolesti te produljenja životnog vijeka (10).

3.1. SEPSA

Nova definicija sepse "Sepsis-3" donesena je 2018. godine od strane Američkog i Europskog društva intenzivne medicine prema kojima se ona definira kao po život opasna disfunkcija organa nastala kao posljedica nereguliranog odgovora domaćina na infekciju. Kriterij za infekciju je klinički suspektna ili dokazana infekcija, a poremećaj rada organa definiran je kao akutni porast SOFA skora – bodovnog sustava vrednovanja organske disfunkcije (engl. Sequential Organ Failure Assessment - SOFA) za ≥ 2 .

Prema istim smjernicama, septički šok je definiran kao podvrsta sepse u kojoj je potrebna terapija vazoaktivnim lijekovima za održavanje srednjeg arterijskog tlaka (engl. Mean Arterial Pressure - MAP) \geq 65 mmHg i s koncentracijom laktata > 2 mmol/L u krvi unatoč adekvatnoj nadoknadi volumena i povezana je s višom stopom mortaliteta (7).

Utvrđen je novi, brži i jednostavniji način prepoznavanja bolesnika s većim rizikom za duži boravak u bolnici te za veću smrtnost od sepse nazvan brzi SOFA (engl. quick Sequential Organ Failure Assessment - qSOFA). Prema qSOFA, rizični su bolesnici koji imaju barem 2 od navedenog: poremećaj stanja svijesti definiran kao ocjena ≤ 13 na Glasgowskoj ljestvici kome (engl. Glasgow Coma Score – GCS), sistolički tlak ≤ 100 mmHg i frekvencija disanja ≥ 22 /min (12). U zadnjih nekoliko godina, tradicionalni kriteriji za tešku sepsu temeljeni na SIRS-u (engl. Systemic Inflammation Response Syndrome - SIRS) se napuštaju, ponajviše zbog preniske osjetljivosti i specifičnosti kriterija te nedostatka dokaza o lošijem dugoročnom ishodu onih bolesnika koji zadovoljavaju kriterije (13).

Specifični čimbenici rizika za obolijevanje od sepse nisu poznati i većinom se poklapaju s onima za infekciju generalno, a uključuju genetsku predispoziciju, vrlo visoku ili vrlo nisku dob, kronične bolesti, imunokompromitirajuća stanja i lijekove te postavljene katetere (12). Prema mjestu obolijevanja, sepsa je domicilna (izvanbolnička) te nozokomijalna, odnosno bolnička. Prema ulaznom mjestu sepsa je primarna kad je ulazno mjesto nepoznato ili se nalazi intravaskularno te sekundarna kad postoji poznato infekcijsko žarište iz kojeg je nastupila bakterijemija (14).

SOAP studija (engl. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients - SOAP) provedena na više od 3000 bolesnika u brojnim europskim JIL-ovima pokazala je da su najčešće bolesti koje dovode do sepse upala pluća, gastrointestinalne infekcije, primarna bakterijemija i infekcije mokraćnog sustava. Nadalje, uzročnici su bili podjednako Gram-negativni i Gram-pozitivni među kojima se kao najbrojniji ističu *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.* i *Pseudomonas aeruginosa*. Važno je istaknuti da čak u do 40% slučajeva uzročnik sepse nije uspješno izoliran iz krvi (15).

U najnovijim američkim terapijskim smjernicama naglasak je stavljen na brzinu dijagnostičko-terapijskih postupaka u bolesnika sa sumnjom na sepsu ili septički šok. Prema tim smjernicama, unutar prvog sata od prijema bolesnika nužno je:

- uzeti uzorke za hemokulturu prije primjene antibiotika
- primijeniti empirijski antibiotik širokog spektra parenteralno uz naknadnu promjenu u ciljanu terapiju nakon dospjeća hemokultura i antibiograma
- izmjeriti koncentraciju laktata u krvi

- krenuti s brzom nadoknadom volumena kristaloidnim otopinama u dozi od 30 ml/kg u slučaju hipotenzije i/ili koncentracije laktata ≥ 4 mmol/L u krvi
- primijeniti vazoaktivnu terapiju u slučaju hipotenzije unatoč adekvatnoj nadoknadi volumena da bi se MAP održao ≥ 65 mmHg (16).

3.2 INFEKCIJE POVEZANE SA ZDRAVSTVENOM SKRBI

Prema Centrima za kontrolu bolesti i prevenciju (engl. Centers for Disease Control and Prevention - CDC) HAI se definira kao lokalno ili sistemsko stanje nastalo kao reakcija na mikroorganizme ili njihove toksine. Da bi se infekcija smatrala povezanom sa zdravstvenom skrbi, ne smije biti znakova infekcije ili inkubacije u vrijeme prijema u zdravstvenu ustanovu. HAI je noviji, prikladniji pojam koji zamjenjuje dosadašnji termin "nozokomijalne" infekcije (17). Danas se najvažnijima smatraju četiri vrste HAI:

- infekcije povezane s centralnim venskim kateterom (engl. Central Line-Associated Bloodstream Infections – CLABSI)
- uroinfekcije povezane s urinarnim kateterom (engl. Catheter-associated Urinary Tract Infections – CAUTI)
- pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom (engl. Ventilation Associated Pneumonia – VAP)
- infekcije kirurških rana (engl. Surgical Site Infection - SSI) (18).

Infekciju se može povezati s kateterom ili drugom napravom ukoliko su korišteni unutar 48 sati od pojave infekcije, makar i kratko vrijeme. Za dulje intervale moraju postojati jasni dokazi povezanosti (4).

