

# Usporedba infekcija kod neurokirurških i abdominalnih pacijenata liječenih u Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom 2020. godine.

---

Pavić, Lota

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:159457>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Lota Pavić**

**USPOREDBA INFEKCIJA KOD**  
**NEUROKIRURŠKIH I ABDOMINALNIH**  
**PACIJENATA LIJEČENIH U ZAVODU**  
**ZA INTENZIVNU MEDICINU TIJEKOM**  
**2020. GODINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Lota Pavić**

**USPOREDBA INFEKCIJA KOD**  
**NEUROKIRURŠKIH I ABDOMINALNIH**  
**PACIJENATA LIJEČENIH U ZAVODU**  
**ZA INTENZIVNU MEDICINU TIJEKOM**  
**2020. GODINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor: prof. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.

Rad ima 30 stranica, 12 tablica i 1 sliku.

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
1. UVOD.....	1
1.1. Jedinica intenzivnog liječenja.....	1
1.1.1. Neurokirurški pacijenti.....	2
1.1.2. Abdominalni pacijenti.....	2
1.2. Bolničke infekcije.....	2
1.3. Infekcije u jedinici intenzivnog liječenja.....	3
1.3.1. Bolnička pneumonija.....	3
1.3.2. Infekcije mokraćnog sustava.....	4
1.3.3. Infekcija kirurške rane.....	4
1.3.4. Sepsa.....	4
1.3.5. Peritonitis.....	5
2. CILJEVI RADA.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. Ustroj studije.....	7
3.2. Ispitanici.....	7
3.3. Metode.....	7
3.4. Statističke metode.....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	17
6. ZAKLJUČAK.....	23
7. SAŽETAK.....	24
8. SUMMARY.....	25
9. LITERATURA.....	26
10. ŽIVOTOPIS.....	30

## POPIS KRATICA

<b>COVID-19</b>	koronavirusna bolest (prema engl. <i>Coronavirus Disease-2019</i> )
<b>ESBL</b>	beta-laktamaze proširenog spektra (prema engl. <i>extended-spectrum beta-lactamases</i> )
<b>JIL</b>	jedinica intenzivnog liječenja
<b>KBC</b>	klinički bolnički centar
<b>KNS</b>	koagulaza-negativni stafilokok
<b>KPR</b>	karbapenem-rezistentni
<b>MRKNS</b>	meticilin-rezistentni koagulaza-negativni stafilokok
<b>MRSA</b>	meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>VRE</b>	vankomicin-rezistentni enterokok

## 1. UVOD

### 1.1. Jedinica intenzivnog liječenja

Od uvođenja prije više od pola stoljeća, jedinice intenzivnog liječenja (JIL) postale su sastavni dio zdravstvenog sustava. JIL je visoko organizirani sustav za pružanje njege kritično oboljelim pacijentima koji mogu imati bolest jednog organa ili pak poremećaj homeostaze cijelog organizma. Dakle, odlike intenzivnog liječenja su: nadziranje funkcija organa i organizma te brzo i specifično liječenje kada je to potrebno. U JIL-u rade visoko obučeni liječnici i medicinske sestre koji su specijalizirani za liječenje teško bolesnih pacijenata. Uobičajena oprema JIL-a uključuje mehaničke ventilatore za pomoć u disanju kroz endotrahealnu cijev, tubus ili traheostomu, monitore za praćenje srčane, moždane i plućne aktivnosti, opremu za intubaciju, traheotomiju, bronhoskopiju, aparate za sukciju, priključke za kisik itd. (1).

Indikacije za prijem pacijenata su životno ugrožavajuća stanja, bez obzira na etiologiju. Pacijenti se mogu uputiti izravno s hitne službe, s odjela ako im se stanje brzo pogoršava, ili odmah nakon operacije ako je operacija vrlo invazivna i ako pacijent ima visok rizik od razvoja komplikacija. Poslijeoperacijski liječeni, neurokirurški i abdominalni, pacijenti predstavljaju najčešće kategorije prijema u jedinicu intenzivnog liječenja (2). Duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja kao i ishod liječenja ovise o težini bolesti, prisutnosti komorbiditeta, mehaničkoj ventilaciji, razvoju dodatnih komplikacija i infekcija. Neki od najčešćih komorbiditeta pacijenata su kardiološke bolesti (fibrilacija atriya, angina pektoris), vaskularne bolesti (hipertenzija, aneurizma arterije), respiratorne bolesti (respiratorna insuficijencija, pneumotoraks), neurološke bolesti (trauma mozga, epilepsija), gastrointestinalne bolesti (ileus, perforacija crijeva), endokrinološke bolesti (diabetes mellitus, hipotireoza), urološke bolesti (inkontinencija urina, hiperplazija prostate), bubrežne bolesti (kronična insuficijencija bubrega) itd.

Kritično oboljeli pacijent ima dramatično smanjene funkcionalne rezerve. Kod takvih bolesnika postoji velika mogućnost razvoja infekcija kao i komplikacija. Već male promjene u homeostazi organizma mogu dovesti do ozbiljnih oštećenja u funkciji cijelog organizma s nepopravljivim oštećenjem organa ili do smrti bolesnika (1).



### **1.1.1. Neurokirurški pacijenti**

Neurokirurški pacijenti čine veliki udio u ukupnom broju pacijenata primljenih u JIL. Neke od indikacija za njihov prijem su: postoperativni prijem, promijenjeno stanje svijesti koje zahtijeva kliničko ili multimodalno praćenje, potreba za mehaničkom ventilacijom radi zaštite dišnih puteva ili pojava postoperativnih medicinskih komplikacija. To su pacijenti kod kojih se najčešće radi o traumatskim ozljedama mozga, spontanim hematomima, ishemijskim moždanim udarima, subarahnoidalnim krvarenjima ili elektivnim operacijama (3).

### **1.1.2. Abdominalni pacijenti**

Poslijeoperacijski liječeni abdominalni pacijenti predstavljaju više od polovice populacije primljenih pacijenata u jedinice intenzivnog liječenja. Neke od najčešćih operacija su: neoplazme abdominalnog sustava kao što je rak želuca, jetre, gušterače i debelog crijeva, te hitna stanja, najčešće perforacije želučanog ulkusa, crijeva ili ileus. Unatoč niskoj smrtnosti kod pacijenata koji su podvrgnuti velikim operacijama u području trbuha, broj visoko rizičnih pacijenata raste i postao je zdravstveni problem. Nakon abdominalnih operacija postoji velik broj potencijalnih komplikacija kao što je duboka venska tromboza i embolija, zatajenje organa ali i razvoj infekcija. Primarni izvor infekcije se često nalazi na mjestu operacije te je potrebno svakodnevno raditi nadzorne brisove kirurške rane. Opasna komplikacija nakon velikih abdominalnih operacija je razvoj peritonitisa, najčešće nakon popuštanja crijevnih anastomoza, a u najgorem slučaju to može dovesti do razvoja sepse i smrtnog ishoda (4).

## **1.2. Bolničke infekcije**

Bolničkim infekcijama smatramo sve infekcije koje se pojavljuju nakon više od 48 sati boravka u bolnici ili dva tjedna nakon izlaska iz bolnice. Kod pacijenata koji imaju bolničku infekciju prilikom prijema u bolnicu infekcija nije prisutna niti je u stadiju inkubacije. Danas se za te infekcije sve češće koristi naziv infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (1). Mogu se pojaviti u različitim područjima pružanja zdravstvene zaštite, poput bolnica, ustanova za dugotrajnu njegu i ambulantnih ustanova. U sustavu zdravstvene zaštite te su infekcije povezane s invazivnim postupcima i uređajima kao što su npr. centralni venski kateteri, respiratori te operacije. Najugroženiji su pacijenti u jedinicama za intenzivno liječenje, te oni koji imaju teške opekline, oni koji su podvrgnuti transplantaciji organa kao i

novorođenčad (5, 6). Studije su pokazale da su, u usporedbi s drugim odjelima, u jedinicama intenzivnoga liječenja, bolničke infekcije prosječno 5 – 10 puta učestalije (7).