U godišnjem epidemiološkom izvješću Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. European Centre for Disease Prevention and – ECDC) za 2017. se navodi da su najčešće HAI u europskim JIL-ovima: pneumonija, primarna bakterijemija i infekcija mokraćnog sustava, od kojih su većina etiološki u skladu s gore izdvojenim najvažnijim HAI. Kao najčešći uzročnici nađeni su *Pseudomonas aeruginosa* u pneumonijama, koagulaza-negativni stafilocoki u primarnim bakterijemijama te *Escherichia coli* u uroinfekcijama. Bitno je istaknuti i kako se velik broj infekcija smatra preventabilnim (5). Smrtnost od HAI u JIL-u se zasad drži na niskim razinama te je od navedenih najveća za primarne bakterijemije i kreće se oko 5%. Njihov pravi zdravstveni teret leži u procjenama od preko 8000 pripisivih smrti te preko 3 milijuna dodatnih dana provedenih u JIL-u godišnje na razini Europske unije (4).

Broj HAI uzrokovanih multirezistentnim bakterijama (MRB) je u porastu, a one su povezane sa znatno višim mortalitetom. Smatra se da je najveći razlog tome prekomjerna primjena antibiotika širokog spektra, što je pogotovo u JIL-u u mnogim situacijama neizbježno, a dovodi do selekcije rezistentnih sojeva. Osim karakteristika bolesnika, glavni rizik za zarazu MRB predstavljaju kateteri i druge naprave koje su često neophodne za održavanje bolesnika na životu (19). U izvješću CDC-a za 2019. godinu kao najveće prijetnje istaknuti su karbapenem-rezistentni *Acinetobacter* i enterobakterije, *Clostridium difficile*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentni enterokok, multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa* te rezistentne vrste kandidate (20).

Veliki napori se ulažu u prevenciju HAI u JIL-u, ali jednostavne i univerzalne metode zasad nisu pronađene (21). Dobar uspjeh postignut je u prevenciji VAP koristeći "ventilatorsku petlju", odnosno skup četiri postupka koji zasebno snižavaju pobol i smrtnost bolesnika, a koji uključuje profilaktičku terapiju ulkusa želuca, profilaktičku terapiju duboke venske tromboze, minimalnu upotrebu sedacije te podizanje uzglavlja kreveta (22). Nadalje, u prevenciji primarnih bakterijemija dobrim se pokazalo pranje bolesnika dezinficijansom, klorheksidinom, umjesto tekućom vodom (23). Ohrabruje podatak da se unatrag desetak godina nije povećavala incidencija HAI u europskim JIL-ovima unatoč povećanju broja invazivnih postupaka te rastućoj incidenciji infekcija MRB što indirektno govori o uspješnosti preventivnih mjera (5,4).

3.2.1. PNEUMONIJA

Pneumonija je najčešća HAI u JIL-u s udjelom oko 20% u ukupnom broju. Dijagnostika počiva na kliničkim znakovima poput gnojnog iskašlja i vrućice ili hipotermije, laboratorijski potvrđenoj leukocitozi ili leukopeniji, radiološki dokazanom novonastalom infiltratu na plućima te mikrobiološki izoliranom uzročniku. U terapiji je naglasak stavljen na ranu empirijsku primjenu antibiotika prema lokalnoj mikrobiološkoj situaciji te promjenu u ciljanu terapiju nakon dospjeća antibiograma (24).

Kroz zadnje desetljeće, fokus u istraživanjima vezanima uz pneumoniju je uglavnom bio na VAP. Studije koje proučavaju pneumonije nepovezane sa strojnom ventilacijom, a stečene u bolnici, nisu brojne. Međutim u dvjema novijim studijama provedeno je istraživanje s ciljem usporedbe karakteristika tih pneumonija te obilježja i ishoda bolesnika s te dvije vrste pneumonija stečenih u JIL-u. U zaključku tih istraživanja stoji da iako je pneumonija nepovezana sa strojnom ventilacijom rjeđa, nosi podjednak rizik za viši mortalitet tijekom boravka u JIL-u kao VAP. Nadalje, iako nije nađena razlika u profilu uzročnika, treba naglasiti stopu do skoro 50% neizoliranih uzročnika u pneumonijama nepovezanim sa strojnom ventilacijom što je vjerojatno povezano s dostupnijim materijalom za mikrobiološku analizu u bolesnika s

VAP. Ovaj podatak budi sumnju da bi bolesnici s pneumonijom nepovezanim sa strojnom ventilacijom mogli imati profil uzročnika sličniji bolesnicima s pneumonijom stečenom u zajednici što onda povlači za sobom pitanja o terapijskim postupcima kod takvih bolesnika (25,26).

3.2.2. AKUTNA EGZACERBACIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI (AE KOPB)

KOPB jedan je od najčešćih uzroka smrti u svijetu danas, a akutne egzacerbacije uvelike pridonose tome. Akutne infekcije odgovorne su za preko 50% AE KOPB, s varirajućim udjelom bakterija i virusa kao uzročnika u različitim studijama. Neinfektivni uzroci uključuju zagađenost i niže temperature zraka, plućnu emboliju te kongestivno zatajenje srca (27).

Akutna egzacerbacija se definira kao pogoršanje u barem 2 simptoma među kojima su kašalj, dispneja i gnojnost iskašljaja u tolikoj mjeri da zahtijevaju promjenu redovite terapije, uz isključenje pneumonije kao uzroka pogoršanja simptoma (28). Teške egzacerbacije se nerijetko zbrinjavaju u JIL-u uz neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju zbog zatajenja disanja. Uz to, bolesnici koji zahtijevaju prijem u JIL češće imaju višestruke komorbiditete i višu dob što dodatno otežava terapijski postupak (29). Unatoč svemu, mortalitet takvih bolesnika se kreće oko 20% dok je trogodišnji mortalitet tih bolesnika oko 60% što se najviše pripisuje progresivnoj naravi bolesti (27).

3.2.3. INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA

Izvan JIL-a, infekcije mokraćnog sustava predstavljaju najčešću HAI u svijetu. Za JIL je značajno da se i do u 95% slučajeva radi o CAUTI. U takvim slučajevima, uzročnik je najčešće dio flore kože u okolini katetera koji ascenzijom uz kateter uzorkuju infekciju. S tim u skladu, najčešći uzročnici su iz porodice *Enterobacteriaceae*, primjerice *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*, kao najpatogenije bakterije tog područja zbog blizine završnog dijela crijeva (30). Iako ne predstavljaju jedan od najčešćih razloga za prijem u JIL i same po sebi nemaju visoku stopu mortaliteta, zbog relativno visoke incidencije u kombinaciji s težim stanjem bolesnika u JIL-u znatno pridonose mortalitetu i troškovima liječenja (31).