Bolnička infekcija je najčešći štetni događaj u zdravstvenoj zaštiti koji utječe na sigurnost pacijenta. Doprinosi značajnom produljenju bolničkog boravaka, dugotrajnoj invalidnosti, morbiditetu, smrtnosti i financijskom opterećenju pacijenata, obitelji i zdravstvenih sustava. Pojava organizama koji su otporni na lijekove stvara dodatan problem tijekom liječenja. Bolničke infekcije zabilježene su kod 3,2 % svih hospitaliziranih pacijenata u Sjedinjenim Državama, 6,5 % u Europskoj uniji, a svjetska je prevalencija vjerojatno mnogo veća (8, 9). Etiologija bolničkih infekcija temelji se na izvoru ili vrsti infekcije i odgovornom patogenu, koji može biti bakterijski, virusni ili gljivični. Prema porijeklu razlikujemo endogene i egzogene bolničke infekcije. Endogene infekcije su izazvane mikroflorom samog bolesnika, a egzogene infekcije su uzrokovane mikroorganizmima iz bolničke sredine: drugi bolesnici, zdravstveno osoblje, bolnički prostor, medicinski instrumenti i oprema (1).

Izvanbolničke (vlastite) infekcije su one koje su nastale unutar 48 sati boravka u bolnici, odnosno, kada je jasno da je u trenutku prijema pacijent već imao razvijenu infekciju ili je bio u stadiju inkubacije.

### **1.3. Infekcije u jedinici intenzivnog liječenja**

U jedinicama intenzivnog liječenja liječe se teško bolesni pacijenti te oni imaju visok rizik za razvoj bolničkih infekcija. Uzroci tome su mnogobrojni, a mogu se podijeliti na endogene i egzogene čimbenike. Endogeni, odnosno unutarnji čimbenici rizika povezani su s potrebom bolesnika za intenzivnim liječenjem, poput teške osnovne bolesti, višestrukih bolesti, pothranjenosti, starije životne dobi i imunosupresije. Egzogeni, odnosno vanjski čimbenici rizika vezani su uz dijagnostiku i liječenje takvih bolesnika. Tu ubrajamo: invazivna medicinska pomagala kao što su endotrahealne cijevi za mehaničku ventilaciju, intravaskularni kateteri i kateteri mokraćnog sustava. Visoka stopa infekcija u JIL-u često je rezultat korištenja antibiotika širokog spektra i u konačnici pojave mikroorganizama otpornih na antibiotike (10).

Najčešće bolničke infekcije općenito su pneumonije, infekcije mokraćnog sustava, infekcije kirurških rana, sepsa i peritonitis.

#### **1.3.1. Bolnička pneumonija**

Bolnička upala pluća definira se kao upala pluća koja se javlja 48 sati ili više nakon prijema u bolnicu i koja nije u stadiju inkubacije u vrijeme prijema. Upala pluća povezana s intubacijom

odnosno strojnom ventilacijom predstavlja značajnu podskupinu bolničkih pneumonija koje se javljaju u jedinicama intenzivnog liječenja, a definira se kao upala pluća koja se javlja više od 48 do 72 sata nakon intubacije dušnika i za koju se smatra da pogađa 10 % do 20 % bolesnika koji su mehanički ventilirani u vremenu duljem od 48 sati (11). Među uobičajenim uzročnicima bolničke upale pluća su aerobne gram-negativne (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp.) kao i gram-pozitivne bakterije (npr. *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA)) (12). Bolnička upala pluća najčešća je infekcija kod mehanički ventiliranih neurokirurških bolesnika (13).

### 1.3.2. Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava čine i do 40 % svih bolničkih infekcija. Pacijenti s urinarnim kateterima, pacijenti koji se podvrgavaju urološkim manipulacijama, dugotrajno kateterizirani stariji muški pacijenti i pacijenti s iscrpljujućim bolestima imaju visok rizik razvoja infekcija. Uzročnici su obično dio endogene crijevne flore pacijenata, ali ponekad mogu biti porijeklom iz bolničkog okruženja te oni imaju veću otpornost na antibiotike. Najčešći uropatogeni su: *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp. te *Pseudomonas aeruginosa*. Neke od mjera prevencije su: kateterizacija aseptičnom tehnikom i sterilnom opremom te uporaba zatvorenih sustava odvodnje (14).

### 1.3.3. Infekcija kirurške rane

Bolničke infekcije kirurške rane javljaju se kod 2 – 5 % bolesnika podvrgnutih operaciji. Najčešći uzročnik je *Staphylococcus aureus*. Kirurška rana se može kontaminirati raznim oblicima prijenosa, poput dodira kontaminiranog zdravstvenog radnika ili kirurškog instrumenta, mikroorganizmima u zraku ili onima koji su već na tijelu bolesnika, a zatim se šire u ranu. Infekcije rezultiraju duljom hospitalizacijom i rizikom od smrti (15).

### 1.3.4. Sepsa

Infekcije krvotoka česta su i po život opasna stanja u bolničkim uvjetima. Sepsa se javlja u približno 7 % svih pacijenata tijekom prvog mjeseca hospitalizacije u jedinici intenzivnog liječenja. Kritični bolesnici podvrgnuti su specifičnom spektru čimbenika rizika, uključujući visoku težinu bolesti, produljeni boravak, potrebu za mehaničkom ventilacijom, nedavnim

kirurškim zahvatom i liječenju imunosupresivnom terapijom. Međutim, najvažniji čimbenik rizika je korištenje intravaskularnih katetera. To se posebno odnosi na centralne venske katetere koji su najčešće povezani s razvojem sepse. Najčešći uzročnici su *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i MRSA. Tijekom posljednjih godina, antimikrobna rezistencija progresivno se povećavala u cijelom svijetu, što je rezultiralo nemogućnošću propisivanja djelotvornog antibiotika i visokim stopama smrtnosti (16).

### 1.3.5. Peritonitis

Upala u trbušnoj šupljini, peritonitis, dijeli se na primarni i sekundarni. Primarni peritonitis rezultat je translokacije bakterija iz crijeva u mezenterične limfne čvorove, hematogenog širenja, a često se viđa u pacijenata s ascitesom i cirozom jetre. Suprotno tome, sekundarni peritonitis rezultat je izravne kontaminacije peritoneuma nakon upale, perforacije ili gangrene trbušnih organa. Čest je klinički problem koji pogađa širok krug bolesnika. Najčešće se javlja postoperativno zbog popuštanja anastomoza, najčešće debelog crijeva. Sekundarni peritonitis često može voditi do razvoja sepse u bolesnika na odjelima intenzivnog liječenja. Ukupna smrtnost je 6 %, ali smrtnost raste na 35 % u bolesnika koji razviju ozbiljnu sepsu. Unatoč dramatičnom rastu dostupnosti i korištenju slikovnih i laboratorijskih testova, brza dijagnoza i rano liječenje peritonitisa i dalje predstavljaju izazov za liječnike (17, 18).

Kako se u općim kirurškim jedinicama intenzivnog liječenja bolesnici nakon programskih abdominalnih operacija poslijeoperacijski liječe u istim prostorima u kojima se liječe i neurokirurški pacijenti, moguće je da se dogodi prijenos infekcije među ovim dvjema kategorijama bolesnika. Mogućnost ovog prijenosa je veća ako je broj pacijenata u odnosu na broj kreveta veći. Nadalje, manjak osoblja u odnosu na broj pacijenata te učestale izmjene osoblja također povećavaju rizik prijenosa infekcije između pacijenata.

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati postoji li razlika u rezultatu mikrobiološkog nalaza kod neurokirurških i abdominalnih pacijenata liječenih poslijeoperacijski u Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom 2020. godine kod kojih je postojala sumnja na infekciju, te su im uzeti uzorci za mikrobiološku dijagnostiku.
2. Ispitati postoji li razlika u učestalosti bolničkih infekcija kod neurokirurških i abdominalnih pacijenata liječenih poslijeoperacijski u Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom 2020. godine kod kojih je postojala sumnja na infekciju, te su im uzeti uzorci za mikrobiološku dijagnostiku.
3. Usporediti ishode liječenja kod neurokirurških i abdominalnih pacijenata liječenih poslijeoperacijski u Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom 2020. godine kod kojih je postojala sumnja na infekciju, te su im uzeti uzorci za mikrobiološku dijagnostiku.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima (19).

#### 3.2. Ispitanici

U studiju je uključeno ukupno 140 poslijeoperacijski liječenih neurokirurških i abdominalnih pacijenata kojima je zbog sumnje na razvoj infekcije zatražen mikrobiološki nalaz u Zavodu za intenzivnu medicinu pri Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 31. prosinca 2020. godine.