Izazov u liječenju danas predstavljaju asimptomatske bakteriurije i kandidurije, koje u pravilu, ne zahtijevaju antimikrobno liječenje, ali se u bolničkim uvjetima većinom liječe jer su takvi bolesnici često pod rizikom za diseminirane oblike infekcija, osobito oni u JIL-u. U kombinaciji s kateterima, neracionalnom primjenom antibiotika te neadekvatnim higijenskim standardima, infekcije mokraćnog sustava predstavljaju idealne uvjete za selekciju multirezistentnih sojeva bakterija (30).

3.2.4. INFEKCIJE KOŽE I MEKIH TKIVA

U infekcije kože i mekih tkiva ubrajaju se infekcije kože, potkožnog masnog tkiva, fascije i mišića. Iako čine oko 2% razloga prijema u JIL, neke od njih poput nekrotizirajućeg fascitisa imaju visok mortalitet (32). Prema tipu infekcije i vjerojatnom uzročniku, njihova uobičajena podjela u literaturi je:

- površinske; većinom uzrokovane bakterijama *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*
- dubinske i/ili infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi; češće uzrokovane anaerobnim te Gram-negativnim bakterijama
- nekrotizirajuće ili gangrenozne; infekcije s višom stopom mortaliteta

U praksi, one su najčešće površinske infekcije i nastaju kao posljedica traumatskog, kirurškog ili nekog drugog razloga prekida kontinuiteta kože s posljedičnom infekcijom okolnim bakterijama kožne flore (33). Uzevši u obzir raznoliku kliničku sliku i brojne vrste ovih infekcija, važna je procjena uznapređovalosti infekcije te rizičnih faktora prisutnih u bolesnika kako bi se odabrao ispravan način liječenja. Terapija danas počiva na primjeni antibiotika s ili bez kirurške intervencije koja je svakako nužna za dubinske i nekrotizirajuće vrste infekcija (34).

4. HIPOTEZA

Uzevši u obzir trendove incidencija i ishoda akutnih infekcija u novijim istraživanjima diljem svijeta, za očekivati je postojanje porasta incidencije infekcija u Republici Hrvatskoj u usporedbi s ranije provedenim istraživanjima. Aktivnim praćenjem učestalosti pojedinih infekcija te detaljnom analizom uzročnika moguće je djelovati na prevenciju te povećati uspješnost liječenja istih.

5. CILJEVI RADA

Temeljni cilj istraživanja je utvrditi učestalost i ishode akutnih infekcija u internističkom JIL-u KBC-a Sestre milosrdnice.

Specifični ciljevi su:

- odrediti najčešće uzročnike akutnih infekcija
- usporediti dobivene rezultate sa sličnim istraživanjima u JIL-ovima drugdje u svijetu kako bi se dobio uvid u uspješnost dijagnostičko-terapijskih postupaka i preventivnih mjera u ovoj ustanovi.

6. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je temeljeno na retrospektivnoj studiji u populaciji bolesnika hospitaliziranih u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice (KBC SM) u razdoblju od 01.01.2018. do 31.12.2018. tijekom kojeg je zabilježena ukupno 761 hospitalizacija. Uključuje bolesnike direktno primljene u zavod te one koje su prije ili između boravka u zavodu bili liječeni u nekom drugom zavodu ili klinici.

Anamnezu i klinički pregled obavilo je dvoje liječnika sa specijalizacijom iz interne medicine te intenzivne medicine. Podaci o bolesnicima prikupljeni su anamnezom, a u slučaju poremećaja svijesti heteroanamnezom. Ostali podaci dobiveni su iz zdravstvenih kartona te laboratorijskih i mikrobioloških rezultata testiranja od prvog dana prijema u Zavod do njihovog otpusta ili smrti u Zavodu. Prikupljeni su demografski, socijalni i epidemiološki podaci, povijest kroničnih bolesti, podaci o liječenju u Zavodu za hitnu medicinu KBC SM, vitalni znakovi pri prijemu u Zavod, rezultati laboratorijskog testiranja krvi pri prijemu (kompletna krvna slika, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, acidobazni status, laktat, ureja, kreatinin, elektroliti, glukoza, bilirubin, alanin transaminaza, aspartat transaminaza, kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza, albumin, ukupni proteini, C-reaktivni protein, prokalcitonin), rezultati mikrobiološkog testiranja (krvi, urina, sputuma, aspirata traheje i briseve kože i rana uz kulture i antibiogram), potreba za terapijom inotropima i vazoaktivnim lijekovima, mehaničkom ventilacijom ili hemodijalizom, duljina boravka u Zavodu te krajnji ishod. GCS (35), SOFA zbroj (36) te SAPS II zbroj (engl. Simplified Acute Physiology Score II - SAPS II) (37) izračunati su za svakog bolesnika koristeći podatke iz vremena prijema u zavod. Bolesnici koji su oporavili i bili premješteni na drugi odjel ili zavod jer više nisu zahtijevali intenzivno liječenje označeni su kao preživjeli, dok su oni koji su preminuli u Zavodu označeni kao preminuli. Svi navedeni podaci za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su iz sustava prijema bolesnika KBC SM (SPP), elektroničkog informacijskog sustava ove ustanove, te upisivani u tablicu u programu Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Svaki upis je zatim pojedinačno prekontroliran za moguće pogreške.

Od posebnog interesa za ovaj rad bili su bolesnici primljeni zbog neke vrste akutne infekcije. Infekcije od interesa bile su: sepsa, septički šok, pneumonija, infekcija mokraćnog sustava, infekcija kože i mekih tkiva te akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (AE KOPB).

Dijagnoza sepse postavljena je prema Trećem internacionalnom konsenzusu definicija za sepsu i septički šok (Sepsis-3) (38). Bolesnici su liječeni prema Internacionalnim smjernicama za liječenje sepse i septičkog šoka iz 2016. (39).