#### 3.3. Metode

Demografski i klinički podaci prikupljeni su iz povijesti bolesti, terapijskih lista te mikrobioloških nalaza. Bilježili su se: dob, spol, profil bolesnika (neurokirurški, abdominalni), dani boravku u JIL-u, komorbiditeti (kardiološke, vaskularne, bubrežne, respiratorne bolesti, koagulopatije, trauma/politrauma, neurološke, urološke, gastrointestinalne, hepatobilijarne bolesti, sepsa, neoplazme, metaboličke, endokrine, psihijatrijske bolesti, infekcije mekih tkiva), operacije (kraniotomija, laparotomija, torakotomija), reoperacije, sati mehaničke ventilacije, vrsta mikrobiološkog uzorka, rezultat mikrobiološkog nalaza, vlastite infekcije, bolničke infekcije i ishod liječenja (premješten, umro).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom. Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Sve  $P$  vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

## 4. REZULTATI

Tijekom 2020. godine u JIL-u je liječeno ukupno 575 pacijenata. Prosječno vrijeme bolničkog liječenja za ukupnu populaciju pacijenata liječenih u JIL-u je 4,6 dana, s prosječnim trajanjem mehaničke ventilacije od 68,64 sati po pacijentu. Ukupna smrtnost u JIL-u tijekom 2020. godine bila je 17,9 % (103). U studiju učestalosti infekcija uključeno je ukupno 140 (38,4 %) od svih pacijenata liječenih u JIL-u te godine. Od ukupnog broja liječenih u JIL-u, abdominalnih pacijenata bilo je 229, a sumnja na razvoj infekcije postojala je kod njih 87 (38 %) te su im uzeti uzorci za mikrobiološku analizu. Od ukupno 136 neurokirurških pacijenta koji su primljeni u Zavod za intenzivnu medicinu kod njih 53 (39 %) su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu. Od ukupnog broja ispitanika u studiji, 89 (63,6 %) je muškaraca i 51 (36,4 %) žena. U skupini neurokirurških pacijenata značajno su češći bili muškarci, a među abdominalnim pacijentima bilo je više žena ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela abdominalnih i neurokirurških ispitanika prema spolu

Spol	Broj (%) ispitanika			P*
	Abdominalni	Neurokirurški	Ukupno	
<b>Muškarci</b>	49 (56,3)	40 (75,5)	89 (63,6)	<b>0,02</b>
<b>Žene</b>	38 (43,7)	13 (24,5)	51 (36,4)	
<b>Ukupno</b>	87 (100)	53 (100)	140 (100)	

\* $\chi^2$  test

Promatrani su komorbiditeti i ulazne dijagnoze kod svih ispitanika. Abdominalni bolesnici kojima su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu imaju prosječno 4,9, a neurokirurški 4,5 pratećih bolesti. Najučestalije su vaskularne bolesti, kod 90 (64,3 %) ispitanika, respiratorne bolesti kod 81 (57,9 %) ispitanika te kod 77 (55 %) ispitanika gastrointestinalne bolesti.

Neurokirurški bolesnici kojima su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu imaju značajno češće respiratorne bolesti ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ), politraumu ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), neurološke bolesti ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na abdominalne bolesnike, dok su kod abdominalnih bolesnika značajnije češće gastrointestinalne bolesti ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), hepatobilijarne bolesti ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ) i neoplazme ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Sepsa je također češća kod abdominalnih bolesnika ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela abdominalnih i neurokirurških ispitanika s obzirom na komorbiditete i ulazne dijagnoze

Komorbiditeti i ulazne dijagnoze	Broj (%) ispitanika		<i>P</i> *
	Abdominalni (n = 87)	Neurokirurški (n = 53)	
Kardiološke bolesti	32 (36,8)	19 (35,8)	0,91
Vaskularne bolesti	58 (66,7)	32 (60,4)	0,45
Respiratorne bolesti	44 (50,6)	37 (69,8)	<b>0,03</b>
Koagulopatije	14 (16,1)	7 (13,2)	0,64
Politrauma	7 (8)	18 (34)	<b>&lt; 0,001</b>
Neurološke bolesti	13 (14,9)	51 (96,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Bubrežne bolesti	25 (28,7)	9 (17)	0,12
Urološke bolesti	12 (13,8)	6 (11,3)	0,67
Gastrointestinalne bolesti	71 (81,6)	6 (11,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Hepatobilijarne bolesti	23 (26,4)	5 (9,4)	<b>0,01</b>
Sepsa	28 (32,2)	6 (11,3)	<b>0,01</b>
Neoplazme	36 (41,4)	6 (11,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Metaboličke bolesti	12 (13,8)	10 (18,9)	0,42
Endokrine bolesti	27 (31)	9 (17)	0,06
Psihijatrijske bolesti	17 (19,5)	13 (24,5)	0,49
Infekcije mekih tkiva	6 (6,9)	5 (9,4)	0,59

\* $\chi^2$  test

Abdominalni bolesnici značajno su stariji u odnosu na neurokirurške bolesnike (Mann-Whitney U test,  $P = 0,001$ ).

Broj bolesničkih dana je značajno veći kod neurokirurških ispitanika u usporedbi s abdominalnim (Mann-Whitney U test,  $P < 0,001$ ).

Kod neurokirurških bolesnika je značajno veći broj sati mehaničke ventilacije u odnosu na abdominalne bolesnike (Mann-Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 3).

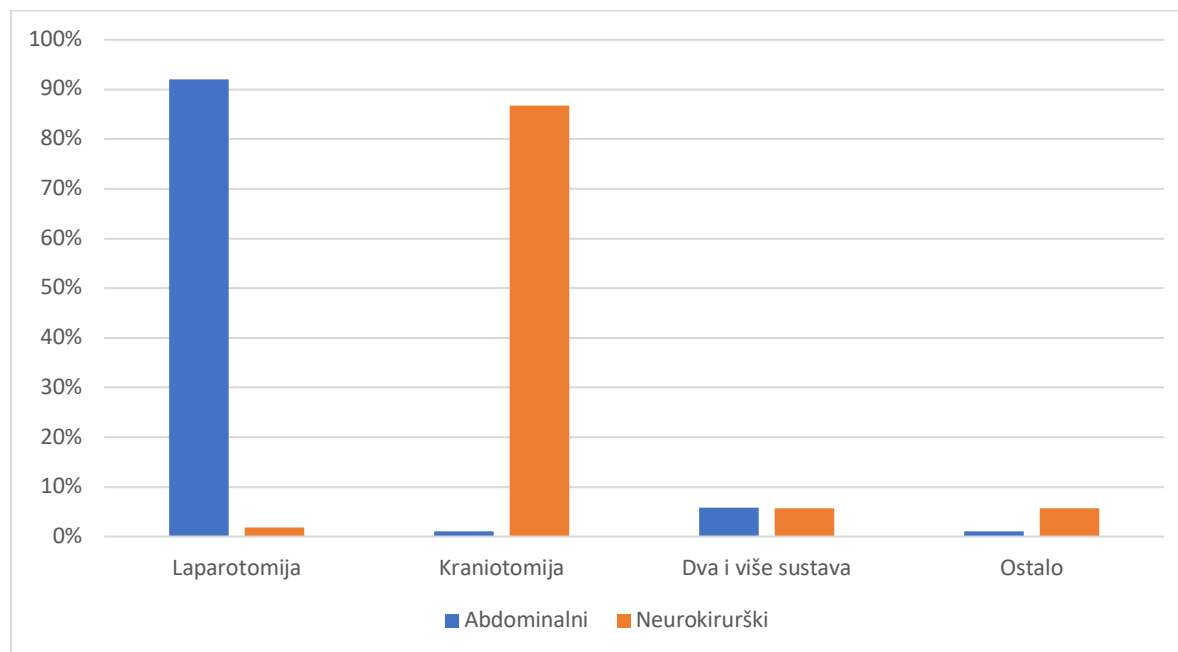


Tablica 3. Razlika u dobi, ukupnom broju bolesničkih dana i ukupnom broju sati mehaničke ventilacije kod abdominalnih i neurokirurških ispitanika liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Abdominalni (n = 87)	Neurokirurški (n = 53)			
Dob (godine)	70 (62 – 78)	63 (45 – 73)	- 9	- 14 do - 3	<b>0,001</b>
Dani boravka	4 (2 – 8)	10 (6 – 15)	5	3 do 8	<b>&lt; 0,001</b>
Sati mehaničke ventilacije	25 (10 – 94)	150 (95 – 184)	100	75 do 140	<b>&lt; 0,001</b>

\*Mann-Whitney U test

Većina pacijenata kojima su uzeti mikrobiološki uzorci tijekom boravka u JIL-u bili su podvrgnuti jednom ili više operacijskih zahvata. Kraniotomija je zahvat koji je bio učinjen kod 46 (86,8 %) neurokirurških, a laparotomija kod 80 (92 %) abdominalnih bolesnika. Kod manjeg broja pacijenata u obje skupine učinjene su operacije dvaju i više sustava (Slika 1).