Dijagnoza infekcije mokraćnog sustava te infekcije kože i mekih tkiva postavljena je na temelju anamnestičkih podataka, kliničke slike te nalaza laboratorijskih pretraga. Upala pluća te AE KOPB su uz navedeno, dijagnosticirani i pomoću radioloških pretraga.

Kronične bolesti od interesa bile su arterijska hipertenzija, kardiomiopatija, aterosklerotska bolest koronarnih arterija, aterosklerotska bolest perifernih arterija, šećerna bolest tip 1 i tip 2, cerebrovaskularna bolest, ciroza jetre, kronično zatajenje bubrega, maligne bolesti te KOPB.

Uzorci venske krvi obrađeni su u laboratoriju na standardan način. Uzorci krvi za hematološka testiranja su prikupljeni u epruvete s K3-etilendiamtetraoctenom kiselinom (K3-EDTA) i analizirani koristeći UniCel® DxH™ 800 Coulter® stanični sustav za analizu (Beckman Coulter, Brea, Kalifornija, SAD). Uzorci za koagulacijska testiranja su prikupljeni u epruvete s natrijevim citratom i obrađeni koristeći PCS HP sustav (Siemens Healthineers, Marburg, Njemačka). Uzorci za standardna biokemijska testiranja prikupljeni su u čiste epruvete bez dodatka, osim onih za laktat koji su prikupljeni u epruvete s natrijevim fluoridom ili kalijevim oksalatom i analizirani pomoću ARCHITECT c8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, Chicago, Illinois, SAD). Uzorci arterijske krvi za procjenu acidobaznog statusa prikupljeni su u šprice obložene heparinom i obrađivani pomoću ABL-90 FLEX analizatora (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Danska).

Uzorci krvi i urina svih bolesnika uzeti su prije primjene prve doze antibiotika. Pri sumnji na infekciju donjeg dišnog sustava uzeti su uzorci iskašljaja, odnosno aspirata traheje ako je bolesnik bio intubiran. Svi uzorci su prikupljeni i obrađeni prateći Britanske standarde za mikrobiološke pretrage (40-42). Sustav za hemokulturu BACT/ALERT® 3D (bioMérieux, Inc., Durham, Sjeverna Karolina, SAD) korišten je za kontinuirano praćenje hemokulture i automatsko prepoznavanje mikroorganizama. Za sve izolirane mikroorganizme učinjen je antibiogram poštujući EUCAST smjernice (43).

Rang lista najčešćih dijagnoza u JIL-u dobivena je analizom prve tri otpusne dijagnoze svakog bolesnika. S obzirom na to da sve akutne bolesti jednog bolesnika nije bilo moguće prikazati prvim trima dijagnozama, brojevi pojedinačno prebrojenih bolesnika sa sindromom šoka ili bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava se razlikuju od onih navedenih u tablici najčešćih dijagnoza. Za daljnje analize u radu korišten je broj bolesnika sa sindromom šoka i infekcijama mokraćnog sustava dobiven pojedinačnim prebrojavanjem akutnih bolesti (varijable „Šok“ i „Infekcija mokraćnog sustava“).

Kvantitativne varijable su, s obzirom na to da ne zadovoljavaju Gaussovu raspodjelu, prikazane kao medijan i pripadajući raspon. Kvalitativne varijable prikazane su frekvencijama i odgovarajućim postotcima. Za procjenu statističke značajnosti razlike između skupina korišteni su neparametrijski testovi (χ^2 test). Obrada i statistička analiza podataka učinjeni su pomoću programa Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD) i IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Corporation, Armonk, New York, SAD).

7. REZULTATI

Najčešći razlog prijema u JIL Klinike za unutarnje bolesti KBC SM u 2018. godini bila je sepsa s ukupno 212 bolesnika (27.9%) s tom dijagnozom među prve 3 u otpusnom pismu. Od 10 najčešćih dijagnoza prijema prikazanih u Tablici 1, čak 4 su neka vrsta akutne infekcije.

Tablica 1. 10 najčešćih dijagnoza prijema u JIL KBC SM za 2018. godinu prema otpusnim pismima s pripadajućim udjelom.

Rang	Dijagnoza	Broj	Postotak
1.	Sepsa	212	27.9
2.	Akutna bubrežna insuficijencija, akutno pogoršanje kronične bubrežne insuf.	201	26.4
3.	Globalna respiracijska insuficijencija	163	21.4
4.	Kardiomiopatija praćena kardijalnom dekompenzacijom	140	18.4
5.	Bronhopneumonija, empijem pleure	134	17.6
6.	Infekcija mokraćnog sustava	96	12.6
7.	Maligna bolest	95	12.5
8.	Egzacerbacija kroničnog opstruktivnog bronhitisa, astmatski status	93	12.2
9.	Embolija plućne arterije	88	11.5
10.	Fibrilacija atrijska	83	10.9

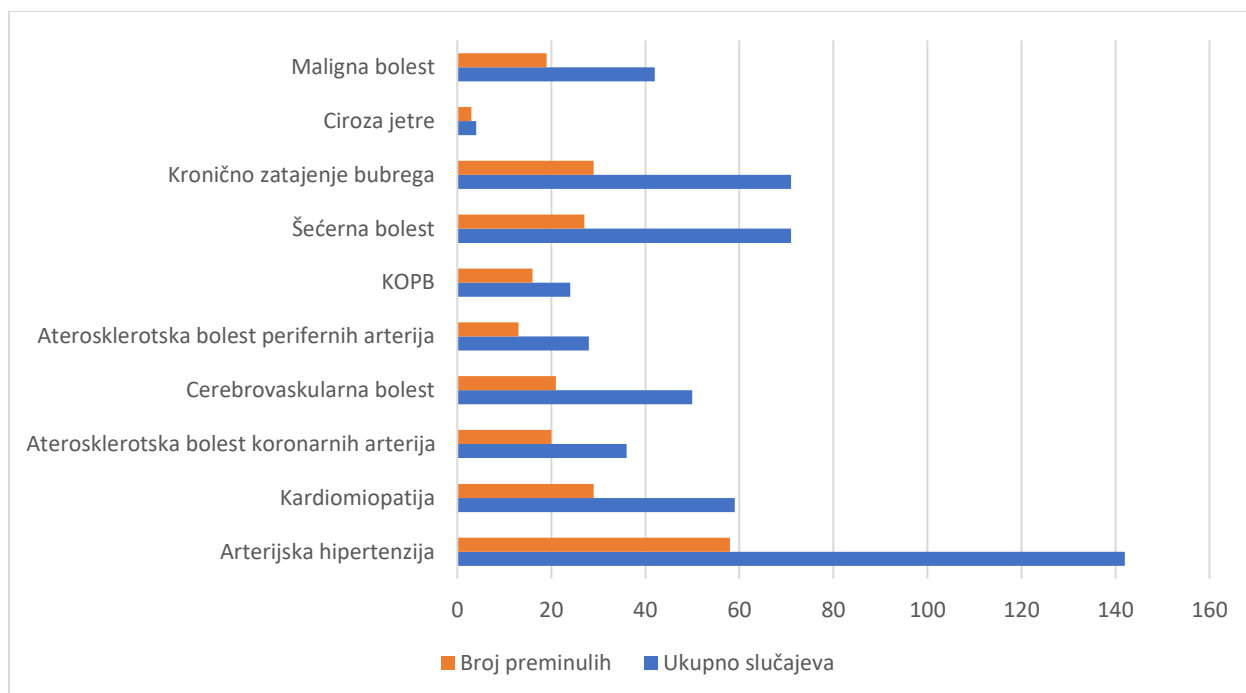
Iz Tablice 1 vidljivo je kako 70.3% bolesnika među prve 3 dijagnoze u otpusnom pismu ima neku vrstu akutne infekcije, međutim nije isključeno postojanje dvije ili više infekcija kod istog bolesnika. Usporedba karakteristika cjelokupnog broja bolesnika u odnosu na one sa sepsom prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Usporedba karakteristika ukupnog broja bolesnika primljenih u JIL u 2018. godini s onima s dijagnozom sepse.

Varijabla	Svi bolesnici	Bolesnici sa sepsom
Broj bolesnika (N)	761	212
Dob (medijan, raspon)	71 (19-96)	74 (24-96)
Udio muškaraca (%)	51.8	45.2
SAPS II (medijan, raspon)	37.0 (6-107)	43.5 (10-98)
Duljina boravka (dani, medijan, raspon)	5.0 (1-32)	5.0 (1-32)
Mortalitet (%)	23.4	37.7
Prijem iz (%)		
Hitna ambulanta	79.1	70.2
Odjel Klinike za unutarnje bolesti	10.5	14.4
Druga klinika	8.1	14.4
Druga bolnica	2.2	1.0

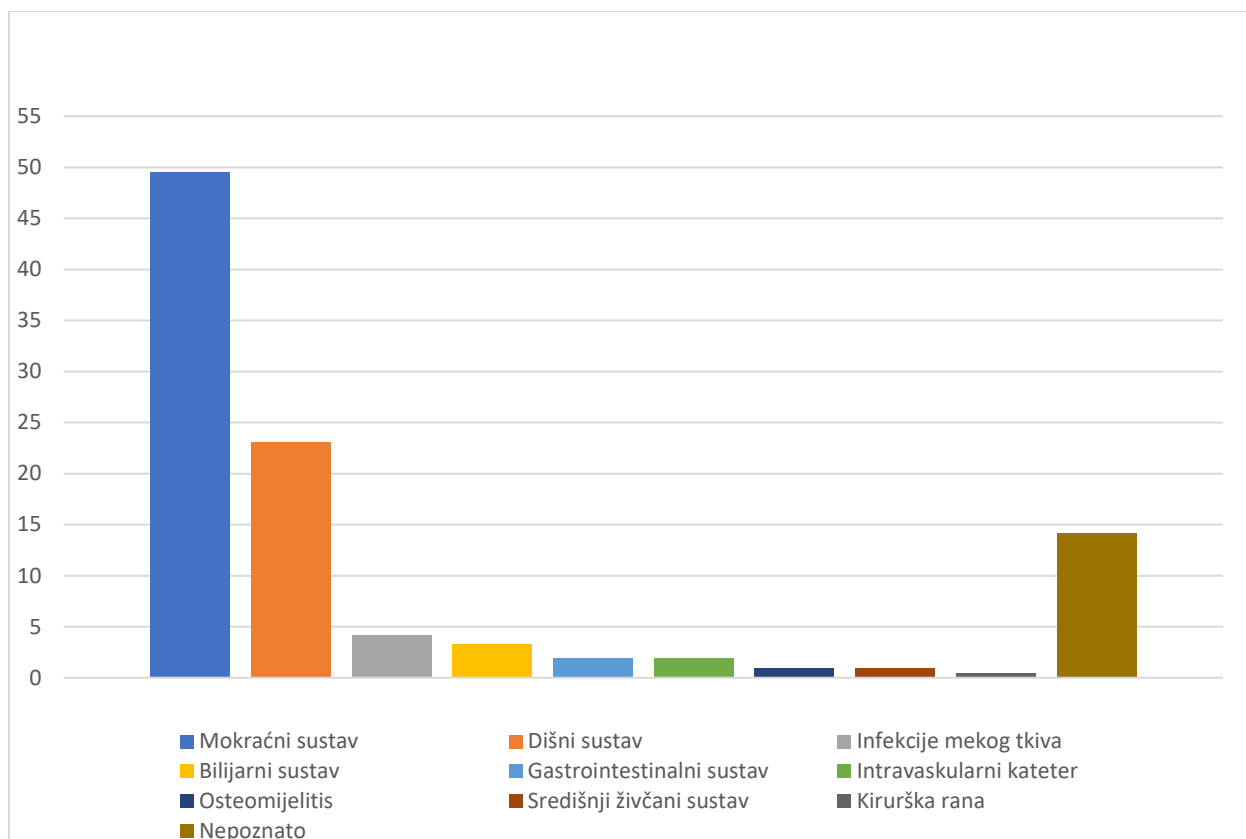
Iz ovih podataka vidljiv je visok medijan dobi bolesnika sa sepsom te da nije bilo razlike u pobolu od sepse među muškarcima i ženama. Uspoređujući ih s ukupnim brojem bolesnika, vidljiv je viši mortalitet i SAPS II u bolesnika sa sepsom.