Slika 1. Udio pojedinih operacija kod abdominalnih i neurokirurških ispitanika liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine

Reoperacija je učinjena kod ukupno 35 (25 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na to radi li se o abdominalnim ili neurokirurškim bolesnicima (Tablica 4).

Tablica 4. Učestalost reoperacija kod abdominalnih i neurokirurških ispitanika liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine kod kojih su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Abdominalni (n = 87)	Neurokirurški (n = 53)	Ukupno (n = 140)	
<b>Reoperacija</b>	25 (28,7)	10 (18,9)	35 (25)	0,19

\* $\chi^2$  test

Vlastitu infekciju imalo je 8 (5,7 %) bolesnika, a hospitalnu njih 79 (56,4 %), bez značajne razlike u odnosu na to radi li se o abdominalnim ili neurokirurškim bolesnicima (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela abdominalnih i neurokirurških ispitanika prema dijagnozi vlastite i hospitalne infekcije

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Abdominalni (n = 87)	Neurokirurški (n = 53)	Ukupno (n = 140)	
<b>Vlastita infekcija</b>	5 (5,7)	3 (5,6)	8 (5,7)	> 0,99†
<b>Hospitalna infekcija</b>	50 (57,5)	29 (54,7)	79 (56,4)	0,75

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzakti test

Od hospitalnih infekcija najučestalija je pneumonija, kod 47 (33,6 %) ispitanika, te sepsa kod njih 36 (25,7 %).

Pneumonija je značajno češća u skupni neurokirurških bolesnika ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ), a peritonitis kod abdominalnih bolesnika (Fisherov egzakti test,  $P = 0,001$ ).

Uroinfekcija se bilježi kod 10 (7,1 %) ispitanika, infekcija kirurške rane kod njih 18 (12,9 %), a sepsa kod 36 (25,7 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na to jesu li abdominalni ili neurokirurški bolesnici (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela abdominalnih i neurokirurških ispitanika prema vrsti hospitalne infekcije

Hospitalna infekcija	Broj (%) ispitanika			P*
	Abdominalni (n = 87)	Neurokirurški (n = 53)	Ukupno (n = 140)	
Pneumonija	21 (24,1)	26 (49,1)	47 (33,6)	<b>0,002</b>
Uroinfekcija	5 (5,7)	5 (9,4)	10 (7,1)	0,41
Infekcija kirurške rane	15 (17,2)	3 (5,7)	18 (12,9)	0,07†
Sepsa	26 (29,9)	10 (18,9)	36 (25,7)	0,15
Peritonitis	14 (16,1)	0	14 (10)	<b>0,001†</b>

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzakti test

Postoji statistički značajna pozitivna povezanost između dana boravka u JIL-u i sati mehaničke ventilacije kod abdominalnih pacijenata koji su razvili bolničku infekciju (Spearmanov koeficijent korelacije,  $\rho = 0,787$ ,  $P < 0,001$ ) te također kod neurokirurških pacijenata koji su tijekom svog boravka u JIL-u razvili bolničku infekciju ( $\rho = 0,817$ ,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost duljine boravka i duljine mehaničke ventilacije kod abdominalnih i neurokirurških pacijenata koji su tijekom svog boravka u JIL-u razvili bolničku infekciju

	$\rho$ (P vrijednost)*
	Dani boravka u JIL-u
<b>Abdominalni</b>	
Sati mehaničke ventilacije	0,787 (< <b>0,001</b> )
<b>Neurokirurški</b>	
Sati mehaničke ventilacije	0,817 (< <b>0,001</b> )

\*Spearmanov koeficijent korelacije

Kod abdominalnih pacijenata ukupno je uzeto 570 mikrobioloških uzoraka, a 629 kod neurokirurških. Abdominalnim pacijentima prosječno je uzeto 6,6 mikrobioloških uzoraka, a neurokirurškim 11,9 tijekom liječenja u Zavodu za intenzivnu medicinu. S obzirom na mjesto uzimanja mikrobiološkog uzorka, kod neurokirurških bolesnika su se češće radile analize likvora, dok su kod abdominalnih bolesnika intraoperacijski učestalo uzeti brisevi abdomena. Kod abdominalnih bolesnika značajno je češće uzet bris operativne rane ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ),

dok u učestalosti uzorkovanja ostalih uzoraka nema značajnih razlika prema skupinama (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela i vrsta mikrobioloških uzoraka uzetih kod abdominalnih i neurokirurških ispitanika liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine kod kojih je postojala sumnja na infekciju

Mikrobiološki uzorak	Broj (%) uzoraka			P*
	Abdominalni	Neurokirurški	Ukupno	
Gornji respiratorni trakt	8 (1,4)	17 (2,7)	25 (2)	0,07
Donji respiratorni trakt	113 (19,8)	154 (24,5)	267 (22,3)	0,05
Urinokultura	101 (17,7)	112 (17,8)	213 (17,8)	0,98
Hemokultura	114 (20)	113 (18)	227 (18,9)	0,36
Nadzorni bris pazuha	71 (12,5)	78 (12,4)	149 (12,4)	0,97
Nadzorni bris perineuma	72 (12,6)	82 (13)	154 (12,9)	0,84
Stolica na <i>Clostridium difficile</i>	6 (1,1)	6 (0,9)	12 (1)	0,86
Likvor	1 (0,2)	46 (7,3)	47 (3,9)	< 0,001†
Bris abdomena intraoperacijski	19 (3,3)	1 (0,2)	20 (1,7)	< 0,001†
Bris operativne rane	65 (11,4)	20 (3,2)	85 (7,1)	< 0,001
Ukupno	570 (100)	629 (100)	1199 (100)	

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzaktni test

Kod abdominalnih bolesnika značajno ranije su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu, učestalo već intraoperacijski ili neposredno nakon prijema u Zavod za intenzivnu medicinu (Mann-Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednost medijana i interkvartilnog raspona za broj dana koji je prošao od prijema do uzimanja uzorka kod abdominalnih i neurokirurških ispitanika liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine.

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Abdominalni (n = 570)	Neurokirurški (n = 629)			
<b>Broj dana od prijema do uzimanja uzorka</b>	2 (1 – 6)	6 (3 – 17)	3	2 do 8	< 0,001

\*Mann-Whitney U test

Ukupno je sterilno, odnosno prisutna je normalna flora kod 917 (75,5 %) rezultata svih analiziranih mikrobioloških testova. Od toga je sterilno 426 (73,7 %) rezultata kod abdominalnih pacijenata, a 491 (77,1 %) kod neurokirurških, bez statistički značajne razlike u odnosu na skupinu. Kod abdominalnih ispitanika 148 (25,6 %) rezultata svih analiziranih mikrobioloških testova su patološki, a kod neurokirurških taj broj iznosi 141 (22,1 %).

Broj izolata ovdje ne predstavlja broj pacijenata jer su neki uzročnici ponovljeno izolirani kod istog pacijenta.