Uspoređujući komorbiditete cjelokupnog broja bolesnika i onih sa sepsom, učestalost promatranih komorbiditeta nije se razlikovala u te dvije skupine bolesnika. Arterijska hipertenzija zabilježena je u više od polovice bolesnika sa sepsom (n=142). Osim nje, najčešći zabilježeni komorbiditeti su kronično zatajenje bubrega, šećerna bolest te kardiomiopatija. Na Slici 1 prikazana je učestalost promatranih komorbiditeta u bolesnika sa sepsom uz prikaz broja umrlih za pojedini komorbiditet.



Slika 1. Učestalost promatranih komorbiditeta u bolesnika sa sepsom uz prikazan broj umrlih za pojedini komorbiditet. Podaci dobiveni za bolesnike sa sepsom su u skladu s onima za ukupan broj bolesnika.

Mokraćni i dišni sustav zajedno su činili preko 70% svih ishodišta sepse. Ishodište nije nađeno u gotovo 15% slučajeva. Detaljna raspodjela ishodišta sepse prikazana je na slici 2.



Slika 2. Prikaz raspodjele ishodišta sepse s pripadajućim udjelom. Mokraćni i dišni sustav, uz nepoznato ishodište čine preko 85% svih ishodišta.

Kao najčešći uzročnici sepse nađeni su *Escherichia coli* (15.1%), *Staphylococcus spp.* (11.8%), *Klebsiella pneumoniae* (5.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.1%) te *Proteus mirabilis* (5.1%). Uzročnik nije izoliran iz krvi u 43.9% bolesnika sa sepsom. Od izoliranih uzročnika, Gram-negativnih bilo je 38.1%, a Gram-pozitivnih 17.8%. Cjelokupna raspodjela uzročnika prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Izolirani uzročnici sepse uz pripadajući udio.

Uzročnik	Postotak
<i>Escherichia coli</i>	15.1
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA*	5.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5.1
<i>Proteus mirabilis</i>	5.1
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA**	3.3
<i>Enterococcus spp.</i>	2.8
<i>Staphylococcus koagulaza negativni</i>	2.8
<i>Escherichia coli</i> ESBL***	2.8
<i>Enterobacter spp.</i>	1.9
<i>Acinetobacter spp.</i>	1.4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.4
<i>Candida albicans</i>	0.9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.9
<i>Bacillus spp.</i>	0.5
Gram-negativni anaerobni štapići	0.5
Sterilna hemokultura	43.9

**Staphylococcus aureus* MRSA – *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin

***Staphylococcus aureus* MSSA - *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin

****Escherichia coli* ESBL - *Escherichia coli* koja producira beta-laktamaze proširenog spektra

Septički šok zabilježen je u ukupno 65 bolesnika (30.7%) koji su imali sepsu. Njihov mortalitet bio je 64.6% što je statistički značajno više nego u onih sa sepsom bez septičkog šoka ($P < 0.001$).

U preostaloj skupini bolesnika koji nisu primljeni zbog sepse niti su je razvili tijekom boravka u zavodu, a takvih je 549, zabilježeno je 346 slučajeva promatranih akutnih infekcija. Te infekcije su, uz prikaz najčešćih uzročnika i pripadajući mortalitet, predstavljene u Tablici 4.

Tablica 4. Najčešće neseptične akutne infekcije uz pripadajući udio, 3 najčešća uzročnika te mortalitet.

	Ukupno slučajeva N(%)	3 najčešća uzročnika	Mortalitet (%)
Infekcija mokraćnog sustava	142 (25.7)	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	15.6
Pneumonija	108 (19.7)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> MRSA	14.8
AE KOPB	72 (13.1)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27.8
Infekcija mekih tkiva	25 (4.6)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	12.0

Gledajući ove podatke, profil uzročnika se u velikoj mjeri podudara s uzročnicima sepse. Mortalitet promatranih infekcija je visok, ali treba uzeti u obzir visok postotak tih infekcija kao komplikaciju drugih stanja koji sami po sebi imaju visok mortalitet. Izolirana smrtnost od infekcija nije promatrana.

8. RASPRAVA

Retrospektivnom analizom hospitaliziranih bolesnika u Zavodu za intenzivnu Klinike za unutarnje bolesti KBC Sestre milosrdnice u razdoblju od 1.1. do 31.12.2018. godine zabilježili smo ukupno 761 liječenog bolesnika među kojima smo proveli analizu učestalosti i ishoda najčešćih akutnih infekcija. U 28% bolesnika je zabilježena sepsa, što je ujedno bila i najčešća vodeća dijagnoza u otpusnim pismima. Ako tom broju pridodamo i slučajeve ostalih neseptičnih akutnih infekcija, dolazimo do broja od 558 zabilježenih infekcija u 761 bolesnika. Ukupni mortalitet je u Zavodu te godine bio 23.4%, od sepse 37.7%, a od septičkog šoka 64.6%. Uspoređujući ove rezultate s dvije relevantne hrvatske studije iz 2006. godine, jedne provedene na razini 24 JIL-a u Republici Hrvatskoj te druge provedene u ovom Zavodu, vidljiv je porast broja bolesnika primljenih i liječenih zbog sepse između tri i četiri puta. Također, zabilježen je znatno veći mortalitet sepse u odnosu na te dvije studije u kojima je on iznosio 11.9% te 17.4%. Smrtnost od septičkog šoka se nalazi između rezultata tih studija (9,8). Ipak, dobiveni rezultati se poklapaju s onima dobivenima u Intensive Care Over Nation studiji iz 2012. godine koja je uključivala preko 700 JIL-ova iz 84 zemlje svijeta te SOAP studiji (44,15).