Najučestalije izoliran je *Acinetobacter baumannii*, značajnije više kod abdominalnih pacijenata ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ); *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) značajnije više prisutan kod neurokirurških pacijenata kao i *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni stafilokok (KNS), meticilin-rezistentni koagulaza-negativni stafilokok (MRKNS) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ); *Candida albicans* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ) značajnije kod abdominalnih bolesnika, kao i *Enterococcus faecium* (Fisherov egzakti test,  $P = 0,003$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela izolacije bakterija kod abdominalnih i neurokirurških pacijenata kod koji su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu prema rezultatu mikrobiološkog nalaza

Rezultat	Broj (%) uzoraka			P*
	Abdominalni (n = 578)	Neurokirurški (n = 637)	Ukupno (n = 1215)	
Sterilno, normalna flora, negativno	426 (73,7)	491 (77,1)	917 (75,5)	0,18†
Kontaminacija	4 (0,7)	5 (0,8)	9 (0,8)	> 0,99
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (0,2)	0	1 (0,08)	0,48
<i>Corynebacterium spp</i>	0	1 (0,2)	1 (0,08)	> 0,99
<i>Candida albicans</i>	24 (4,2)	13 (2)	37 (3)	<b>0,03</b> †
<i>Candidae non albicans</i> ‡	5 (0,9)	3 (0,5)	8 (0,7)	0,5
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1 (0,2)	0	1 (0,08)	0,48
<i>Acinetobacter baumannii</i>	33 (5,7)	19 (3)	52 (4,3)	<b>0,02</b> †
<i>Escherichia coli</i>	21 (3,6)	16 (2,4)	37 (3)	0,25†
<i>Escherichia coli</i> ESBL	3 (0,5)	0	3 (0,2)	0,11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (0,4)	4 (0,6)	6 (0,5)	0,69
<i>Klebsiella</i> ESBL	6 (1)	5 (0,8)	11 (0,9)	0,2†
<i>Staphylococcus aureus</i> , KNS, MRKNS§	8 (1,3)	21 (3,2)	29 (2,3)	<b>0,03</b> †
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	0	1 (0,2)	1 (0,08)	> 0,99
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (0,9)	14 (2,2)	19 (1,6)	0,06†
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KPR	4 (0,7)	27 (4,2)	31 (2,6)	< <b>0,001</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (0,5)	4 (0,6)	7 (0,6)	> 0,99
<i>Enterobacter species</i>	1 (0,2)	2 (0,3)	3 (0,2)	> 0,99
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (0,2)	1 (0,08)	> 0,99
<i>Enterobacter cloacae</i> ESBL soj	4 (0,7)	0	4 (0,3)	0,05
<i>Morganella morganii</i>	3 (0,5)	2 (0,3)	5 (0,4)	0,67
<i>Morganella morganii</i> ESBL soj	2 (0,4)	0	2 (0,2)	0,23
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (0,9)	3 (0,5)	8 (0,7)	0,49
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (1,4)	0	8 (0,7)	<b>0,003</b>
VRE	1 (0,2)	0	1 (0,08)	0,48
<i>Enterococcus avium</i>	1 (0,2)	0	1 (0,08)	0,48
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0,2)	0	1 (0,08)	0,48
<i>Citrobacter frenudii</i> ESBL soj	2 (0,4)	0	2 (0,2)	0,23
<i>Salmonella</i>	1 (0,2)	0	1 (0,08)	0,48
<i>Serratia marcescens</i>	3 (0,5)	1 (0,2)	4 (0,3)	0,35
<i>Bacillus species</i>	0	1 (0,2)	1 (0,08)	> 0,99
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (0,3)	2 (0,2)	0,50
<i>Clostridium difficile</i> (stolica)	0	1 (0,2)	1 (0,08)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test; † $\chi^2$  test;

ESBL-beta-laktamaze proširenog spektra (prema engl. *extended-spectrum beta-lactamases*), KNS-koagulaza-negativni stafilokok, KPR-karbapenem-rezistentni, MRKNS-meticilin-rezistentni koagulaza-negativni stafilokok, VRE-vankomicin-rezistentni enterokok;

‡*Candida glabrata*, *Candida crusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida famata*;

§prikazani zajedno jer su učestalo dio kožne flore

Od 140 ispitanika kojima su uzeti uzorci za mikrobiološku analizu, premješteno je 94 (67,1 %) bolesnika, a umrlo ih je 46 (32,9 %), bez značajne razlike u odnosu na to jesu li abdominalni ili neurokirurški (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela abdominalnih i neurokirurških pacijenata kod kojih je postojala sumnja na infekciju, te su im uzeti uzorci za mikrobiološku analizu prema ishodu liječenja

Ishod liječenja	Broj (%) ispitanika			P*
	Abdominalni (n = 87)	Neurokirurški (n = 53)	Ukupno (n = 140)	
Premješten	54 (62,1)	40 (75,5)	94 (67,1)	0,10
Umrlo	33 (37,9)	13 (24,5)	46 (32,9)	

\* $\chi^2$  test

Kod abdominalnih bolesnika značajno je više umrlih koji su razvili bolničku infekciju ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ). Kod neurokirurških ispitanika nema značajne razlike u raspodjeli bolničkih infekcija kod umrlih i premještenih (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela abdominalnih i neurokirurških ispitanika prema ishodu liječenja ovisno o tome jesu li razvili bolničku infekciju ili ne tijekom liječenja u JIL-u

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bolnička infekcija	Bez bolničke infekcije	Ukupno	
<b>Abdominalni (n = 87)</b>				
Premješten	26 (29,9)	28 (32,2)	54 (62,1)	<b>0,02</b>
Umrlo	24 (27,6)	9 (10,3)	33 (37,9)	
<b>Neurokirurški (n = 53)</b>				
Premješten	21 (39,6)	19 (35,8)	40 (75,5)	0,57
Umrlo	8 (15,1)	5 (9,4)	13 (24,5)	

\* $\chi^2$  test

## 5. RASPRAVA

Ova presječna studija pokazala je da nema razlike u ukupnoj učestalosti infekcija među abdominalnim i neurokirurškim skupinama pacijenata. Istraživanje je također pokazalo da nema razlike u ishodu liječenja među skupinama, ali da je smrtnost značajno veća kod abdominalnih pacijenata koji su tijekom liječenja u Zavodu za intenzivnu medicinu razvili infekciju. Potvrđena je također statistički značajna razlika u učestalosti izolacije patogenih bakterija, pa je očekivano zabilježena veća učestalost kontaminacije operativne rane kod pacijenata koji su podvrgnuti laparotomiji.

Ova studija analizirala je 140 ispitanika liječenih poslijeoperacijski u jedinici intenzivnog liječenja u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 31. prosinca 2020. godine, a obuhvaća pacijente kod kojih je postojala sumnja na razvoj infekcije te su im stoga uzeti uzorci za mikrobiološku analizu. Od toga je 87 abdominalnih bolesnika, a 53 neurokirurška. Ispitivana populacija čini 24,3 % ukupne populacije liječene u JIL-u te godine. Obzirom da su u bolničkom sustavu tijekom 2020. godine nastupile promjene načina rada vezane za pandemiju koronavirusne bolesti (COVID-19, prema engl. *Coronavirus Disease-2019*), smanjen je protok programskih pacijenata, a povećan je udio hitnih pacijenata u ukupnom broju liječenih, pa je time očekivano veća i učestalost infekcija (20).

Analizom razlika u spolu među pacijentima u dvije uspoređene skupine zabilježen je značajno veći udio pacijenata muškoga spola u skupini neurokirurških ispitanika. To je suprotno rezultatima studije provedene u Koreji u kojoj je veći udio žena među poslijeoperacijski liječenim neurokirurškim pacijentima primljenima u JIL (21). Među abdominalnim pacijentima bilo je više žena.

Promatrani su komorbiditeti i ulazne dijagnoze kod svih ispitanika. Abdominalni bolesnici imaju prosječno 4,9 komorbiditeta, a neurokirurški 4,5 komorbiditeta. Među ispitanicima najučestalije su vaskularne, respiratorne te gastrointestinalne bolesti. Neurokirurški bolesnici imaju značajno češće respiratorne bolesti (69,8 %), politraumu (34 %) i neurološke bolesti (96,2 %) u odnosu na abdominalne bolesnike (50,6 %, 8 %, 14,9 %). Ovi rezultati se ne slažu s retrospektivnom studijom provedenoj u Koreji koja obuhvaća neurokirurške pacijente primljene u JIL. U toj studiji su neoplazme (54,6 %) i vaskularne bolesti (30,6 %) najčešći komorbiditeti (21). Kod abdominalnih su bolesnika značajno češće gastrointestinalne, hepatobilijarne bolesti i neoplazme u usporedbi s neurokirurškim ispitanicima. Sepsa je također češća kod abdominalnih bolesnika u usporedbi s neurokirurškim. To se slaže s istraživanjem koje je provedeno na području Europe u kojem se navodi da abdomen često zauzima prvo



mjesto među izvorima sepse. Mogući razlog tomu je što mikrobiološka dijagnoza tog područja nije jednostavna. Nekada nije jednostavno razlikovati istinske patogene od bezopasnih mikroorganizama jer postoji široki spektar gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija toga područja (22).

Abdominalni bolesnici su starije životne dobi, medijan dobi 70 godina (interkvartilnog raspona od 62 do 78 godina) u odnosu na neurokirurške bolesnike, medijan dobi 63 godina (interkvartilnog raspona od 45 do 73 godine). U prethodno spomenutom istraživanju u Koreji ispitivana populacija pacijenata je nešto mlađe životne dobi (aritmetička sredina dobi iznosi 48,8 godina) (21).

Broj bolesničkih dana je značajno veći kod neurokirurških bolesnika, medijana 10 dana (interkvartilnog raspona od 6 do 15 dana), u usporedbi s abdominalnim bolesnicima, medijana 4 dana (interkvartilnog raspona od 2 do 8 dana). Kod neurokirurških pacijenata je i značajno veći broj sati mehaničke ventilacije, medijana 150 sati (interkvartilnog raspona od 95 do 184 sata) u odnosu na abdominalne bolesnike, medijana 25 sati (interkvartilnog raspona od 10 do 94 sata). Podaci neurokirurških bolesnika iz studije provedene u Nepal u pokazuju nešto niže vrijednosti trajanja boravka u JIL-u (aritmetička sredina 5,6 dana) te također manje sati mehaničke ventilacije (aritmetička sredina 112,8 sati) (23).

Svi ispitanici bili su podvrgnuti nekom od kirurških zahvata. Reoperacija je učinjena kod 18,9 % neurokirurških i 28,7 % abdominalnih ispitanika, bez značajne razlike kojoj skupini ispitanik pripada. U studiji provedenoj u Njemačkoj dobivena je nešto veća učestalost reoperacija koje su učinjene abdominalnim pacijentima (35,9 %) (24). Razlog relativno velike učestalosti reoperacija kod abdominalnih bolesnika je primjena *Fast-track* protokola, prema kojima se najveći dio programski obrađenih pacijenata nakon operacije više ne šalje u jedinicu intenzivnog liječenja nego na kirurške odjele. Zbog tih protokola, postoperacijski u jedinicu intenzivnog liječenja dolaze komplicirani pacijenti s većim brojem pratećih bolesti, hitni pacijenti i pacijenti koji su razvili komplikacije liječenja, poput krvarenja zbog primjene tromboprolifakse (4).

Učestalost pojave bolničke infekcije je bez statistički značajne razlike među abdominalnim (57,5 %) i neurokirurškim (54,7 %) pacijentima. Od infekcija najučestalija je pneumonija (33,6 %) te sepsa (25,7 %). Razvoju bolničke infekcije pogoduje i to što je jedinica intenzivnog liječenja KBC-a Osijek mješovitog tipa. Rezultati studije provedene u Brazilu 2016. godine pokazuju približno jednake podatke, 51,2 % bolesnika razvilo je bolničku infekciju. Najčešće infekcije bile su upala pluća (53 %) i infekcija krvotoka, odnosno sepsa (27,6 %). Dobiveni

rezultati su nešto viši u odnosu na većinu europskih zemalja (25). Pneumonija je značajno češća u skupni neurokirurških (49,1 %), u usporedbi s abdominalnim bolesnicima (24,1 %). Shrestha i sur. proveli su studiju u Nepalju te dobili nešto niže rezultate, 33 % poslijeoperacijski liječenih neurokirurških pacijenata u jedinici intenzivnog liječenja razvilo je pneumoniju. Nižem postotku govori u prilog podatak kako dijagnoza same bolničke pneumonije nije jednostavna te su ti pacijenti ispunili kliničke i mikrobiološke kriterije, dok su tijekom ovog istraživanja korišteni samo mikrobiološki kriteriji. Dugotrajna mehanička ventilacija važan je faktor rizika za razvoj pneumonije (26).

Očekivano, peritonitis je česta komplikacija kod abdominalnih pacijenata (16,1 %). Velika studija, provedena u 68 europskih bolnica, govori o važnosti postoperativnih intraabdominalnih infekcija. U studiji Kassahuna i suradnika, provedenoj od 2012. do 2018. godine, 21 % bolesnika nakon operacije abdomena razvilo je peritonitis. Kao najčešći uzrok navodi se popuštanje anastomoza. Od toga je 40 % nastalo zbog popuštanja anastomoza debelog crijeva, 32 % gastroduodenalnog dijela, 15 % žuči, 11 % gušterače i 2 % mokraćnog sustava (17).

Uočena je statistički značajna povezanost između duljine boravka u JIL-u i sati mehaničke ventilacije kod abdominalnih i neurokirurških pacijenata koji su tijekom svog boravka u JIL-u razvili bolničku infekciju. Tome u prilog govore mnoge studije koje ukazuju da će se razvojem infekcije tijekom liječenja pacijenata u JIL-u produžiti njihov boravak, trajanje mehaničke ventilacije kao i da će to ugroziti njihov konačan ishod liječenja i omogućiti razvoj dodatnih komplikacija (25, 26).

Sa svrhom potvrde sijela infekcije pojedinom pacijentu potrebno je analizirati nekoliko mikrobioloških uzoraka, ponekad ponovljeno. U ovom istraživanju ukupno je uzeto 1199 mikrobioloških uzoraka, odnosno 570 uzoraka abdominalnih pacijenata, a 629 neurokirurških. Kod abdominalnih bolesnika medijan dana kada su uzeti uzorci je 2 dana dok je kod neurokirurških bolesnika značajno veći broj dana od prijema do uzimanja uzorka, medijan 6 dana. Abdominalnom ispitaniku sa sumnjom na infekciju prosječno je uzeto 6,6 mikrobioloških uzoraka tijekom liječenja u Zavodu za intenzivnu medicinu, a neurokirurškom 11,9. Jedan od uzroka većeg broja mikrobioloških analiza kod neurokirurških ispitanika jest njihov značajno duži boravak u JIL-u. Kod abdominalnih bolesnika značajno je češće uzet bris operativne rane u odnosu na neurokirurške bolesnike. Taj podatak ne čudi s obzirom da su infekcije kirurške rane mnogo češće prilikom abdominalne kirurgije nego kod drugih vrsta operacija, to je pokazalo nekoliko studija koje ukazuju na incidenciju od 15 – 25 %, ovisno o stupnju onečišćenja rane (27).

Rezultati mikrobioloških uzoraka mogu biti sterilni, odnosno može biti prisutna normalna flora, mogu biti kontaminirani ili patološki. Kod abdominalnih ispitanika 25,6 % rezultata je patološko, a kod neurokirurških 22,1 %. Među ukupnim rezultatima, najčešće izolirani mikroorganizmi su *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* i *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme. To se podudara s podacima dobivenim u studiji koja je provedena kod poslijeoperacijski liječenih bolesnika u JIL-u, u Indiji, gdje su također najčešće izolirane bakterije *Escherichia coli* i *Acinetobacter baumannii* (28). *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme su ujedno i najveći terapijski problem.

*Acinetobacter baumannii* važan je oportunistički patogen koji uzrokuje razne infekcije poput upale pluća, meningitisa, bakterijemije, infekcija rana i mekih tkiva, peritonitisa i infekcija mokraćnog sustava. Infekcije su češće u bolesnika koji su podvrgnuti velikim abdominalnim kirurškim zahvatima. *Acinetobacter baumannii* lako može ući u tijelo putem otvorenih rana, intravaskularnih katetera i mehaničkih ventilatora. Sposobnost preživljavanja u raznim bolničkim okruženjima te brzo i nekontrolirano širenje učinila ga je glavnim uzročnikom bolničkih infekcija širom svijeta. Jedan od važnih čimbenika koji pridonosi kroničnim i perzistentnim infekcijama su i razni mehanizmi rezistencije (29). U ovom istraživanju *Acinetobacter baumannii* značajno je više izoliran kod abdominalnih pacijenata, nego kod neurokirurških. Tome u prilog govore mnoga istraživanja, u jednome od njih potvrđeno je kako je u bolesnika s abdominalnom infekcijom u JIL-u glavni uzročnik upravo *Acinetobacter baumannii* (30).