Najčešća ishodišta sepse bila su mokraćni (49.5%) i dišni sustav (23.1%). U sličnoj studiji provedenoj u Danskoj (45) te u studijama na većem uzorku poput onih u Japanu (46) i Španjolskoj (47), dišni sustav je bio ishodište u 30 do 37% dok je mokraćni sustav puno rjeđe bio ishodište i to u 5 do 18,4% slučajeva. U našem istraživanju, abdomen ukupno je bio ishodište u 5.2% dok je u navedenima bio i do 35%. Rezultati se poklapaju s prijašnjim istraživanjem u ovom zavodu, uz iznimku znatno niže incidencije sepse s izvorištem iz kože ili mekog tkiva (8). Potencijalni problem predstavlja skoro 15% neidentificiranih ishodišta sepse.

Gledajući profil uzročnika, ohrabrujuća je relativno niska pojavnost rezistentnih bakterija poput MRSA-e, *Pseudomonas aeruginosa* te rezistentnih sojeva *Acinetobacter spp.* uz visoku prevalenciju nerezistentne *E. coli*. Gram-pozitivni uzročnici su unatoč trendu porasta u svjetskim istraživanjima dvostruko rjeđe bili izolirani od Gram-negativnih. Relativno nizak udio pozitivnih hemokultura od 43.9% ipak je u skladu s rezultatima sličnih studija (48,46). Dominacija *E. coli* među uzročnicima sepse je u skladu s mokraćnim sustavom kao najčešćim ishodištem. Budući da je ona zajedno sa *Staphylococcus spp.* vodeći uzročnik sepse stečene u zajednici daje se naslutiti kako je velik dio naših slučajeva sepse stečen izvan

bolnice. Također, raspodjela uzročnika se poklapa s već spomenutom studijom provedenom u ovom Zavodu 2006. godine, stoga se može zaključiti da ne postoji trend promjene u profilu uzročnika u ovom 14-ogodišnjem razdoblju u ovom zavodu.

Analizirane su i ostale najčešće akutne neseptične infekcije u zavodu. Pri tumačenju podataka nekoliko stvari treba imati na umu. Među analiziranim infekcijama nedostaju CLABSI te gastrointestinalne infekcije, među kojima je svakako najznačajnija infekcija s *Clostridium difficile* pa je stvaran broj infekcija i veći. Nadalje, pojedine infekcije nisu razvrstavane etiološki stoga ne možemo znati točnu učestalost primjerice VAP ili CAUTI. Također, promatran je samo ukupni mortalitet bolesnika kojima je zabilježena jedna ili više akutnih infekcija dok specifični mortalitet od infekcija nije izračunat. Uzevši to u obzir, ne čudi višestruko veći mortalitet te učestalost ovih infekcija u usporedbi s izvješćem ECDC-a (5). Još jedno od ograničenja ovih rezultata je i prikaz učestalosti kao broj slučajeva, dok su u većim studijama oni prikazani kao broj infekcija na 1000 ili 10000 bolesnika-dana (engl. patient-days) što je način prikaza koji omogućuje usporedbu s drugim ustanovama i istraživanjima. Unatoč ograničenjima, treba istaknuti potpuno podudaranje najčešćih uzročnika infekcija mokraćnog sustava s najčešćim uzročnicima tih infekcija navedenim u izvješću ECDC-a za 2017. godinu o HAI u JIL-u. Slično vrijedi i za pneumonije s izuzetkom *Pseudomonas aeruginosa*, najčešćeg uzročnika prema ECDC-u, koji nije među 3 najčešće izolirana uzročnika pneumonija u našem istraživanju (5). Značajno viši mortalitet AE KOPB u odnosu na ostale infekcije u skladu je s mortalitetom AE KOPB nađenim u istraživanju provedenom na 86 JIL-ova u Španjolskoj (49) i u Singapuru (28).

Gledajući ukupno, uzročnici sepse i ostalih promatranih akutnih infekcija rijetko su bile bakterije s učestalom multirezistencijom na antibiotike. Kao uzročnici sepse od bakterija koje su češće multirezistentne od ostalih, najčešće su izolirani MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* te *Klebsiella pneumoniae* koji su zajedno činili 15.7% izoliranih bakterija. Također, *Klebsiella pneumoniae* ili *Pseudomonas aeruginosa* bili su među 3 najčešća uzročnika u svakoj od promatranih infekcija. Ohrabruje i podatak kako je *Acinetobacter spp.*, jedna od prijetnji istaknutih od strane CDC-a, izolirana kao uzročnik sepse u manje od 2% slučajeva. Važno je za napomenuti kako rezultati antibiograma nisu bilježeni te je točna učestalost MRB nepoznata.

9. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti kako je hipoteza o vjerojatnom porastu incidencije akutnih infekcija bila ispravna. Sepsa je prema našim rezultatima vodeći razlog prijema u internistički JIL u 2018. godini te je njena učestalost porasla višestruko u odnosu na ranija istraživanja u Republici Hrvatskoj. Ostale neseptične akutne infekcije također se pojavljuju s visokom učestalosti.

Kao najčešći uzročnici sepse nađeni su *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* te *Klebsiella pneumoniae*, a najčešća ishodišta su bila mokraćni i dišni sustav. Od ostalih akutnih infekcija najčešće je zabilježena infekcija mokraćnog sustava praćena pneumonijom, AE KOPB-a te infekcijom kože i mekog tkiva. Uzročnici tih infekcija su se u velikoj mjeri poklapali s uzročnicima sepse.

Mortalitet sepse bio je 37.7%, a septičkog šoka 64.6% i među tim skupinama bolesnika nađena je statistički značajno veća smrtnost. Usporedbe radi, ukupni mortalitet u Zavodu te godine bio je 23.4%. Ti se rezultati poklapaju s rezultatima većih europskih i svjetskih studija što govori u prilog dobrom dijagnostičko-terapijskom protokolu ove ustanove.