Neurokirurškim pacijentima značajno više je izoliran *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme u odnosu na abdominalne bolesnike. *Pseudomonas aeruginosa* jedan je od najčešćih i najtežih uzročnika akutne bolničke infekcije, uglavnom pogađajući imunokompromitirane pacijente ili one koji su primljeni na odjel intenzivnog liječenja, a neurokirurški pacijenti su posebno ranjiva skupina. Ozbiljna priroda njihovih bolesti i često pridružene traume produljuju njihov boravak u JIL-u. To dovodi do duže intubacije i mehaničke ventilacije te veće primjene antibiotika što pogoduje razvoju bolničke infekcije i rezistencije bakterija. Stopa izolacije *Pseudomonas aeruginosa* otpornog na karbapeneme raste. Brojne studije su potvrdile da je nakon ograničenja karbapenema došlo do statistički značajnog smanjenja udjela izoliranih bakterija otpornih na karbapenem (31).

U istraživanju koje je gore navedeno, a provedeno je u Kini, dobiveno je kako su ostali najčešći uzročnici infekcija kod abdominalnih bolesnika *Candida albicans* i *Enterococcus*

*faecium* (30). To se poklapa s rezultatima ovog istraživanja. *Candida albicans* značajno je više izolirana kod abdominalnih, nego kod neurokirurških pacijenata, što je najvjerojatnije posljedica veće uporabe antibiotika. Infekcije kandidom javljaju se pet do deset puta češće u JIL-u nego u ostalim bolničkim odjelima (32). U Europi je *Candida albicans* šesti do deseti najčešće identificirani patogen i odgovorna je za 2 – 3 % infekcija krvotoka (33). Neki od razloga mogu biti što je sve više pacijenata s oslabljenim imunitetom, a drugo, produženi boravak i uporaba antibiotika širokog spektra u bolnicama olakšava razvoj mikoza (32).

Također *Enterococcus faecium* znatno je češće izoliran kod abdominalnih, nego kod neurokirurških pacijenata, što je i očekivano. Enterokoki su dio normalne mikrobne flore čovjeka i dugo su ignorirani kao uzročnici infekcija. Mogu djelovati kao oportunistički patogeni, posebno u starijih bolesnika s ozbiljnim komorbiditetima i imunokompromitiranih pacijenata koji su bili dulje hospitalizirani, kod onih kojima je narušena struktura gastrointestinalnog trakta, ako su liječeni invazivnim postupcima ili primali antimikrobnu terapiju širokog spektra, što je sve uobičajeno u JIL-u. *Enterococcus faecium* široko je otporan na  $\beta$ -laktame, kinolone, aminoglikozide i druge antibiotike (34). Često su vlastiti rezistentni sojevi nastali zbog unosa antibiotika putem hrane. Kod pacijenata s pratećim bolestima, koji su zbog drugih infekcija poput infekcija urinarnog ili dišnog sustava često koristili antibiotike, isti pogoduju razvoju rezistencije (35).

*Staphylococcus aureus* prisutan je u nosu u oko 30 % zdravih ljudi, a na koži oko 20 %. Širi se neposrednim kontaktom sa zaraženom osobom, korištenjem kontaminiranog predmeta ili udisanjem zaraženih kapljica raspršenih kihanjem ili kašljanjem. Infekcije variraju od blagih do opasnih po život. Najčešće infekcije u JIL-u uzrokovane ovom bakterijom su infekcije kirurške rane, a ukoliko dođe do bakterijemije mogu zahvatiti i ostale organe (36). U ovom istraživanju stafilokoki su značajno češće izolirani kod neurokirurških pacijenata. Stoga, veliki izazov u liječenju neurokirurških pacijenata predstavlja i meticilin-rezistentan *Saphylococcus aures*.

Jedinica intenzivnog liječenja ima najveću smrtnost od svih odjela u bolnici. Budući da se radi o populaciji pacijenata koji su teško bolesni i podvrgnuti su invazivnim dijagnostičkim postupcima, ti su pacijenti izuzetno osjetljivi na nepovoljne ishode. Ukupna smrtnost abdominalnih i neurokirurških pacijenata liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine kod kojih je postojala sumnja na infekciju iznosi 32,9 %. Smrtnost svih neurokirurških pacijenta (17,6 %) i svih abdominalnih (17 %) koji su liječeni u JIL-u tijekom te godine je slična, dok je u ovoj studiji smrtnost veća kod abdominalnih ispitanika (37,9 %) u odnosu na neurokirurške

(24,5 %), ali bez značajne razlike. Istraživanje provedeno u odabranim poljskim bolnicama pokazalo je kako se tamo smrtnost kreće oko 41 % na odjelima intenzivnog liječenja što je više u usporedbi s drugim europskim zemljama (od 6,7 % do 17,8 %) (37). Rezultati ove studije su nešto viši od onih iz drugih europskih zemalja.

Kod abdominalnih ispitanika značajno je više umrlih koji su imali dijagnozu bolničke infekcije (27,6 %), nego onih bez nje (10,3 %). Kod neurokirurških ispitanika nema značajne razlike u raspodjeli bolničkih infekcija kod umrlih i premještenih. U već spominjanoj studiji, koja je provedena u Indiji, kod poslijeoperacijski liječenih pacijenata u JIL-u, rezultati pokazuju da je smrtnost u bolesnika s bolničkim infekcijama iznosila je 25,1 %, dok je u bolesnika bez bolničkih infekcija bila 10,6 %, što znači da o razvoju bolničke infekcije značajno ovisi ishod bolesnika (27).

Nedostatak studije je njezin retrospektivni karakter. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti te su moguće greške prilikom unosa. Jedan dio mikrobioloških nalaza nije bio dostupan u bolničkom informacijskom sustavu ili se rezultati iz dva izvora ne podudaraju. Također, ponekad je i samim liječnicima otežana dijagnoza bolničke infekcije jer se ona može razviti i uz uredan mikrobiološki nalaz, a njoj u prilog tada govore visoki upalni parametri koji se u ovom istraživanju nisu prikupljali. Postoji mogućnost da određene dijagnoze nisu upisane u baze podataka. Ishod liječenja bio je ograničen samo na jedinicu intenzivnog liječenja ne uzimajući u obzir ishod ukupnog bolničkog liječenja. Nedostaci ove studije bi se mogli poboljšati ako se provede prospektivna studija u kojoj bi se bilježio veći broj podataka koji su povezani s infekcijama kao što su upalni paramteri, primjena antibiotika, odgovor na liječenje te ishod ukupnog bolničkog liječenja.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Neurokirurški bolesnici imaju značajno češće respiratorne bolesti, politraumu i neurološke bolesti, dok su kod abdominalnih bolesnika značajnije češće gastrointestinalne bolesti, hepatobilijarne bolesti, neoplazme i sepsa.
2. Broj bolesničkih dana i sati mehaničke ventilacije značajno su veći kod neurokirurških bolesnika u odnosu na abdominalne.
3. Nije uočena značajna razlika u ukupnoj pojavi bolničkih infekcija između abdominalnih i neurokirurških pacijenata.
4. Pneumonija je značajno češća kod neurokirurških pacijenata.
5. Najučestalije izoliran je *Acinetobacter baumannii*, značajnije više kod abdominalnih pacijenata, kao i *Candida albicans* te *Enterococcus faecium*. *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme značajnije je češće izoliran kod neurokirurških pacijenata, kao i stafilokoki.
6. Nema značajne razlike u ishodu liječenja kod abdominalnih i neurokirurških bolesnika kod kojih je postavljena sumnja na infekciju.
7. Kod abdominalnih ispitanika značajno je više umrlih među pacijentima koji su razvili bolničku infekciju.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati postoji li razlika u rezultatu mikrobiološkog nalaza, razvoju bolničke infekcije te ishodu liječenja kod neurokirurških i abdominalnih pacijenata liječenih poslijeoperacijski na Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom 2020. godine.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Ispitanici i metode:** Analizirane su povijesti bolesti, terapijske liste te mikrobiološki nalazi 140 neurokirurških i abdominalnih pacijenata liječenih u JIL-u tijekom 2020. godine kod kojih je postojala sumnja na razvoj infekcije. Uspoređivani su dob, spol, duljina boravka u JIL-u, komorbiditeti, reoperacije, sati mehaničke ventilacije, vrsta i rezultat mikrobiološkog uzorka, dijagnoza bolničke infekcije te ishod liječenja.