Za usporedbu učestalosti HAI te infekcija s MRB prema drugim centrima, potrebne su detaljnije i specifičnije studije.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Vesni Degoriciji, dr. med., na mentorstvu, angažmanu i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Hvala Ivi Klobučar, dr. med., na statističkoj obradi podataka za potrebe ovog rada.

Hvala i mojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom svih 6 godina studiranja.

11. LITERATURA

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002;28(2):108–21.
2. Document T. Surveillance of healthcare-associated infections and prevention indicators in European intensive care units - HAI-Net ICU protocol version 2.2 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017. Dostupno na: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HAI-Net-ICU-protocol-v2.2_0.pdf
3. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198–208.
4. Report S. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units in Europe. 2012.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annual report 2016. 2017;(May):22–5. Dostupno na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>
6. Weigl W, Adamski J, Goryński P, Kański A, Hultström M. Mortality rate is higher in Polish intensive care units than in other European countries. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1430–2.
7. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(2):117–25.
8. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradišer M, Šefer S, Vučićević Ž. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in University Hospital: Impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J.* 2006;47(3):385–97.
9. Gašparović V, Gornik I, Ivanović D. Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: Piloting a national comparative clinical database. *Croat Med J.* 2006;47(3):404–9.
10. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010;376(9749):1339–46.

11. Zaccone V, Tosoni A, Passaro G, Vallone CV, Impagnatiello M, Li Puma DD, et al. Sepsis in Internal Medicine wards: current knowledge, uncertainties and new approaches for management optimization. *Ann Med*. 2017;49(7):582–92.
12. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):75–87. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
13. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629–38.
14. Ivanović D, Baršić B. Sepsa. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner T, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008., 4.izdanje, Str. 391
15. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–53.
16. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018;44(6):925–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
17. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
18. Types of Healthcare-associated Infections | HAI | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2020 [citirano 7. svibnja 2020]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html>
19. Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017;31(3):535–50. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.010>
20. US CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis Control Prev*. 2019;1–150.
21. Preventing infections in the ICU: One size does not fit all. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(15):1567–8.
22. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* [Internet]. 2005;31(5):243–8. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1553-7250\(05\)31031-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1553-7250(05)31031-2)
23. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368(6):533–42.

24. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111.
25. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(12):1533–9.
26. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. A Comparison of the Mortality Risk Associated with Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia*. *Crit Care Med*. 2019;47(3):345–52.
27. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(7):1152–65.
28. Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: A retrospective study. *Chest [Internet]*. 2005;128(2):518–24. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.2.518>
29. Brown H, Dodic S, Goh SS, Green C, Wang WC, Kaul S, et al. Factors associated with hospital mortality in critically ill patients with exacerbation of copd. *Int J COPD*. 2018;13:2361–6.
30. Chenoweth CE, Gould C V., Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):105–19.
31. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):67–71.
32. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1516–8.
33. Shen HN, Lu CL. Skin and soft tissue infections in hospitalized and critically ill patients: A nationwide population-based study. *BMC Infect Dis*. 2010;10.
34. Ray-Zack MD, Hernandez MC, Younis M, Hoch WB, Soukup DS, Haddad NN, et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma emergency general surgery grade for skin and soft tissue infection. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(6):939–45.

35. Teasdale G, Jennett B. Assessment of Coma and Impaired Consciousness. A Practical Scale. *Lancet*. 1974;304(7872):81-84. Dostupno na: doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
36. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
37. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-2963.
38. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):3014-3377. Dostupno na: doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
40. Public Health England. *Investigation of Blood Cultures (for Organisms other than Mycobacterium species)*. *UK Standards for Microbiology Investigations [B 37]*. 2014. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi#bacteriology>.
41. Public Health England. *Investigation of Urine*. *UK Standards for Microbiology Investigations [B 41i8.1]*. 2016. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi#bacteriology>.
42. Public Health England. *Investigation of Bronchoalveolar Lavage, Sputum and Associated Specimens*. *UK Standards for Microbiology Investigations [B 57i3.2]*. 2016. Dostupno na: <https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi#bacteriology>.
43. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [version 6.0]*. 2016. Dostupno na: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
44. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380–6.

45. Kjastrup V, Hvass AM, Mackenhauer J, Fuursted K, Schønheyder HC, Kirkegaard H, et al. Site of infection and mortality in patients with severe sepsis or septic shock. A cohort study of patients admitted to a Danish general intensive care unit. *Infect Dis (Auckl)*. 2016;48(10):726–31.
46. Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: The FORECAST study. *Crit Care*. 2018;22(1):1–12.
47. Sánchez B, Ferrer R, Suarez D, Romay E, Piacentini E, Gomà G, et al. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: A two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva*. 2017;41(1):28–37.
48. Vestreinsdottir E, Karason S, Sigurdsson SE, Gottfredsson M, Sigurdsson GH. Severe sepsis and septic shock: A prospective population-based study in Icelandic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):722–31.
49. Rivera-Fernández R, Navarrete-Navarro P, Fernández-Mondejar E, Rodríguez-Elvira M, Guerrero-López F, Vázquez-Mata G. Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2317–24.

12. ŽIVOTOPIS

Filip Babić rođen je 1995. u Zadru. Pohađao je OŠ Bartula Kašića i gimnaziju Vladimira Nazora u Zadru. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisao je 2014 godine. Tijekom studija bio je demonstrator u Katedri za histologiju i embriologiju i Katedri za internu medicinu. Voditelj je Studentske teniske sekcije od 2016. godine i član je vijeća Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu od 2019. godine. Dobitnik je Dekanove nagrade za najboljeg studenta u akademskoj godini 2017./2018. Jedan je od organizatora projekta Sportom do zdravog djetinjstva, Teniskog turnira studenata medicine i brojnih drugih projekata u organizaciji Sportske udruge studenata medicine SportMEF. Hobiji su mu tenis i fitness, kao i atletika kojom se bavio kroz čitavo osnovno i srednjoškolsko obrazovanje.