**Rezultati:** Utvrđeno je da su dani boravka u JIL-u i sati mehaničke ventilacije značajno dulji kod neurokirurških pacijenata ( $P < 0,001$ ). Nije uočena značajna razlika u pojavnosti svih bolničkih infekcija među skupinama. *Acinetobacter baumannii* značajno je više izoliran kod abdominalnih pacijenata ( $P = 0,02$ ), a *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na karbapeneme ( $P < 0,001$ ) kod neurokirurških pacijenata. Nije uočena značajna razlika u broju umrlih između skupina, ali kod abdominalnih pacijenata značajno je više umrlih koji su razvili bolničku infekciju ( $P = 0,02$ ).

**Zaključak:** Iako se postotak izoliranih patogenih bakterija ne razlikuje, udio prevladavajućih multirezistentnih bakterija je različit kod neurokirurških i abdominalnih pacijenata. Trajanje boravka i sati mehaničke ventilacije dulji su kod neurokirurških bolesnika. Nema značajne razlike u broju bolničkih infekcija među skupinama, kao niti u ishodu liječenja, ali je uočena veća smrtnost kod abdominalnih pacijenata s dijagnozom bolničke infekcije.

**Ključne riječi:** *Acinetobacter baumannii*; bolnička infekcija; jedinica intenzivnog liječenja; *Pseudomonas aeruginosa*; rezistencija; smrtnost

## 8. SUMMARY

### **Comparison of infections in the neurosurgical and abdominal patients treated at the Department of Intensive Care Medicine during 2020 year**

**Objectives:** To examine whether there is a difference in the result of microbiological findings, the development of nosocomial infection and the outcome of treatment in neurosurgical and abdominal patients treated postoperatively at the Department of Intensive Care Medicine during 2020.

**Study design:** cross-sectional study

**Subjects and methods:** Disease histories, therapeutic lists, and microbiological findings of 140 neurosurgical and abdominal patients treated in the ICU during 2020 who were suspected of developing infection were analyzed. Age, sex, length of stay in the ICU, comorbidities, reoperations, hours of mechanical ventilation, type and result of microbiological sample, diagnosis of nosocomial infection and treatment outcome were compared.

**Results:** It was found that the days of stay in the ICU and the hours of mechanical ventilation were significantly longer in neurosurgical patients ( $P < 0.001$ ). No significant difference in the incidence of all nosocomial infections between the groups was observed. *Acinetobacter baumannii* was significantly more isolated in abdominal patients ( $P = 0.02$ ), and *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbapenems ( $P < 0.001$ ) in neurosurgical patients. No significant difference in the number of deaths was observed between the groups, but in abdominal patients there were significantly more deaths who developed nosocomial infection ( $P = 0.02$ ).

**Conclusion:** Although the ratio of isolated pathogenic bacteria does not differ, the proportion of predominant multidrug-resistant bacteria is different between neurosurgical and abdominal patients. The duration of stay and hours of mechanical ventilation are longer in neurosurgical patients. There was no significant difference in the development of nosocomial infection between the groups, nor in the outcome of treatment, but higher mortality was observed in abdominal patients diagnosed with nosocomial infection.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*; nosocomial infection; intensive care unit; *Pseudomonas aeruginosa*; resistance; mortality



**9. LITERATURA**

1. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
2. Jukić M, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. Klinička anesteziologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
3. Santafé CM, Arikian AF, Sánchez CA, Ferrer Roca R. Optimization of the neurosurgical patient in Intensive Care. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019;43(8):489-496.
4. Moreno AM, Alvarez A, Conde S, Pérez FM, García MÁ. The intensive care unit in the postoperative period of major abdominal surgery. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019;43(9):569-577.
5. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, i sur. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:6.
6. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2017;7(5):405-412.
7. Bartolek Hamp D, Cavrić G, Prkačin I, Houra K, Perović D, Ljubičić T, i sur.. Infekcija i sepsa kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika. *Acta med Cro*. 2015;69:203-9.
8. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, i sur. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(46).
9. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, Wilson LE, i sur. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1732-1744.
10. Ozer B, Tatman-Otkun M, Memis D. Nosocomial infections and risk factors in intensive care unit of a university hospital in Turkey. *Cent Eur J Med*. 2010;5:203-208.
11. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, i sur. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):575-82.
12. Puretić H, Žuljević E, Jakopović M. Bolničke pneumonije. *Medicus*. 2016;25(1 Pneumonije):47-55.

13. Sachdeva D, Singh D, Loomba P, Kaur A, Tandon M, Bishnoi I. Assessment of surgical risk factors in the development of ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients: Alarming observations. *Neurol India*. 2017;65(4):779-784.
14. Chenoweth C, Saint S. Preventing catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29(1):19-32.
15. Anderson DJ. Surgical site infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25(1):135-53.
16. Bassetti M, Righi E, Canelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*. 2016;7(3):267-79.
17. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018; 361:1407.
18. Ordoñez CA, Puyana JC. Management of peritonitis in the critically ill patient. *Surg Clin North Am*. 2006;86(6):1323-49.
19. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
20. Cui J, Li Z, An Q, Xiao G. Impact of the COVID-19 Pandemic on Elective Surgery for Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021;1:3.
21. Hyunjun Cho, Yun Im Lee, Jeong - Am Ryu. Consultation Patterns of Neurosurgical Patients Admitted to Intensive Care Units Vary with Neurointensivist Co-management. *J Neurointensive Care*. 2020;3(2):42-47.
22. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, De Lange D i sur. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med*. 2019;45(12):1703-1717.
23. Acharya SP, Bhattarai B, Bhattarai A, Pradhan S, Sharma MR. Profile of Neurosurgical Patients in a Tertiary Level Intensive Care Unit in Nepal. *J Nepal Health Res Council*. 2018;16(3):336-339.
24. Kassahun WT, Mehdorn M, Wagner TC. The effects of reoperation on surgical outcomes following surgery for major abdominal emergencies. A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2019;72:235-240.
25. Braga IA, Campos PA, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. Multi-hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect*. 2018;99(3):318-324.

26. Shrestha D, Rajbhandari B, Pradhanang A, Sedain G, Shilpakar S, Pradhan S. Ventilator-Associated Pneumonia in Neurosurgical Patients: A Tertiary Care Center Study. *Journal of Institute of Medicine Nepal*. 2019;41(2):40-44.
27. Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A i sur. Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg*. 2019;62(2):111-117.
28. Baviskar AS, Khatib KI, Rajpal D, Dongare HC. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2019;9(1):16-20.
29. Zeighami H, Valadkhani F, Shapouri R, Samadi E, Haghi F. Virulence characteristics of multidrug resistant biofilm forming *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):629.
30. Pan Y, Hu J, Lai J. Clinical characteristics and epidemiological analysis of pathogenic bacteria of severe abdominal infection in surgical intensive care unit. *Zhonghua wei Zhong Bing ji jiu yi xue*. 2020;32(7):792-796.
31. Abdallah M, Badawi M, Amirah MF, Rasheed A, Mady AF, Alodat M i sur. Impact of carbapenem restriction on the antimicrobial susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72:3187-3190.
32. Hankovszky P, Társy D, Öveges N, Molnár Z. Invasive *Candida* Infections in the ICU: Diagnosis and Therapy. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2015;1(4):129-139.
33. Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench to bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12:204.
34. Luo X, Li L, Xuan J, Zeng Z, Zhao H, Cai S i sur. Risk Factors for Enterococcal Intra-Abdominal Infections and Outcomes in Intensive Care Unit Patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;567-575.
35. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(10):1221-36.
36. Pal S, Sayana A, Joshi A, Juyal D. *Staphylococcus aureus*: A predominant cause of surgical site infections in a rural healthcare setup of Uttarakhand. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(11):3600-3606.

37. Weigl W, Adamski J, Goryński P, Kański A, Hultström M. ICU mortality and variables associated with ICU survival in Poland. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35(12):949-954.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci:

Lota Pavić

Datum i mjesto rođenja: 1. 12. 1994., Našice, RH

Adresa stanovanja: Ulica 21. rujna 25, 31500 Našice, Republika Hrvatska

Kontakt: [lpavic@mefos.hr](mailto:lpavic@mefos.hr), 0917334332

### Obrazovanje:

Od 2009. do 2013. Prirodoslovno-matematička gimnazija Našice

Od 2014. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku