

# Patogene bakterije izolirane u Zavodu za intenzivnu medicinu tijekom razdoblja prije i nakon početka COVID-19 pandemije

---

Jeđud, Leon

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:754783>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



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**

**Leon Jeđud**

**PATOGENE BAKTERIJE IZOLIRANE U  
ZAVODU ZA INTENZIVNU MEDICINU  
TIJEKOM RAZDOBLJA PRIJE I NAKON  
POČETKA COVID-19 PANDEMIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**



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

**Leon Jeđud**

**PATOGENE BAKTERIJE IZOLIRANE U  
ZAVODU ZA INTENZIVNU MEDICINU  
TIJEKOM RAZDOBLJA PRIJE I NAKON  
POČETKA COVID-19 PANDEMIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u: Klinika za anesteziologiju, Zavod za intenzivnu medicinu KBC Osijek

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

Rad ima 43 lista, 19 tablica i 2 slike.

## *Predgovor*

*Ovim se putem želim zahvaliti mentorici prof. dr. sc. Slavici Kvolik na pomoći, strpljenju, i znanju kojeg mi je prenijela pri izradi ovog rada.*

*Hvala mojoj obitelji što su mi uvijek bili najbolja potpora koju sam ikada mogao tražiti.*

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. Uvod.....  | 1  |
| 1.1. Infekcije na jedinicama intenzivnog liječenja i njihov značaj .....          | 1  |
| 1.2. Antimikrobna rezistencija .....  | 2  |
| 1.3. Utjecaj COVID-19 pandemije.....  | 4  |
| 1.4. Evidencija mikrobioloških nalaza u JIL-u, KBC Osijek.....                    | 5  |
| 2. CILJEVI .....  | 6  |
| 3. BOLESNICI I METODE .....   | 7  |
| 3.1. Ustroj studije .....   | 7  |
| 3.2. Bolesnici.....   | 7  |
| 3.3. Metode.....  | 7  |
| 3.4. Statističke metode .....   | 8  |
| 4. REZULTATI.....   | 10 |
| 4.1. Prvi set uzoraka .....   | 15 |
| 4.2. Drugi set uzoraka .....  | 17 |
| 4.3. Treći set uzoraka .....  | 19 |
| 4.4. Usporedba rezultata iz setova unutar istog razdoblja.....                    | 21 |
| 4.5. Usporedba rezultata iz setova po razdobljima.....                            | 23 |
| 4.6. Usporedba s podacima iz registra.....  | 24 |
| 5. RASPRAVA.....  | 25 |
| 5.1. Prikupljanje i analiziranje medicinskih podataka.....                        | 25 |
| 5.2. Promjene aktivnosti zdravstvenog sustava uzrokovane pandemijom COVID-19      | 26 |
| 5.3. Usporedba podataka s drugim studijama .....                                  | 29 |
| 5.4. Promjene učestalosti mjesta izolacije uzročnika po duljini boravka.....      | 32 |
| 5.5. Promjene učestalosti izoliranja pojedinih uzročnika po duljini boravka ..... | 33 |
| 5.6. Ograničenja studije.....   | 34 |
| 6. ZAKLJUČAK .....  | 35 |
| 7. SAŽETAK .....  | 36 |
| 8. SUMMARY .....  | 37 |
| 9. LITERATURA .....   | 39 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....   | 42 |

## POPIS KRATICA

AMR = antimikrobna rezistencija (prema engl. *antimicrobial resistance*)

BIS = Bolnički informacijski sustav

COHP = centar objedinjenog hitnog prijema

COVID-19 = koronavirusna bolest 19 (prema engl. *coronavirus disease 19*)

IQR = interkvartilni raspon (prema engl. *interquartile range*)

JIL = jedinica intenzivnog liječenja

KBC = klinički bolnički centar

KNS = koagulaza negativni stafilokoki

MALDI-ToF = laserska desorpcija/ ionizacija uz pomoć matrice – vrijeme leta (prema engl. *matrix-assisted laser desorption/ ionisation - time of flight*)

MRSA = meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

MsA = *Microsoft Access*

OB = opća bolnica

OŽB = opća županijska bolnica

RH = Republika Hrvatska

SARS-CoV-2 = koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (prema engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SQL = strukturni upitni jezik (prema engl. *Structured Query Language*)

SZO = Svjetska zdravstvena organizacija

VRE = vankomicin rezistentni enterokoki



## 1. UVOD

### 1.1. Infekcije na jedinicama intenzivnog liječenja i njihov značaj

Infekcija je česti problem za pacijente u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) i povezana je sa značajnim morbiditetom, smrtnošću i troškovima. Od velike je važnosti razlikovati domicilne infekcije (stečene van bolnice) od nozokomijalnih (stečenih u bolnici). Smatra se da je infekcija nozokomijalna ukoliko je prošlo više od dva dana od primitka pacijenta do uzimanja pozitivnog mikrobiološkog uzorka. Nozokomijalne infekcije, u odnosu na domicilne, karakterizirane su drukčijim mikroorganizmima, većom rezistencijom na antibiotsku terapiju, većim mortalitetom, duljom hospitalizacijom i većim troškovima liječenja (1).

U odnosu na druge odjele, bolesnici JIL-a su pod većim rizikom za stjecanje infekcije povezane s uporabom respiratora, te urinarnih i venskih katetera. U međunarodnim studijama, najčešća mjesta infekcije su pluća (64 %), abdomen (20 %), krvotok (15 %) te bubrežni i genitourinarni sustav (14 %) (2). Važno je imati na umu da se učestalosti izolacije pojedinih bolničkih mikroorganizama i učestalosti različitih mjesta infekcije uvelike razlikuju u promatranim državama. Varijacije u prevalenciji infekcije povezane su s čimbenicima specifičnim za pacijenta i čimbenicima specifičnim za bolesti te s različitim procedurama skrbi u JIL. Takvi čimbenici mogu uključivati: različite kriterije za prijem u JIL, manju dostupnost resursa za određivanje ili isključivanje dijagnoze infekcije, nizak omjer medicinskih tehničara i pacijenata, razlike u mjerama kontrole infekcije i politikama korištenja antimikrobnih lijekova (1). Infekcija i sepsa vodeći su uzrok smrti u nekardiološkom JIL-u, sa međunarodnim stopama smrtnosti koje dosežu do 60 % i čine oko 40 % ukupnih troškova liječenja bolesnika na JIL (2). U studiji napravljenoj u KBC Sestre Milosrdnice najčešći izvori sepse su genitourinarne infekcije (56,9 %), infekcije donjeg dišnog sustava (22,4 %) te kožne infekcije (10,3 %) (3).

Razvoj nozokomijalnih infekcija može biti olakšan općim teškim zdravstvenim stanjem pacijenata i njihovim komorbiditetima. Rizik za stjecanje nozokomijalne infekcije se povećava kada se koriste invazivni uređaji poput vaskularnih katetera, urinarnih katetera, endotrahealnih tubusa ili drenova te uslijed potrebe za čestim fizičkim kontaktom između zdravstvenih djelatnika i pacijenata (4).

U JIL se primaju kritično oboljeli bolesnici s drugih odjela koji imaju teške infekcije sa sustavnim manifestacijama, kao što je sepsa. S druge strane, JIL može predstavljati ishodište razvoja i širenja organizama rezistentnih na antibiotike koji su nastali umjetnim selekcijskim pritiskom uslijed produljenog korištenja antibiotika na drugim odjelima (5).

Pri sumnji na infekciju, preporuča se empirijski administrirati antibiotik/e, koji su često širokog spektra djelovanja (6). Bez pravilne mikrobiološke analize bolesnikovih uzoraka, prikupljenih prije uvođenja početne antibiotske terapije, nije moguće sa sigurnošću primijeniti ciljnu antibiotsku terapiju. Pravilno uzorkovanje i analiza uzoraka omogućava Zavodu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije Osijek da vodi evidenciju o bolničkim patogenim uzročnicima i njihovim profilima rezistencije na antibiotike. Sukladno tomu, Zavod za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije donosi preporuke za racionalnu uporabu antibiotika. Od svibnja 2020. godine Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku počinje koristiti novi uređaj za masenu spektrometriju *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight* (MALDI-TOF) koji omogućuje specifičnije i osjetljivije utvrđivanje mikrobioloških uzročnika, a u nekim slučajevima može detektirati i faktore antibiotske rezistencije. Za analizu MALDI-TOF uređajem prvo je potrebno uzgojiti bakterijsku kulturu s prikupljenog uzorka, pa se time nalažost ne ubrzava proces identifikacije uzročnika.

## 1.2. Antimikrobna rezistencija

Antimikrobna rezistencija (AMR) se može uočiti u bakterijama, gljivama, parazitima i virusima. Stečena rezistencija kod bakterija uzrokovana je mutacijama genetskog materijala ili stjecanjem egzogenih gena rezistencije koje prenose mobilni genetski elementi, najčešće plazmidi, koji se mogu horizontalno širiti između bakterija. Bakterije tako mogu steći višestruke mehanizme rezistencije i stoga postati otporne na nekoliko skupina antimikrobnih lijekova. To je osobito problematično jer može ozbiljno ograničiti dostupne alternativne terapije liječenja infekcije. Glavni uzroci pojave i širenja AMR su uporaba antimikrobnih lijekova i prijenos rezistentnih mikroorganizama između ljudi, životinja i okoliša. Dok uporaba antimikrobnih sredstava vrši selekcijski pritisak na bakterije i doprinosi nastanku i odabiru AMR, loša praksa prevencije i kontrole infekcija pogoduje daljnjem širenju rezistentnih sojeva (7).

*Escherichia coli* je najčešći uzročnik infekcija krvotoka stečenih u zajednici i infekcija mokraćnog sustava. U 2020. godini je 7 % svih pozitivnih uzoraka na *E. coli* bilo prikupljeno iz jedinica intenzivnog liječenja. Od 2016. - 2020. godine u Republici Hrvatskoj (RH) nije uočena značajna razlika u profilima AMR *E. coli*; 57,7 % ih je rezistentno na aminopeniciline,

27,7 % na fluorokinolone, 16,6 % na 3. generaciju cefalosporina, 14,9% na aminoglikozide, 0,0 % na karbapeneme te 8,7 % na kombiniranu terapiju aminoglikozida, fluorokinolona i 3. generacije cefalosporina. Nedavna pojava *E. coli* otporne na karbapeneme u određenim istočnim i južnim zemljama Europe izaziva zabrinutost Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (7).

*Klebsiella pneumoniae* također je čest uzročnik infekcija krvotoka i mokraćnog sustava, ali i respiratornog trakta. Vrlo se lako prenosi između bolesnika, što može uzrokovati bolničke epidemije. U promatranom razdoblju 2016. - 2020. godine uočen je porast AMR *K. pneumoniae* u RH; 54,1 % ih je rezistentno na fluorokinolone, 52,2 % na 3. generaciju cefalosporina, 38,1 % na aminoglikozide, 19,1% na karbapeneme te 35,8 % na kombiniranu terapiju aminoglikozida, fluorokinolona i 3. generacije cefalosporina. Rezistencija na treću generaciju cefalosporina kod *K. pneumoniae* postala je prilično raširena u europskoj regiji SZO. Rezistencija na karbapeneme češće je uočena u *K. pneumoniae* nego u *E. coli* (7).

*Pseudomonas aeruginosa* je česti uzročnik infekcije u hospitaliziranih pacijenata, osobito onih s narušenim imunološkim sustavom. Intrinzično je otporan na mnoge antimikrobne lijekove. U promatranom razdoblju 2016. - 2020. godine uočen je relativan pad AMR *P. aeruginosa* u RH; 30,0 % je bilo rezistentno na karbapeneme, 23,0 % na fluorokinolone, 18,9 % na ceftazidim, 10,4 % na piperacilin i tazobactam, a 11,6 % je pokazalo otpornost na kombiniranu terapiju spomenutih skupina lijekova (7).

*Acinetobacter species* uglavnom uzrokuju nozokomijalne infekcije poput pneumonije povezane s ventilacijom, infekcije krvotoka povezane s centralnim venskim kateterom te infekcije postoperativnih rana. *Acinetobacter spp.* je teško iskorijeniti iz bolnica nakon što ih one koloniziraju (7). *Acinetobacter baumannii* je najčešći organizam odgovoran za bolničke infekcije u JIL-u, s 10 - 50 puta nižom prevalencijom na razini cijele bolnice. Uočeno je da se učestalost bolničkih infekcija *A. baumannii* povećava od sjevero-zapada prema jugo-istoku Europe (8). U promatranom razdoblju 2016. - 2020. godine uočen je porast rezistencije *Acinetobacter spp.* na aminoglikozide u RH; 98,2 % je bilo rezistentno na fluorokinolone, 96,4 % na karbapeneme, 96,4 % na aminoglikozide, a 95,1 % je pokazalo otpornost na kombiniranu terapiju spomenutih skupina lijekova (7).

*Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* - MRSA) jedan je od najčešćih uzročnika bolničkih infekcija otpornih na antibiotike u cijelom svijetu. U Europi, kao i u mnogim dijelovima svijeta, uočen je porast infekcija MRSA-

e stečene u zajednici. *S. aureus* uglavnom uzrokuje infekcije kože, mekih tkiva i kostiju te infekcije krvotoka. *S. aureus* je najčešći uzročnik infekcija postoperativnih rana. U promatranom razdoblju 2016. - 2020. godine u RH uočeno je da se prevalencija MRSA-e nije značajno mijenjala. U 2020. godini 29,2 % izoliranih *S. aureus* je bilo meticilin rezistentno (7).

*Streptococcus pneumoniae* uzrokuje širok raspon infekcija, od blagih samoograničavajućih stanja poput upale srednjeg uha do ozbiljnijih infekcija kao što su meningitis i pneumonia stečena u zajednici. U promatranom razdoblju 2016. - 2020. godine nije uočen značajan porast AMR *S. pneumoniae* u RH; 40,0 % je bilo rezistentno na makrolide, 23,6 % na peniciline, a 16,4 % je pokazalo otpornost na kombiniranu terapiju spomenutih skupina lijekova (7).

*Enterococcus faecium* pripada normalnoj bakterijskoj mikrobioti ljudskog gastrointestinalnog trakta. Obično je niske patogenosti, ali može, pod određenim okolnostima, uzrokovati teške bolesti kao što su infekcije krvotoka, endokarditis i peritonitis. U promatranom razdoblju 2016. - 2020. godine nije uočen značajan porast vankomicin rezistentnih *E. faecium* u RH, koji su u 2020. činili 33 % pozitivnih izolata (7).

### 1.3. Utjecaj COVID-19 pandemije

Utjecaj pandemije COVID-19 na AMR očituje se na mnogo načina. Mnoge zemlje su prijavile manje izoliranih *E. coli* u 2020. nego prethodnih godina. To može biti povezano sa smanjenim zdravstvenim aktivnostima u područjima koja nisu izravno povezana s odgovorom na COVID-19, uključujući manji angažman u aktivnostima nadzora protiv AMR-a. Osim toga, mnoge zemlje i područja u europskoj regiji SZO prijavile su manji broj izolata *S. pneumoniae* 2020. nego prethodnih godina, što može biti posljedica smanjene cirkulacije respiratornih patogena u zajednici uslijed uvođenja restriktivnih mjera za kontrolu širenja virusa teškog akutnog respiratornog sindroma coronavirus 2 (SARS-CoV-2). U mnogim zemljama su tipični patogeni povezani sa zdravstvenom skrbi, kao što je *Acinetobacter spp.* i *E. faecium*, češće izolirani tijekom 2020. nego tijekom prethodnih godina. Neprekidna borba protiv AMR otežana je prenamjenom zdravstvenih djelatnika u cilju podržavanja zdravstvenog odgovora na COVID-19 pandemiju, čiji se učinci na ljude i javno zdravstvo još uvijek procjenjuju (7).

Dana 18. travnja 2020. godine na snagu dolaze nove smjernice za rad osoblja na odjelu JIL-a. Dio iskusnijeg osoblja JIL-a KBC Osijek, kojeg čine liječnici i medicinski tehničari,

upućen je na rad u Respiracijski centar, tj. odjel za liječenje respiracijski insuficijentnih COVID-19 pozitivnih pacijenta. Njih je u JIL-u zamijenilo novo osoblje, koje često nije imalo iskustva u skrbi o pacijentima na respiratoru. Istovremeno je, zbog restriktivnih mjera, došlo do sporijeg protoka pacijenata kroz zdravstveni sustav, te do izmijene omjera elektivnih, programskih pacijenata, koji su 2019. godine iznosili 55,4 %, a 2020. tek 33,1 % primljenih bolesnika na JIL u odnosu na hitne. Nakon početka pandemije veći udio pacijenata čine hitni pacijenti, koji su zaslužni za 79 % svih smrtnih ishoda na JIL-u u 2019. i 97 % svih smrtnih ishoda u 2020. (9). Teže narušenog zdravlja su i pacijenti s posljedicama preboljene COVID-19 infekcije, među kojima su najznačajnije mišićna slabost, kardiološki problemi, tromboembolijski incidenti i bakterijske infekcije.

#### **1.4. Evidencija mikrobioloških nalaza u JIL-u, KBC Osijek**

Od 2016. godine nalazi mikrobioloških uzoraka prikupljenih sa Zavoda za intenzivnu medicinu KBC Osijek počinju se manualno unositi u *Microsoft Access* (MsA) digitalnu bazu podataka koju je napravio djelatnik JIL-a. Ti su podaci istovjetni, ali odvojeni od bolničkog informacijskog sustava (BIS). BIS omogućava detaljan uvid u bolesnikovu medicinsku dokumentaciju, ali ne omogućava izradu statističke analize vrijednosti mikrobioloških nalaza jer ne podržava pretraživanje po vrijednostima nalaza u svojoj bazi podataka. Podaci o pacijentima se mogu ručno iščitati iz BIS-a, što je prikladno za studije koje imaju manji broj ispitanika. Za studije poput ove, koja obuhvaća 13741 mikrobioloških nalaza, ručno iščitavanje iz BIS-a bi zahtijevalo ogromnu količinu vremena.

U MsA bazu podataka unesene su informacije o identitetu pacijenta, datumu rođenja, broju kartona, datumu primitka i otpusta s JIL-a, ukupnom broju sati provedenih na respiratoru, ishodu liječenja, izoliranom patogenom uzročniku, vrsti uzetog uzorka, te informaciju s kojeg odjela/bolnice je primljen pacijent. Pošto su u MsA tablicu rezultate mikrobioloških nalaza ručno upisivali razni djelatnici JIL-a, upisane informacije ponekad nisu ispravne ili cijele. Zbog toga se broj ispitanika u ovoj studiji može razlikovati ovisno koji se parametri gledaju za izračun. MsA baza omogućuje analizu svih mikrobioloških nalaza sa JIL, ali nije u mogućnosti raditi analize po boravcima pacijenata. Ova studija koristi podatke iz MsA baze te ih računalno organizira u 1626 boravaka na JIL.

## 2. CILJEVI

1. Transformirati postojeću bazu podataka koja nije prihvatljiva za statističku analizu u *PostgreSQL* bazu podataka, te putem SQL (*structured query language*) upita stvoriti novu tablicu prikladnu za statističku obradu.
2. Ispitati kako su promjene rada Zavoda za intenzivnu medicinu KBC Osijek, uzrokovane COVID-19 pandemijom, utjecale na rezultate nalaza mikrobioloških uzoraka i ishode liječenja ispitanika.

### 3. BOLESNICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je presječno istraživanje.

#### 3.2. Bolesnici

Od 2016. godine nalazi mikrobioloških uzoraka prikupljenih sa Zavoda za intenzivnu medicinu KBC Osijek počinju se manualno unositi u *Microsoft Access* (MsA) digitalnu bazu podataka. Od 24. 05. 2016. do 10. 03. 2022. upisano je 13741 nalaza koji su uzeti u obzir pri analizi podataka. U MsA bazi podataka nalaze se informacije o identitetu pacijenta, datumu rođenja, broju kartona, datumu primitka i otpusta s JIL-a, ukupnom broju sati provedenih na respiratoru, ishodu liječenja, izoliranom patogenom uzročniku, vrsti uzetog uzorka, informacija s kojeg odjela/bolnice je primljen pacijent, provedena antibiotska terapija, antibiotska rezistencija, i „ostalo“. Pošto su u izvornu MsA tablicu rezultate mikrobioloških nalaza ručno upisivali razni djelatnici JIL-a, upisane informacije ponekad nisu ispravne ili cijelovite. Daljnjom obradom putem SQL upita te su informacije organizirane u pregledniju tablicu boravaka, koja za posljedicu kod nekih boravaka nema sve podatke o bolesniku. Zbog toga se broj ispitanika može razlikovati ovisno koji se parametri gledaju za izračun. Nadalje, kako su dodatne opaske o AMR i provedenoj antimikrobnoj terapiji u bolesnika rijetke i neuniformno unešene, nemaju dovoljan značaj da bi bile uključene u ovu studiju.

#### 3.3. Metode

Na osobnom računalu instaliran je Docker na kojem je napravljen kontejner sa *CentOS Linux* operacijskim sustavom. Na njemu je instalirana *PostgreSQL* baza. U bazi je napravljen "load" tablice istovjetne strukture kao i ulazna datoteka s podacima iz izvorne MsA baze podataka. Ulazna datoteka je uvezena (*imported*) u CSV formatu u "load" tablicu. Napisan je upit u SQL-u (*Structured Query Language*) kojim je izvršena transformacija podataka u željeni oblik. U upitu su korištene neke analitičke funkcije (*window* funkcije). Kada je željeni rezultat postignut, SQL upit je pretvoren u View koji je potom izvežen (*exported*) iz *PostgreSQL* baze

u CSV formatu. Svi korišteni programi i okruženja su *open source* te kao takvi ne podliježu licencnim ograničenjima.

Time je 13741 mikrobiološki nalaz organiziran u 1626 jedinstvenih boravaka u Zavodu za intenzivnu medicinu. Svaki boravak definiran je brojem bolničkog kartona. Ista osoba može biti evidentirana više puta ako je otpuštena sa odjela i zatim opet zaprimljena, čime dobiva novi broj bolničkog kartona. Mikrobiološki nalazi “sterilno” i “normalna flora” smatraju se negativnim nalazima. Svi prikupljeni mikrobiološki uzorci od iste osobe uzimaju se i šalju na analizu skupa. Ti su uzorci poslani isti dan pa su stoga spojeni u “set uzoraka”. Uz svaki boravak pacijenta prikazana su prva tri seta uzoraka u kojima je barem jedan uzorak bio pozitivan, pod uvjetom da je svaki set poslan na različitog datuma. Prikazani su i pacijenti koji imaju sve nalaze negativne. Uz izolirane mikrobiološke uzročnike prikazani su i tipovi pozitivnih uzoraka iz kojih su izolirani. Mikrobiološki uzorci raspodijeljeni su u kategorije: nadzorni bris, aspirat dišnih puteva, nalaz stolice, hemokultura, nalaz likvora, urinokultura, bris rane, i uzorci iz tjelesnih šupljina (Tablica 1). Pacijenti su kategorizirani i po odjelu ili bolnici iz koje su premješteni na Osječki Zavod za intenzivnu medicinu.

Tablica 1. Prikaz kategorizacije zapisa iz *Microsoft Access* baze podataka u tipove uzoraka

| Tip uzorka            | Zapis u MsA bazi           | Tip uzorka                   | Zapis u MsA bazi                |
|-----------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Nadzorni bris         | Bris perineuma             | Hemokultura                  | Hemokultura centralna           |
|                       | Bris nosa                  |                              | Hemokultura periferna           |
|                       | Bris pazuha                |                              | Hemokultura arterijska linija   |
|                       | Bris nazofarinksa          |                              | Vrh centralnog venskog katetera |
|                       | Bris ždrijela              | Urinokultura                 | Urinokultura                    |
| Aspirat dišnih putova | Aspirat traheje            | Bris rane                    | Bris rane                       |
|                       | Aspirat bronha             |                              | Bris drena                      |
|                       | Sputum                     | Uzorci iz tjelesnih šupljina | Bris abdomena                   |
| Stolica               | Bris lašvice, bris fistule |                              |                                 |
| Likvor                | Likvor - bujon             |                              | Bris intraoperativni            |
|                       |                            |                              | Pleuralni punkt                 |

### 3.4. Statističke metode

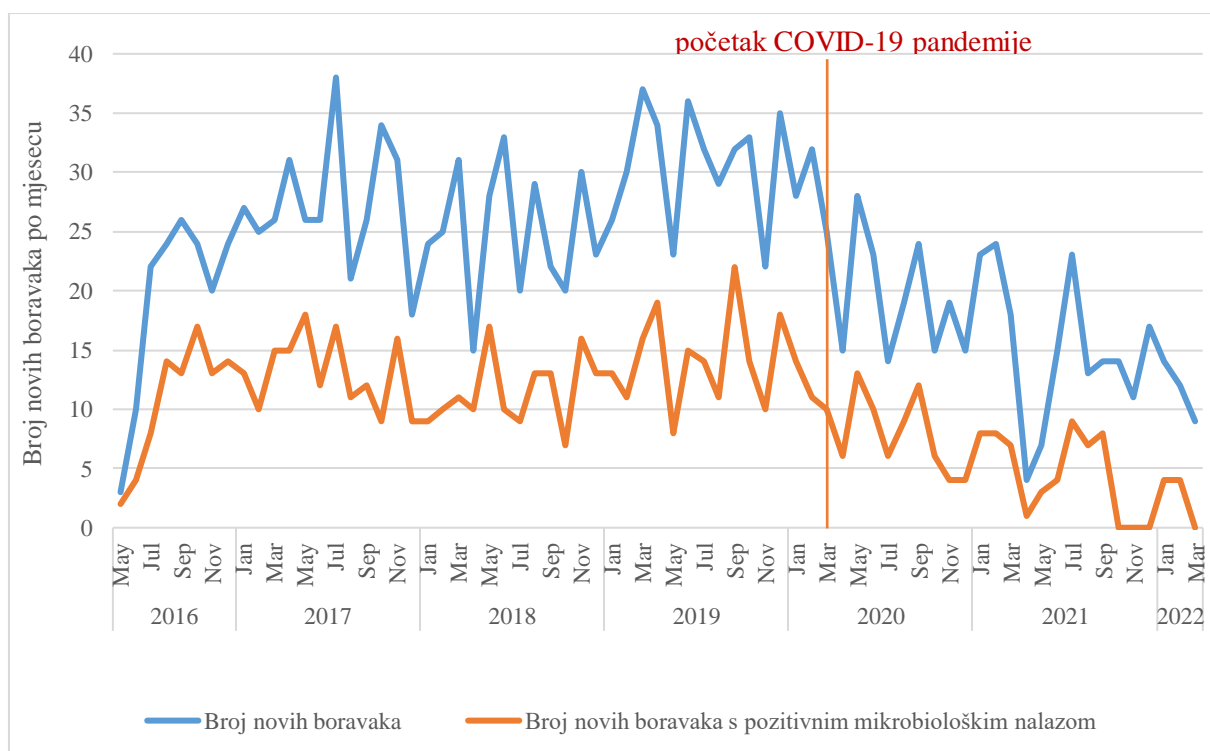
Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u



slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Povezanost varijabli ocijenjena je Pearsonovim ili Spearmanovim koeficijentom korelacije, ovisno o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021)

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 1626 boravaka u Zavodu za intenzivnu medicinu, od kojih je 1244 (76,5 %) prije COVID-19, a 382 (23,5 %) za vrijeme COVID-19 pandemije. Barem jedan pozitivan mikrobiološki nalaz imalo je 588 (46,8 %) boravaka u razdoblju prije COVID-19 i 131 (34 %) boravak tijekom COVID-19. Bolesnici u periodu prije COVID-19 pandemije primljeni su na odjel u razdoblju od 22. 05. 2016. do 17. 04. 2020. (1427 dana, 65 %), a za promatrani period tijekom COVID-19 pandemije to razdoblje je od 18. 04. 2020. do 10. 03. 2022 (770 dana, 35 %) (Slika 1).



Slika 1. Prikaz broja primljenih bolesnika kojima su napravljene mikrobiološke nalazi i boravaka koji imaju barem jedan pozitivan mikrobiološki nalaz po mjesecima.

1427 (87,8 %) bolesnika su jednom boravili na JIL-u, 90 (5,5 %) bolesnika su dva puta boravili na JIL-u, od toga 78 bolesnika u periodu prije COVID-19 pandemije i 12 bolesnika tijekom COVID-19 pandemije, 5 (0,3 %) bolesnika su tri puta boravili na JIL-u, svi prije COVID-19 pandemije.

Ukupno 104 boravka nije imalo upisane datume rođenja; od toga ih je 34 u razdoblju prije COVID-19, a 70 za vrijeme COVID-19 pandemije. Mann Whitney U testom testiran je

medijan dobi bolesnika od kojih su prikupljeni mikrobiološki uzorci koji iznosi 66 godina (interkvartilnog raspona od 56 do 76 godina), te je bez značajne razlike u odnosu na prije ili za vrijeme COVID-19 pandemije (Tablica 2).

Tablica 2. Dob bolesnika od kojih su prikupljeni mikrobiološki uzorci u odnosu na prije i za vrijeme COVID-19 pandemije

|                       | Pre COVID – 19 | COVID – 19 |  |            |
|-----------------------|----------------|------------|--|------------|
| Broj boravaka         | 1210           | 312        | Razlika 95 % interval pouzdanosti <sup>†</sup> | <i>P</i> * |
| Dob bolesnika         |                |            |  |            |
| Medijan               | 66             | 66         | 0 (-2 do 1)                                    | 0,65       |
| Interkvartilni raspon | 56 – 76        | 57 – 75    |  |            |

\*Mann Whitney U test, † Hodges-Lehmannova razlika medijana

Nozokomijalna infekcija, koja je pozitivna ako se prvi pozitivni mikrobiološki uzorak prikupio > 48 h od primitka na JIL, bilježi se u 269 boravaka, što čini 16,5 % boravaka na JIL kojima je rađena mikrobiološka analiza, bez značajne razlike u odnosu na vrijeme praćenja.

Udio boravaka kojima je prvi pozitivan nalaz prikupljen unutar 48 sati od prijema značajno je manji u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije nego u razdoblju prije COVID-19 pandemije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Prema ishodu liječenja, negativan ishod (smrt) imali su značajnije bolesnici u razdoblju prije pandemije u odnosu na razdoblje tijekom COVID-19 pandemije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), dok ta razlika nije značajna za bolesnike koji imaju barem jedan pozitivan mikrobiološki nalaz (Tablica 3).

Od sveukupno 1618 boravaka s evidentiranim odjelom ili bolnicom iz koje su upućeni, najviše ispitanika je upućeno s abdominalne kirurgije, 590 (36,5 %) bolesnika, iz centra objedinjenog hitnog prijema (COHP) njih 189 (11,8 %), a s neurokirurgije 379 (23,4 %) bolesnika. Samo je s abdominalne kirurgije zabilježeno značajno manje bolesnika tijekom pandemije COVID-19 u odnosu na vrijeme prije pandemije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ). Tijekom perioda COVID-19 pandemije iz COVID Respiracijskog centra upućeno je 38 bolesnika. Za druge odjele s kojih su bolesnici upućeni u odnosu na promatrana razdoblja nema značajne razlike (Tablica 4). Važno je napomenuti da se pod COHP ubrajaju samo bolesnici

koji su izvorno zaprimljeni na objedinjeni hitni prijem, dok se hitni premještaji bolesnika unutar bolnice ubrajaju pod odjel na kojem su do tada boravili.

Tablica 3. Raspodjela bolesnika kojima je rađena mikrobiološka analiza prema nozokomijalnoj infekciji i ishodu liječenja u odnosu na promatrana razdoblja.

|  | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        |                   |
|--|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|-------------------|
| Broj boravaka kojima je rađena mikrobiološka analiza | 1244           |        | 382        |        | 1626   |        |                   |
|  | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | <i>P</i> *        |
| Nozokomijalna infekcija (> 48 h nakon prijema)       | 209            | 16,8 % | 60         | 15,7 % | 269    | 16,5 % | 0,62              |
| Bolesnici infekcijom unutar prvih 48 h               | 374            | 30,1 % | 70         | 18,3 % | 444    | 27,3 % | <b>&lt; 0,001</b> |
| Otpušten   | 821            | 66 %   | 303        | 79,3 % | 1124   | 69,1 % | <b>&lt; 0,001</b> |
| Umro   | 423            | 34 %   | 79         | 20,7 % | 502    | 30,9 % |                   |
| Broj boravaka s barem jednim pozitivnim nalazom      | 588            | 46,8 % | 131        | 34 %   | 719    | 44,2 % | <b>&lt; 0,001</b> |
| Otpušten (pozitivan bolesnik)                        | 357            | 60,7 % | 96         | 73,3 % | 453    | 63 %   | 0,17              |
| Umro (pozitivan bolesnik)                            | 231            | 39,3 % | 35         | 26,7 % | 266    | 37 %   |                   |

\* $\chi^2$  test

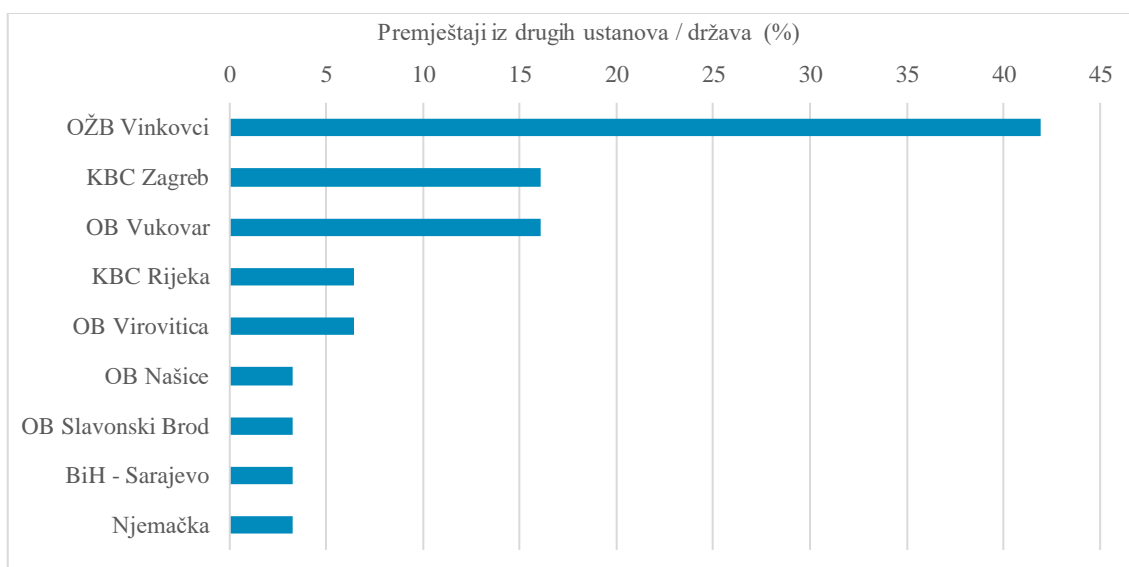
Od ukupno 31 premještaja iz drugih bolnica, najviše bolesnika je upućeno iz OŽB Vinkovci, njih 13 (42 %), iz KBC Zagreb i OB Vukovar po 5 (16 %), iz KBC Rijeka i OB Virovitica po 2 (6 %), te je iz OB Našice i OB Slavonski Brod upućen po jedan bolesnik. Međunarodnih premještaja je bilo 2: jedan bolesnik iz Bosne i Hercegovine, te jedan bolesnik iz Njemačke (Slika 2).

Duljina hospitalizacije (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i broj sati na respiratoru (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), značajno su veći kod bolesnika koji su boravili u vrijeme COVID-19 pandemije, u odnosu na vrijeme prije pandemije. Medijan duljine korištenja respiratora u bolesnika s barem jednim pozitivnim nalazom je značajno veći u razdoblju prije početka COVID-19 pandemije ( $P = 0,047$ ), dok je medijan duljine hospitalizacije značajno manji ( $P < 0,001$ ) u odnosu na razdoblje tijekom COVID-19 pandemije (Tablica 5).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema odjelu s kojeg su upućeni na skrb u JIL, KBC Osijek

|  | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        |             |
|--|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|-------------|
|  | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | P*          |
| Broj primljenih bolesnika  | 1238           |        | 380        |        | 1618   |        |             |
| Abdominalna kirurgija  | 469            | 37,9 % | 121        | 31,8 % | 590    | 36,5 % | <b>0,03</b> |
| COHP (hitni prijem)  | 150            | 12,1 % | 39         | 10,3 % | 189    | 11,8 % | 0,36        |
| Endokrinologija  | 1              | 0,1 %  | 1          | 0,3 %  | 2      | 0,1 %  | 0,42        |
| Gastroenterologija   | 4              | 0,3 %  | 4          | 1,1 %  | 8      | 0,5 %  | 0,09        |
| Ginekologija   | 18             | 1,5 %  | 7          | 1,8 %  | 25     | 1,5 %  | 0,63        |
| Hematologija   | 1              | 0,1 %  | 0          | 0      | 1      | 0,1 %  | > 0,99      |
| Hemodijaliza   | 3              | 0,2 %  | 2          | 0,5 %  | 5      | 0,3 %  | 0,34        |
| Infektologija  | 16             | 1,3 %  | 5          | 1,3 %  | 21     | 1,3 %  | > 0,99      |
| Interna opća intenzivna terapija i njega                               | 8              | 0,6 %  | 1          | 0,3 %  | 9      | 0,6 %  | 0,69        |
| Kardiokirurgija, kardiokirurški JIL, kardiologija i koronarna jedinica | 20             | 1,6 %  | 12         | 3,2 %  | 32     | 2 %    | 0,09        |
| MFK  | 21             | 1,7 %  | 8          | 2,1 %  | 29     | 1,8 %  | 0,66        |
| Neurokirurgija   | 300            | 24,2 % | 79         | 20,8 % | 379    | 23,4 % | 0,17        |
| Neurologija  | 28             | 2,3 %  | 6          | 1,6 %  | 34     | 2,1 %  | 0,54        |
| Onkologija   | 1              | 0,1 %  | 0          | 0      | 1      | 0,1 %  | > 0,99      |
| ORL  | 3              | 0,2 %  | 3          | 0,8 %  | 6      | 0,4 %  | 0,15        |
| Ortopedija   | 6              | 0,5 %  | 3          | 0,8 %  | 9      | 0,6 %  | 0,15        |
| Pulmologija  | 8              | 0,6 %  | 1          | 0,3 %  | 9      | 0,6 %  | 0,69        |
| Psijatrija   | 1              | 0,1 %  | 0          | 0      | 1      | 0,1 %  | > 0,99      |
| Plastična kirurgija  | 3              | 0,2 %  | 0          | 0      | 3      | 0,2 %  | > 0,99      |
| Respiracijski centar - COVID suspekti                                  |                |        | 38         | 10 %   | 38     | 2,3 %  |             |
| Reumatologija, imunologija i alergologija                              | 3              | 0,2 %  | 0          | 0      | 3      | 0,2 %  | > 0,99      |
| Torakalna kirurgija  | 32             | 2,6 %  | 11         | 2,9 %  | 43     | 2,7 %  | 0,72        |
| Traumatologija   | 41             | 3,3 %  | 12         | 3,2 %  | 53     | 3,3 %  | > 0,99      |
| Urologija  | 32             | 2,6 %  | 12         | 3,2 %  | 44     | 2,7 %  | 0,59        |
| Vaskularna kirurgija   | 45             | 3,6 %  | 13         | 3,4 %  | 58     | 3,6 %  | > 0,99      |
| Premještaj iz drugih bolnica   | 24             | 1,9 %  | 2          | 0,5 %  | 26     | 1,6 %  | 0,06        |

\*Fisherov egzaktni test



Slika 2. Transferi (%) iz drugih ustanova

Tablica 5. Duljina hospitalizacije, duljina boravka na respiratoru, ukupni broj prikupljenih mikrobioloških uzoraka po boravku, i ukupni broj negativnih mikrobioloških uzoraka po boravku u odnosu na prije i za vrijeme COVID-19 pandemije

|  | Pre COVID – 19 |                  | COVID – 19 |                  |                                     |            |
|--|----------------|------------------|------------|------------------|-------------------------------------|------------|
| Broj boravaka  | 1244           |                  | 372        |                  | Razlika 95 % interval pouzdanosti ‡ | <i>P</i> * |
| Broj pozitivnih boravaka                                   | 588 (46,8 %)   |                  | 131 (34 %) |                  |                                     |            |
|  | Medijan        | IQR <sup>†</sup> | Medijan    | IQR <sup>†</sup> |                                     |            |
| Duljina hospitalizacije                                    | 4              | 2 – 10           | 6          | 3 – 12           | 1 (0 do 2)                          | < 0,001    |
| Duljina hospitalizacije pozitivnih bolesnika               | 8              | 3 – 16           | 6          | 3 – 12           | -1 (-2 do -1)                       | < 0,001    |
| Sati na respiratoru  | 45             | 12 – 171         | 85         | 20 – 203         | 14 (6 do 23)                        | < 0,001    |
| Sati na respiratoru kod pozitivnih bolesnika               | 103            | 22 – 272         | 85         | 20 – 203         | -10 (-22 do 0)                      | 0,047      |
| Broj pretraga od primitka do ishoda                        | 5              | 3 – 10           | 6          | 4 – 10           | 0 (0 do 1)                          | 0,50       |
| Broj uzoraka od primitka do otpusta koji su bili negativni | 4              | 3 – 8            | 5          | 3 – 8            | 0 (0 do 1)                          | 0,13       |

\*Mann Whitney U test, †Interkvartilni raspon, ‡ Hodges-Lehmannova razlika medijana

#### 4.1. Prvi set uzoraka

Svi prikupljeni mikrobiološki uzorci od iste osobe uzimaju se i šalju na analizu skupa. Ti su uzorci poslani isti dan pa su stoga spojeni u “set uzoraka”. U prvom setu nema značajnih razlika u količini dana proteklih od primitka bolesnika do prvog pozitivnog mikrobiološkog uzorka prema tome je li bolesnik boravio prije COVID-19 pandemije ili tijekom pandemije (Tablica 7).

Zabilježen je značajan pad udjela bolesnika s barem jednim pozitivnim nalazom u vrijeme COVID-19 pandemije ( $P < 0,001$ ) i broja izoliranih uzročnika 1. seta po boravku ( $P < 0,001$ ), u odnosu na razdoblje prije COVID-19 pandemije. U prvom setu je tijekom COVID-19 pandemije značajno manje izoliranih *Enterobacter species* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,009$ ) i *Proteus mirabilis*, ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ) a značajno više je izoliranih *Morganella morganii* (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ). U ostalim izoliranim uzročnicima nema značajnih razlika u raspodjeli prema promatranim razdobljima (Tablica 8).

S obzirom na uzorak, nema značajnih razlika u raspodjeli prikupljenih pozitivnih uzoraka s obzirom na mjesto uzorkovanja u vremenu prije i tijekom COVID-19 pandemije. (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela pozitivnih uzoraka prema mjestu uzorkovanja u prvom setu

|                                 | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        |                   |
|---------------------------------|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|-------------------|
| Broj pozitivnih boravaka        | 588            |        | 131        |        | 719    |        |                   |
| Broj pozitivnih uzoraka 1. seta | 691            |        | 151        |        | 842    |        |                   |
|                                 | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | $P^*$             |
| Nadzorni bris                   | 38             | 5,5 %  | 8          | 5,3 %  | 46     | 5,5 %  | 0,92              |
| Aspirat dišnih putova           | 310            | 44,9 % | 72         | 47,7 % | 382    | 45,4 % | 0,84              |
| Stolica                         | 4              | 0,6 %  | 0          | 0      | 4      | 0,5 %  | $> 0,99^\dagger$  |
| Hemokultura                     | 33             | 4,8 %  | 13         | 8,6 %  | 46     | 5,5 %  | 0,60              |
| Cerebrospinalni likvor          | 6              | 0,9 %  | 2          | 1,3 %  | 8      | 1 %    | 0,64 <sup>†</sup> |
| Urinokultura                    | 141            | 20,4 % | 23         | 15,2 % | 164    | 19,5 % | 0,15              |
| Bris rane                       | 71             | 10,3 % | 20         | 13,2 % | 91     | 10,8 % | 0,29              |
| Uzorcji tjelesnih šupljina      | 88             | 12,7 % | 13         | 8,6 %  | 101    | 12 %   | 0,16              |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Tablica 7. Broj dana od primitka bolesnika do prvog pozitivnog mikrobiološkog uzorka u odnosu na prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

|                       | Pre COVID – 19 | COVID – 19 | Razlika 95 % interval pouzdanosti <sup>†</sup> | P*   |
|-----------------------|----------------|------------|--|------|
| Broj boravaka         | 1239           | 381        |  |      |
| Medijan               | 0              | 0          |  |      |
| Interkvartilni raspon | 0 – 1          | 0 – 1      | 0 (0 do 0)                                     | 0,45 |
| Ukupni raspon         | 0 - 24         | 0 – 24     |  |      |

\*Mann Whitney U test, † Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 8. Raspodjela uzoraka prema izoliranom uzročniku prvog seta

|   | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        | P*                  |
|---|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|---------------------|
| Ukupni broj boravaka (N)                | 1244           |        | 382        |        | 1626   |        |                     |
| Broj pozitivnih boravaka                | 588 (46,8 %)   |        | 131(34 %)  |        | 719    |        | < 0,001             |
| Broj izoliranih uzročnika 1. seta (1/N) | 713 (0,57)     |        | 153 (0,40) |        | 866    |        | < 0,001             |
|   | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | P*                  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>          | 125            | 17,5 % | 30         | 19,6 % | 155    | 17,9 % | 0,69                |
| <i>Candida albicans</i>                 | 81             | 11,4 % | 16         | 10,5 % | 97     | 11,2 % | 0,58                |
| <i>Candida glabrata</i>                 | 10             | 1,4 %  | 2          | 1,3 %  | 12     | 1,4 %  | > 0,99 <sup>†</sup> |
| <i>Candida parapsilosis</i>             | 1              | 0,1 %  | 1          | 0,7 %  | 2      | 0,2 %  | 0,34 <sup>†</sup>   |
| <i>Candida kefyr</i>                    | 1              | 0,1 %  | 0          | 0      | 1      | 0,1 %  | > 0,99 <sup>†</sup> |
| <i>Clostridium difficile</i>            | 4              | 0,6 %  | 0          | 0      | 4      | 0,5 %  | > 0,99 <sup>†</sup> |
| <i>Enterobacter species</i>             | 37             | 5,2 %  | 1          | 0,7 %  | 38     | 4,4 %  | 0,009               |
| <i>Enterococcus faecalis</i>            | 47             | 6,6 %  | 9          | 5,9 %  | 56     | 6,5 %  | 0,57                |
| <i>Enterococcus faecium</i>             | 23             | 3,2 %  | 4          | 2,6 %  | 27     | 3,1 %  | 0,59                |
| <i>Escherichia coli</i>                 | 105            | 14,7 % | 26         | 17 %   | 131    | 15,1 % | 0,73                |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>               | 6              | 0,8 %  | 2          | 1,3 %  | 8      | 0,9 %  | 0,65                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>            | 59             | 8,3 %  | 10         | 6,5 %  | 69     | 8,0 %  | 0,35                |
| <i>Morganella morganii</i>              | 2              | 0,3 %  | 4          | 2,6 %  | 6      | 0,7 %  | 0,01 <sup>†</sup>   |
| KNS                                     | 38             | 5,3 %  | 9          | 5,9 %  | 47     | 5,4 %  | 0,97                |
| <i>Proteus mirabilis</i>                | 40             | 5,6 %  | 3          | 2 %    | 43     | 5,0 %  | 0,04                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>           | 68             | 9,5 %  | 1          | 11,8 % | 86     | 9,9 %  | 0,63                |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 57             | 8,0 %  | 16         | 10,5 % | 73     | 8,4 %  | 0,51                |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>         | 6              | 0,8 %  | 0          | 0      | 6      | 0,7 %  | 0,60 <sup>†</sup>   |
| VRE                                     | 3              | 0,4 %  | 2          | 1,3 %  | 5      | 0,6 %  | 0,24 <sup>†</sup>   |

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzaktini test, KNS = koagulaza negativni stafilokoki, VRE = vankomicin rezistentni enterokok



#### 4.2. Drugi set uzoraka

Evidentirano je 365 boravaka koji su imali izolirane uzročnike u drugom setu, od kojih je 298 (81,6 %) u periodu prije COVID-19 pandemije, a 67 (18,4 %) tijekom COVID-19 pandemije. U drugom setu nema značajnih razlika u količini dana proteklih od primitka do drugog pozitivnog mikrobiološkog uzorka, koji je poslan dan ili više nakon prvog pozitivnog uzorka prema tome je li vrijeme prije COVID-19 pandemije ili tijekom pandemije (Tablica 10). Broj boravaka u tom izračunu je manji od ukupnog za 5 boravaka prije i 2 za vrijeme COVID-19 pandemije jer nisu bili prikladni za analizu.

U drugom setu je tijekom COVID-19 pandemije značajno manje izoliranih *Acinetobacter baumannii* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), a značajno više je izoliranih koagulaza negativnih stafilokoka (KNS) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ). U ostalim izoliranim uzročnicima nema značajnih razlika u raspodjeli prema promatranim razdobljima (Tablica 11).

S obzirom na uzorak, u vremenu COVID-19 pandemije značajno je više prikupljenih pozitivnih nalaza cerebrospinalnog likvora u odnosu na vrijeme prije COVID-19 pandemije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ), dok kod drugih mjesta uzorkovanja pozitivnih uzoraka nema značajnih razlika (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela pozitivnih uzoraka prema mjestu uzorkovanja u drugom setu

|                                 | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        |                         |
|---------------------------------|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|-------------------------|
| Broj boravaka 2. seta           | 298            |        | 67         |        | 365    |        |                         |
| Broj pozitivnih uzoraka 2. seta | 352            |        | 73         |        | 524    |        |                         |
|                                 | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | $P^*$                   |
| Nadzorni bris                   | 28             | 9,4 %  | 6          | 9 %    | 34     | 9,3 %  | 0,91                    |
| Aspirat dišnih putova           | 132            | 44,3 % | 23         | 34,3 % | 155    | 42,5 % | 0,14                    |
| Stolica                         | 3              | 1 %    | 1          | 1,5 %  | 4      | 1,1 %  | 0,56                    |
| Hemokultura                     | 38             | 12,8 % | 11         | 16,4 % | 49     | 13,4 % | 0,43                    |
| Cerebrospinalni likvor          | 4              | 1,3 %  | 4          | 6 %    | 8      | 2,2 %  | <b>0,04<sup>†</sup></b> |
| Urinokultura                    | 55             | 18,5 % | 8          | 11,9 % | 63     | 17,3 % | 0,20                    |
| Bris rane                       | 71             | 23,8 % | 15         | 22,4 % | 86     | 23,6 % | 0,80                    |
| Uzorci tjelesnih šupljina       | 21             | 7 %    | 5          | 7,5 %  | 26     | 7,1 %  | > 0,99 <sup>†</sup>     |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Tablica 10. Broj dana od primitka bolesnika do drugog pozitivnog mikrobiološkog uzorka, koji je poslan dan ili više nakon prvog pozitivnog uzorka, u odnosu na prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

|                       | Pre COVID – 19 | COVID – 19 | Razlika 95 % interval pouzdanosti <sup>†</sup> | <i>P</i> <sup>*</sup> |
|-----------------------|----------------|------------|--|-----------------------|
| Broj boravaka 2. seta | 293            | 65         | 1 (0 do 3)                                     | 0,06                  |
| Medijan               | 6              | 7          |  |                       |
| Interkvartilni raspon | 3 – 10         | 4 – 13     |  |                       |
| Ukupni raspon         | 1 – 25         | 1 – 22     |  |                       |

\*Mann Whitney U test, <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 11. Raspodjela uzoraka prema izoliranom uzročniku drugog pozitivnog seta

|                                   | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        |                       |
|-----------------------------------|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|-----------------------|
| Broj boravaka 2. seta             | 298            |        | 67         |        | 365    |        |                       |
| Broj izoliranih uzročnika 2. seta | 362            |        | 74         |        | 436    |        |                       |
|                                   | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | <i>P</i> <sup>*</sup> |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>    | 116            | 32 %   | 16         | 21,6 % | 13     | 30,3 % | <b>0,02</b>           |
| <i>Candida albicans</i>           | 35             | 9,7 %  | 6          | 8,1 %  | 41     | 9,4 %  | 0,51                  |
| <i>Candida glabrata</i>           | 6              | 1,7 %  | 1          | 1,4 %  | 7      | 1,6 %  | > 0,99 <sup>†</sup>   |
| <i>Candida parapsilosis</i>       | 1              | 0,3 %  | 0          | 0      | 1      | 0,2 %  | > 0,99 <sup>†</sup>   |
| <i>Clostridium difficile</i>      | 5              | 1,4 %  | 1          | 1,4 %  | 6      | 1,4 %  | > 0,99 <sup>†</sup>   |
| <i>Enterobacter species</i>       | 12             | 3,3 %  | 1          | 1,4 %  | 13     | 3 %    | 0,48                  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>      | 10             | 2,8 %  | 4          | 5,4 %  | 14     | 3,2 %  | 0,30                  |
| <i>Enterococcus faecium</i>       | 11             | 3 %    | 3          | 4,1 %  | 14     | 3,2 %  | 0,73 <sup>†</sup>     |
| <i>Escherichia coli</i>           | 34             | 9,4 %  | 10         | 13,5 % | 44     | 10,1 % | 0,42                  |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>         | 1              | 0,3 %  | 0          | 0      | 1      | 0,2 %  | > 0,99 <sup>†</sup>   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 21             | 5,6 %  | 2          | 2,7 %  | 23     | 5,3 %  | 0,28 <sup>†</sup>     |
| <i>KNS</i>                        | 25             | 6,9 %  | 15         | 20,3 % | 40     | 9,2 %  | <b>0,001</b>          |
| <i>Proteus mirabilis</i>          | 16             | 4,4 %  | 3          | 4,1 %  | 19     | 4,4 %  | > 0,99 <sup>†</sup>   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 44             | 12,2 % | 9          | 12,2 % | 53     | 12,2 % | 0,78                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 2              | 5,8 %  | 2          | 2,7 %  | 23     | 5,3 %  | 0,28                  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | 2              | 0,6 %  | 0          | 0      | 2      | 0,5 %  | > 0,99 <sup>†</sup>   |
| <i>VRE</i>                        | 2              | 0,6 %  | 1          | 1,4 %  | 3      | 0,7 %  | 0,46 <sup>†</sup>     |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktini test, KNS = koagulaza negativni stafilokoki, VRE = vankomicin rezistentni enterokoki

### 4.3. Treći set uzoraka

U trećem setu nema značajnih razlika u količini dana proteklih od primitka bolesnika do trećeg pozitivnog mikrobiološkog uzorka, koji je poslan dan ili više nakon drugog pozitivnog uzorka prema tome je li vrijeme prije COVID-19 pandemije ili tijekom pandemije (Tablica 13). Broj boravaka u tom izračunu je manji od ukupnog za 3 boravaka prije i 1 za vrijeme COVID-19 pandemije jer nisu bili prikladni za analizu.

U trećem setu je tijekom COVID-19 pandemije značajno manje izoliranih *Acinetobacter baumannii* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), a značajno je više izoliranih koagulaza negativnih stafilokoka ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ), i *Pseudomonas aeruginosa* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ). U ostalim izoliranim uzročnicima nema značajnih razlika u raspodjeli prema promatranim razdobljima (Tablica 14).

U trećem setu nema značajnih razlika u raspodjeli prikupljenih pozitivnih uzoraka s obzirom na mjesto uzorkovanja i promatrana razdoblja (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela pozitivnih uzoraka prema mjestu uzorkovanja u trećem setu

|                                 | Pre COVID – 19 |        | COVID – 19 |        | Ukupno |        |                     |
|---------------------------------|----------------|--------|------------|--------|--------|--------|---------------------|
| Broj boravaka 3. seta           | 180            |        | 35         |        | 215    |        |                     |
| Broj pozitivnih uzoraka 3. seta | 210            |        | 45         |        | 255    |        |                     |
|                                 | Broj           | Udio   | Broj       | Udio   | Broj   | Udio   | $P^*$               |
| Nadzorni bris                   | 20             | 11,1 % | 6          | 17,1 % | 26     | 12,1 % | 0,32                |
| Aspirat dišnih putova           | 71             | 39,4 % | 17         | 48,6 % | 88     | 40,9 % | 0,31                |
| Stolica                         | 4              | 2,2 %  | 0          | 0      | 4      | 1,9 %  | > 0,99 <sup>†</sup> |
| Hemokultura                     | 26             | 14,4 % | 6          | 17,1 % | 32     | 14,9 % | 0,68                |
| Cerebrospinalni likvor          | 3              | 1,7 %  | 3          | 8,6 %  | 6      | 2,8 %  | 0,06 <sup>†</sup>   |
| Urinokultura                    | 27             | 15 %   | 1          | 2,9 %  | 28     | 13 %   | 0,06 <sup>†</sup>   |
| Bris rane                       | 44             | 24,4 % | 10         | 28,6 % | 54     | 25,1 % | 0,61                |
| Uzorci tjelesnih šupljina       | 15             | 8,3 %  | 2          | 5,7 %  | 17     | 7,9 %  | > 0,99 <sup>†</sup> |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktini test

Tablica 13. Broj dana od primitka bolesnika do trećeg pozitivnog mikrobiološkog uzorka, koji je poslan dan ili više nakon drugog pozitivnog uzorka, u odnosu na prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

|                       | Pre COVID – 19 | COVID – 19 | Razlika 95 % interval pouzdanosti† | P*    |
|-----------------------|----------------|------------|------------------------------------|-------|
| Broj boravaka 3. seta | 177            | 34         |                                    |       |
| Medijan               | 11             | 10         |                                    |       |
| Interkvartilni raspon | 7 – 15         | 6 – 17     | 0 (-3 do 2)                        | 0,801 |
| Ukupni raspon         | 2 – 32         | 2 – 28     |                                    |       |

\*Mann Whitney U test, † Hodges-Lehmannova razlika medijana

Tablica 14. Raspodjela uzoraka prema izoliranom uzročniku trećeg pozitivnog seta

|                                   | Pre COVID-19 |        | COVID 19 |        | Ukupno |        |              |
|-----------------------------------|--------------|--------|----------|--------|--------|--------|--------------|
| Broj boravaka 3. seta             | 180          |        | 35       |        | 215    |        |              |
| Broj izoliranih uzročnika 3. seta | 215          |        | 41       |        | 256    |        |              |
|                                   | Broj         | Udio   | Broj     | Udio   | Broj   | Udio   | P*           |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>    | 86           | 40 %   | 9        | 22 %   | 95     | 37,1 % | <b>0,02</b>  |
| <i>Candida albicans</i>           | 20           | 9,3 %  | 2        | 4,9 %  | 22     | 8,6 %  | 0,54†        |
| <i>Candida glabrata</i>           | 2            | 0,9 %  | 0        | 0      | 2      | 0,8 %  | > 0,99†      |
| <i>Candida parapsilosis</i>       | 0            | 0      | 1        | 2,4 %  | 1      | 0,4 %  | 0,16†        |
| <i>Candida kefyr</i>              | 1            | 0,5 %  | 0        | 0      | 1      | 0,4 %  | > 0,99†      |
| <i>Clostridium difficile</i>      | 4            | 1,9 %  | 0        | 0      | 4      | 1,6 %  | > 0,99†      |
| <i>Enterobacter species</i>       | 6            | 2,8 %  | 0        | 0      | 6      | 2,3 %  | 0,59         |
| <i>Enterococcus faecalis</i>      | 4            | 1,9 %  | 1        | 2,4 %  | 5      | 2 %    | 0,59         |
| <i>Enterococcus faecium</i>       | 7            | 3,3 %  | 3        | 7,3 %  | 10     | 3,9 %  | 0,21†        |
| <i>Escherichia coli</i>           | 10           | 4,7 %  | 5        | 12,2 % | 15     | 5,9 %  | 0,07†        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>         | 0            | 0      | 1        | 2,4 %  | 1      | 0,4 %  | 0,16†        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | 9            | 4,2 %  | 1        | 2,4 %  | 10     | 3,9 %  | > 0,99†      |
| <i>Morganella morganii</i>        | 1            | 0,5 %  | 0        | 0      | 1      | 0,4 %  | > 0,99†      |
| KNS                               | 21           | 9,8 %  | 6        | 14,6 % | 27     | 10,5 % | <b>0,001</b> |
| <i>Proteus mirabilis</i>          | 13           | 6 %    | 2        | 4,9 %  | 15     | 5,9 %  | > 0,99†      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | 24           | 11,2 % | 10       | 24,4 % | 34     | 13,3 % | <b>0,02</b>  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 4            | 1,9 %  | 0        | 0      | 4      | 1,6 %  | > 0,99†      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | 1            | 0,5 %  | 0        | 0      | 1      | 0,4 %  | > 0,99†      |
| VRE                               | 2            | 0,9 %  | 0        | 0      | 2      | 0,8 %  | > 0,99†      |

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzaktini test, KNS = koagulaza negativni stafilokoki, VRE = vankomicin rezistentni enterokoki

#### 4.4. Usporedba rezultata iz setova unutar istog razdoblja

U razdoblju prije COVID-19 pandemije, uočen je trend kojim se *Acinetobacter baumannii* ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) izolirao značajno češće u 2. i zatim 3. setu. U istom je razdoblju uočen i trend značajnog smanjenja učestalosti izolacije uzročnika *Enterococcus faecalis* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), *Escherichia coli* ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), te *Staphylococcus aureus* ( $\chi^2$  test,  $P = 0,005$ ) u 2. i 3. setu.

U razdoblju tijekom COVID-19 pandemije učestalost izolacije koagulaza negativnih stafilokoka je porasla u 3. setu u odnosu na 1. set ( $\chi^2$  test,  $P = 0,004$ ) (Tablica 16).

U razdoblju prije COVID-19 pandemije uočeni su trendovi značajnog smanjenja učestalosti izolacije uzočnika iz uzoraka aspirata dišnih puteva ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), iz tjelesnih šupljina ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), i urinokulture ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ) u 2. i zatim 3. setu. U istom je razdoblju uočen i trend značajnog povećanja učestalosti izolacije uzročnika iz uzoraka

Tablica 15. Prikaz učestalosti mjesta izolacije pozitivnih uzoraka u odnosu na ukupni broj pozitivnih uzoraka u svom setu.

|                              | Pre COVID-19                   |                 |                |                   | COVID-19                       |                |                |             |
|------------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------------------------|----------------|----------------|-------------|
|                              | 1. set                         | 2. set          | 3. set         |                   | 1. set                         | 2. set         | 3. set         |             |
| Broj boravaka                | 588                            | 298             | 180            |                   | 131                            | 67             | 35             |             |
| Broj pozitivnih uzoraka      | 691                            | 362             | 210            |                   | 151                            | 74             | 45             |             |
|                              | Broj pozitivnih uzoraka (udio) |                 |                |                   | Broj pozitivnih uzoraka (udio) |                |                |             |
|                              | 1. set                         | 2. set          | 3. set         | $P^*$             | 1. set                         | 2. set         | 3. set         | $P^*$       |
| Nadzorni bris                | 38<br>(5,5 %)                  | 28<br>(8 %)     | 20<br>(9,5 %)  | 0,08              | 8<br>(5,3 %)                   | 6<br>(8,2 %)   | 6<br>(13,3 %)  | 0,19        |
| Aspirat dišnih puteva        | 310<br>(44,9 %)                | 132<br>(37,5 %) | 71<br>(33,8 %) | <b>&lt; 0,001</b> | 72<br>(47,7 %)                 | 23<br>(31,5 %) | 17<br>(37,8 %) | 0,06        |
| Stolica                      | 4<br>(0,6 %)                   | 3<br>(0,9 %)    | 4<br>(1,9 %)   | 0,20              | 0                              | 1<br>(1,4 %)   | 0              | -           |
| Hemokultura                  | 33<br>(4,8 %)                  | 38<br>(10,8 %)  | 26<br>(12,4 %) | <b>&lt; 0,001</b> | 13<br>(8,7 %)                  | 11<br>(15,1 %) | 6<br>(13,3 %)  | 0,31        |
| Likvor                       | 6<br>(0,9 %)                   | 4<br>(1,1 %)    | 3<br>(1,4 %)   | 0,76              | 2<br>(1,3 %)                   | 4<br>(5,5 %)   | 3<br>(6,7 %)   | 0,06        |
| Urinokultura                 | 141<br>(20,4 %)                | 55<br>(15,6 %)  | 27<br>(12,9 %) | <b>0,02</b>       | 23<br>(15,2 %)                 | 8<br>(11 %)    | 1<br>(2,2 %)   | <b>0,04</b> |
| Bris rane                    | 71<br>(10,3 %)                 | 71<br>(20,2 %)  | 44<br>(21 %)   | <b>&lt; 0,001</b> | 20<br>(13,2 %)                 | 15<br>(20,5 %) | 10<br>(22,2 %) | 0,22        |
| Uzorci iz tjelesnih šupljina | 88<br>(12,7 %)                 | 21<br>(6 %)     | 15<br>(7,1 %)  | <b>&lt; 0,001</b> | 13<br>(8,6 %)                  | 5<br>(6,8 %)   | 2<br>(4,4 %)   | 0,69        |

\* $\chi^2$  test

hemokulture ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) i brisa rane ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) u 2. i zatim 3. setu. U razdoblju tijekom COVID-19 pandemije uočen je trend značajnog smanjenja učestalosti izolacije uzočnika iz urinokulture ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ) u 2. i zatim 3. setu (Tablica 15).

Tablica 16. Prikaz učestalosti izolacije pojedinih uzročnika u odnosu na ukupni broj pozitivnih izoliranih uzročnika u svom setu, te značajnost promjene unutar svog razdoblja.

|                                 | Pre COVID-19        |                |                |                   | COVID-19            |                |                |              |
|---------------------------------|---------------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------|----------------|----------------|--------------|
|                                 | 1. set              | 2. set         | 3. set         |                   | 1. set              | 2. set         | 3. set         |              |
| Broj boravaka                   | 588                 | 298            | 180            |                   | 131                 | 67             | 35             |              |
| Broj izoliranih uzročnika       | 713                 | 352            | 215            |                   | 153                 | 73             | 41             |              |
|                                 | Broj izolata (udio) |                |                |                   | Broj izolata (udio) |                |                |              |
|                                 | 1. set              | 2. set         | 3. set         | $P^*$             | 1. set              | 2. set         | 3. set         | $P^*$        |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>  | 125<br>(17,5 %)     | 116<br>(32 %)  | 86<br>(40 %)   | <b>&lt; 0,001</b> | 30<br>(19,6 %)      | 16<br>(21,6 %) | 9<br>(22 %)    | 0,91         |
| <i>Candida albicans</i>         | 81<br>(11,4 %)      | 35<br>(9,7 %)  | 20<br>(9,3 %)  | 0,56              | 16<br>(10,5 %)      | 6<br>(8,1 %)   | 2<br>(4,9 %)   | 0,52         |
| <i>Candida glabrata</i>         | 10<br>(1,4 %)       | 6<br>(1,7 %)   | 2<br>(0,9 %)   | 0,77              | 2<br>(1,3 %)        | 1<br>(1,4 %)   | 0              | -            |
| <i>Candida parapsilosis</i>     | 1<br>(0,1 %)        | 1<br>(0,3 %)   | 0              | 0,91              | 1<br>(0,7 %)        | 0              | 1<br>(2,4 %)   | -            |
| <i>Candida kefyr</i>            | 1<br>(0,1 %)        | 0              | 1<br>(0,5 %)   | -                 | 0                   | 0              | 0              | -            |
| <i>Clostridium difficile</i>    | 4<br>(0,6 %)        | 5<br>(1,4 %)   | 4<br>(1,9 %)   | 0,17              | 0                   | 1<br>(1,4 %)   | 0              | -            |
| <i>Enterobacter species</i>     | 37<br>(5,2 %)       | 12<br>(3,3 %)  | 6<br>(2,8 %)   | 0,18              | 1<br>(0,7 %)        | 1<br>(1,4 %)   | 0              | -            |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | 47<br>(6,6 %)       | 10<br>(2,8 %)  | 4<br>(1,9 %)   | <b>0,002</b>      | 9<br>(5,9 %)        | 4<br>(5,4 %)   | 1<br>(2,4 %)   | 0,68         |
| <i>Enterococcus faecium</i>     | 23<br>(3,2 %)       | 11<br>(3 %)    | 7<br>(3,3 %)   | 0,98              | 4<br>(2,6 %)        | 3<br>(4,1 %)   | 3<br>(7,3 %)   | 0,36         |
| <i>Escherichia coli</i>         | 105<br>(14,7 %)     | 34<br>(9,4 %)  | 10<br>(4,7 %)  | <b>&lt; 0,001</b> | 26<br>(17 %)        | 10<br>(13,5 %) | 5<br>(12,2 %)  | 0,66         |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>       | 6<br>(0,8 %)        | 1<br>(0,3 %)   | 0              | -                 | 2<br>(1,3 %)        | 0              | 1<br>(2,4 %)   | -            |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | 59<br>(8,3 %)       | 21<br>(5,8 %)  | 9<br>(4,2 %)   | 0,07              | 10<br>(6,5 %)       | 2<br>(2,7 %)   | 1<br>(2,4 %)   | 0,33         |
| <i>Morganella morganii</i>      | 2<br>(0,3 %)        | 0              | 1<br>(0,5 %)   | -                 | 4<br>(2,6 %)        | 0              | 0              | -            |
| KNS                             | 38<br>(5,3 %)       | 25<br>(6,9 %)  | 21<br>(9,8 %)  | 0,06              | 9<br>(5,9 %)        | 15<br>(20,3 %) | 6<br>(14,6 %)  | <b>0,004</b> |
| <i>Proteus mirabilis</i>        | 40<br>(5,6 %)       | 16<br>(4,4 %)  | 13<br>(6 %)    | 0,63              | 3<br>(2 %)          | 3<br>(4,1 %)   | 2<br>(4,9 %)   | 0,58         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 68<br>(9,5 %)       | 44<br>(12,2 %) | 24<br>(11,2 %) | 0,40              | 18<br>(11,8 %)      | 9<br>(12,2 %)  | 10<br>(24,4 %) | 0,10         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 57<br>(8 %)         | 21<br>(5,8 %)  | 4<br>(1,9 %)   | <b>0,005</b>      | 16<br>(10,5 %)      | 2<br>(2,7 %)   | 0              | -            |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6<br>(0,8 %)        | 2<br>(0,6 %)   | 1<br>(0,5 %)   | 0,78              | 0                   | 0              | 0              | -            |
| VRE                             | 3<br>(0,4 %)        | 2<br>(0,6 %)   | 2<br>(0,9 %)   | 0,67              | 2<br>(1,3 %)        | 1<br>(1,4 %)   | 0              | -            |

\* $\chi^2$  test, KNS = koagulaza negativni stafilokoki, VRE = vankomicin rezistentni enterokoki

#### 4.5. Usporedba rezultata iz setova po razdobljima

Nije uočena razlika u trendovima učestalosti izolacije patogenih uzročnika po setovima u razdobljima prije i tijekom početka COVID-19 pandemije (Tablica 17).

Nema značajnih razlika u trendovima prikupljenih pozitivnih uzoraka s obzirom na mjesto uzorkovanja mjesta uzorkovanja po setovima u razdobljima prije i tijekom početka COVID-19 pandemije (Tablica 18).

Tablica 17. Prikaz broja izoliranih uzročnika u svom setu, te značajnost promjene s obzirom na razdoblje prije ili tijekom COVID-19 pandemije.

|                                | Pre COVID-19 |        |        | COVID-19 |        |        | P*                  |
|--------------------------------|--------------|--------|--------|----------|--------|--------|---------------------|
|                                | 1. set       | 2. set | 3. set | 1. set   | 2. set | 3. set |                     |
| Broj boravaka                  | 588          | 298    | 180    | 131      | 67     | 35     |                     |
| Broj izoliranih uzročnika      | 713          | 352    | 215    | 153      | 73     | 41     |                     |
|                                | 1. set       | 2. set | 3. set | 1. set   | 2. set | 3. set | P*                  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 125          | 116    | 86     | 30       | 16     | 9      | 0,06                |
| <i>Candida albicans</i>        | 81           | 35     | 20     | 16       | 6      | 2      | 0,68                |
| <i>Candida glabrata</i>        | 10           | 6      | 2      | 2        | 1      | 0      | > 0,99 <sup>†</sup> |
| <i>Enterobacter species</i>    | 37           | 12     | 6      | 1        | 1      | 0      | 0,56 <sup>†</sup>   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>   | 47           | 10     | 4      | 9        | 4      | 1      | 0,56                |
| <i>Enterococcus faecium</i>    | 23           | 11     | 7      | 4        | 3      | 3      | 0,57                |
| <i>Escherichia coli</i>        | 105          | 34     | 10     | 26       | 10     | 5      | 0,47                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 59           | 21     | 9      | 10       | 2      | 1      | 0,74                |
| KNS                            | 38           | 25     | 21     | 9        | 15     | 6      | 0,13                |
| <i>Proteus mirabilis</i>       | 40           | 16     | 13     | 3        | 3      | 2      | 0,53                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 68           | 44     | 24     | 18       | 9      | 10     | 0,39                |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 57           | 21     | 4      | 16       | 2      | 0      | 0,29 <sup>†</sup>   |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test, KNS = koagulaza negativni stafilokoki

Tablica 18. Prikaz broja pozitivnih uzoraka u svom setu, te značajnost promjene s obzirom na razdoblje prije ili tijekom COVID-19 pandemije.

|                              | Pre COVID-19 |        |        | COVID-19 |        |        | P*                  |
|------------------------------|--------------|--------|--------|----------|--------|--------|---------------------|
|                              | 1. set       | 2. set | 3. set | 1. set   | 2. set | 3. set |                     |
| Broj boravaka                | 588          | 298    | 180    | 131      | 67     | 35     |                     |
| Broj pozitivnih uzoraka      | 691          | 362    | 210    | 151      | 74     | 45     |                     |
|                              | 1. set       | 2. set | 3. set | 1. set   | 2. set | 3. set | P*                  |
| Nadzorni bris                | 38           | 28     | 20     | 8        | 6      | 6      | 0,82                |
| Aspirat dišnih puteva        | 310          | 132    | 71     | 72       | 23     | 17     | 0,51                |
| Stolica                      | 4            | 3      | 4      | 0        | 1      | 0      | > 0,99 <sup>†</sup> |
| Hemokultura                  | 33           | 38     | 26     | 13       | 11     | 6      | 0,28                |
| Likvor                       | 6            | 4      | 3      | 2        | 4      | 3      | 0,52                |
| Urinokultura                 | 141          | 55     | 27     | 23       | 8      | 1      | 0,30                |
| Bris rane                    | 71           | 71     | 44     | 20       | 15     | 10     | 0,73                |
| Uzorci iz tjelesnih šupljina | 88           | 21     | 15     | 13       | 5      | 2      | 0,68                |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

#### 4.6. Usporedba s podacima iz registra

Dosad navedeni podaci odnosili su se samo na bolesnike kojima je rađena mikrobiološka analiza. Kako bi te podatke usporedili sa ukupnim brojem boravaka na JIL-u, koji uključuje i one bolesnike kojima nije rađena mikrobiološka analiza, odlučili smo koristiti podatke iz registra (Tablica 19).

Tablica 19. Usporedba broja bolesnika, smrtnosti, duljine boravka i korištenja respiratora svih bolesnika naspram bolesnika koji imaju barem jedan pozitivan mikrobiološki nalaz.

|   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | Ukupno |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Ukupno prijema  | 379    | 819    | 793    | 759    | 575    | 572    | 3897   |
| Broj pozitivnih bolesnika                                 | 85     | 157    | 138    | 171    | 104    | 55     | 710    |
| Udio pozitivnih bolesnika                                 | 22,4 % | 19,2 % | 17,4 % | 22,5 % | 18,1 % | 9,6 %  | 18,2 % |
| Ukupno umrlih   | 84     | 196    | 136    | 111    | 103    | 55     | 685    |
| Broj umrlih pozitivnih bolesnika                          | 45     | 76     | 58     | 37     | 37     | 13     | 266    |
| Cjelokupna smrtnost                                       | 22,2 % | 23,9 % | 17,2 % | 14,6 % | 17,9 % | 9,6 %  |        |
| Smrtnost među pozitivnim bolesnicima                      | 52,9 % | 48,4 % | 42 %   | 21,6 % | 35,6 % | 23,6 % |        |
| Prosječna duljina boravka (dani)                          | 5,6    | 4      | -      | 4,5    | 4,6    | 3,7    | 4      |
| Prosječna duljina boravka pozitivnog bolesnika (dani)     | 15     | 12,4   | 12,9   | 11,1   | 13,5   | 15     | 15     |
| Prosječni broj dana na respiratoru                        | 3,6    | 2,2    | -      | 2,6    | 2,9    | 2,2    | 2,7    |
| Prosječni broj dana na respiratoru u pozitivnih bolesnika | 11,5   | 8,3    | 9      | 8      | 10,4   | 12     | 9,7    |



## 5. RASPRAVA

### 5.1. Prikupljanje i analiziranje medicinskih podataka

Količina podataka vezanih uz zdravstvene organizacije dramatično je porasla posljednjih godina i očekuje se da će se nastaviti povećavati u nadolazećim godinama zbog sve šire upotrebe inovativnih informacijskih tehnologija. Analitika velike količine podataka (*Big Data Analytics*) može se primijeniti na ogromnu količinu medicinskih podataka kako bi se informacije mogle prikazati na jednostavan i koristan način. Analitika velike količine podataka stoga može pomoći liječnicima prikazati pregledniju povijest bolesti i usporediti bolesnikove podatke s populacijama drugih bolesnika, pa time i olakšati donošenje ispravne odluke o liječenju. Međutim, u usporedbi s bankarskim i maloprodajnim sustavima, zdravstvene organizacije zaostale su u sofisticiranijoj upotrebi analitike velikih količina podataka (10).

Kako bi se analitika velike količine podataka mogla primijeniti, nužno je prikupiti informacije u obliku koji je pogodan za statističku analizu. Bolnički informacijski sustav svakodnevno bilježi veliku količinu novih mikrobioloških nalaza koji bivaju pohranjeni u polustrukturiranom obliku koji se, prema mom trenutnom saznanju, ne može računalno statistički analizirati preko sučelja BIS-a. Zbog toga korisnici BIS-a ne mogu pretražiti svoju bazu podataka po vrijednostima nalaza (11).

Ograničenje postojećeg bolničkog informacijskog sustava potaklo je djelatnika odjela JIL-a da napravi novi način evidentiranja medicinske dokumentacije u obliku pogodnom za statističku analizu. Na Osječkom Zavodu za intenzivnu medicinu, MsA baza podataka nadoknađuje neke nedostatke BIS-a, dok sa sobom nosi nova ograničenja. Iako se u MsA tablici strukturirani podaci mogu pretražiti po vrijednostima nalaza i dijagnozi, njome se podaci ne mogu prikazati organiziranim po boravcima na odjelu. Time možemo zaključiti da su u Osječkom Zavodu za intenzivnu medicinu trenutno u uporabi dva sustava evidentiranja medicinskih podataka koji, iako međusobno nadopunjuju svoje nedostatke, nisu međusobno povezani.

Kada bi se u BIS integriralo korisničko sučelje za unos vrijednosti nalaza poput trenutnog načina upisa nalaza u MsA bazu, zdravstveni djelatnici bi medicinske podatke mogli pohraniti u strukturiranom načinu prikladnim za analizu. To bi doduše zahtijevalo veći angažman zdravstvenih djelatnika, kojima bi dodatno vrijeme potrebno za unos svakog nalaza na ovaj način predstavljao dodatni administrativni teret. Mijenjanje korisničkog sučelja BIS-a

omogućilo bi da se anterogradno uneseni podaci mogu statistički obraditi, dok bi prijašnje unešeni podaci ostali neprikladnim za obradu.

Napreci u tehnologijama umjetne inteligencije (*engl. Artificial Intelligence*) i strojnog učenja (*engl. Machine learning*), daju nadu da ćemo u budućnosti nalaze unešene na sadašnji način moći retrogradno transformirati u oblik prikladnim za statističku obradu. Ovakav proces integracije podataka naziva se *Extract, transform, load* proces. Ovo rješenje ne bi zahtijevalo dodatan trud zdravstvenih djelatnika a omogućilo bi uzimanje polustrukturiranih podataka iz BISa, njihovu transformaciju u strukturirane podatke i zatim učitavanje podataka u novu bazu podataka koja je pogodna za statističku analizu. Mana ovog rješenja je što trenutno u RH ne postoji ujednačeni način pisanja nalaza, pa bi svaka značajnija devijacija u strukturi nalaza predstavila priliku za pogrešnu transformaciju podataka.

MsA bazu podataka transformirali smo u oblik koji nalikuje na BIS, gdje su nalazi bolesnika grupirani po boravcima. Transformacija velikih količina podataka na ovaj način zahtjeva pisanje unikatnog SQL upita, što je posao arhitekta baze podataka. Kako bi rezultate mikrobioloških nalaza prikazali na način koji bi dao pregledan uvid u uzročnike izolirane tijekom bolesnikovih boravaka, odlučili smo sve pozitivne rezultate nalaza prikupljenih na isti dan prikazati kao grupe, tj. setove uzoraka. Ovakav način prikazivanja mikrobioloških nalaza nije uobičajen jer je osmišljen specifično za prikaz podataka koji su nam bili dostupni. Ograničenja studije su se ukazala tijekom pisanja SQL upita u vidu nemogućnosti povezivanja uzročnika i mjesta uzorkovanja unutar seta uzoraka. Idealni prikaz koji bi sadržavao rezultate svih nalaza zasebno po svakom boravku je teoretski izvediv, ali zahtjeva vrijeme i stručnost koja nadmašuje kapacitet ove studije.

## **5.2. Promjene aktivnosti zdravstvenog sustava uzrokovane pandemijom COVID-19**

Prema uputama Ministarstva zdravstva početkom COVID-19 pandemije zdravstvene ustanove mijenjaju svoj način rada. Ciljevi su bili sprječavanje širenja SARS-CoV-2 virusa u zdravstvenom sustavu i priprema bolnica za primitak nepredvidivog broja COVID-19 bolesnika. KBC Osijek restrukturirao je odjele neurokirurgije i torakalne kirurgije kako bi se COVID-19 respiracijski centar mogao osnovati. Ljudski resursi su također bili preraspodijeljeni; dio iskusnijeg osoblja JIL-a KBC Osijek, kojeg čine liječnici i medicinski tehničari, upućen je na rad u Respiracijski centar što je za posljedicu imalo da su mnogi elektivni

operacijski zahvati bili odgođeni do daljnjega. Njih je u JIL-u zamijenilo novo osoblje, koje često nije imalo iskustva u skrbi o pacijentima na respiratoru. Usmjeravanje resursa na primarno ublažavanje širenja SARS-CoV-2 možda je nenamjerno smanjilo pozornost na tradicionalne načine sprečavanja širenja bolničkih patogena.

U ovoj studiji je u odnosu na razdoblje prije COVID-19 pandemije, u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije zabilježen značajan pad učestalosti boravaka s barem jednim pozitivnim nalazom i pad učestalosti infekcija dokazanih unutar 48 h od prijema, što upućuje da su bolesnici rjeđe stjecali uzročnike van JIL-a. To bi mogla biti posljedica restriktivnih mjera implementiranih na razini države zbog kojih su bolesnici prije primitka na JIL bili u bliskom kontaktu s manjem brojem ljudi, a unutar zdravstvenog sustava bili podvrgnuti COVID-19 smjernicama rada.

U studiji iz grčke, ukupan broj hitnih operacija tijekom prve godine pandemije pokazao je značajan pad u usporedbi s istim razdobljem godinu dana prije početka pandemije. Fenomen “nestanka hitne kirurgije tijekom pandemije COVID-19” opisan je rano, tijekom prvih mjeseci pandemije. Glavni uzrok ovog smanjenja, prema autorima, bio je strah od infekcije virusom, osobito među starijim osobama. Nadalje, u istraživanju su se stope morbiditeta gotovo udvostručile tijekom razdoblja pandemije, iako je mortalitet bio nešto manji. Povećanje morbiditeta se objašnjava pretpostavkom da su mnogi pacijenti odgodili svoju zdravstvenu skrb, što je rezultiralo pogoršanjem osnovne bolesti i posljedično povećanjem stope morbiditeta zbog teže narušenog zdravstvenog stanja bolesnika primljenih u bolnicu tijekom razdoblja pandemije. Uočena je i promjena učestalosti izvođenja operativnih zahvata: smanjio se broj operacija probavnog sustava (sa 19,7 % na 16,4 %), operacija popravka kila (sa 22,6 % na 18,6 %) i operacija infekcija mekih tkiva (sa 28,3 % na 26 %), dok se broj hepatobilijarnih operacija (sa 21,7 % na 30,5 %) i ortopedskih operacija (sa 7,7 % na 8,5 %) povećao (12). Jedna od hipoteza koja može objasniti smanjenje nekih vrsta operacija tijekom pandemije, kao što su operacije infekcija mekog tkiva, jest da su pacijenti odgodili odlazak na odjel kirurgije kako bi se izbjegla moguća infekcija COVID-19. Ovo kašnjenje može dovesti do naprednijeg stadija bolesti koji ima veći rizik za nastanak komplikacija ili trajnih posljedica. Osim toga, neki autori upućuju da su neki liječnici za liječenje blagih oblika bolesti kao što su kolecistitis, divertikulitis i apendicitis propisivali konzervativnu medikamentoznu terapiju kako bi se izbjegla hospitalizacija, što bi također doprinijelo razlikama u vrstama hitnih operacija koje se izvode tijekom pandemije. S druge strane, povećanje broja hitnih traumatoloških operacija koje je zabilježeno u mojoj studiji može biti posljedica povećanja broja bolničkih prijema zbog padova

s visine, stepenica, ljestava dok je povećanje broja hepatobilijarnih operacija moguća nuspojava virusa SARS-CoV-2, koji izravno oštećuje intrahepatalni žučni sustav (12).

U španjolskoj studiji iz 2020. godine, uočeno je statistički značajno povećanje vremena proteklog od pojave simptoma do dolaska bolesnika na hitni prijem u razdoblju tijekom u odnosu na prije COVID-19 pandemije. U skladu s ovim nalazom, u bolesnika operiranih zbog apendicitisa, zabilježen je porast učestalost kompliciranog apendicitisa (sa 8,0 % u 2019. na 42,5 % u 2020.). Nadalje, prosječni dnevni broj operacija akutnih stanja smanjio se sa 2,3 u vrijeme prije COVID-19 pandemije na 0,9 u vrijeme tijekom COVID-19 pandemije (13).

U studiji osječkog odjela maksilofacijalne kirurgije iz 2021. godine utvrđen je manji broj hospitalizacija te manji broj elektivnih, ali i hitnih zahvata u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije, u odnosu na razdoblje prije početka COVID-19 pandemije. Međutim, broj hitnih zahvata povećao se paralelno s popuštanjem restriktivnih mjera u RH. U razdoblju tijekom COVID-19 pandemije promijenili su se i vrsta i omjeri kirurških zahvata, pa se tako smanjio ukupni broj odstranjenih tumora. Većinu odgođenih zahvata čine premaligne lezije ili lezije niskog malignog potencijala, čija odgoda ne bi trebala imati ozbiljne posljedice na bolesnika, izuzev mogućih nepovoljnijih kozmetičkih ishoda (14). Pravovremena nadoknada odgođenih operativnih zahvata problem je s kojim se susreću mnogi odjeli, dok će posljedice odgađanja zahvata biti jasnije tek u budućnosti.

U mom istraživanju nije uočena značajna promjena u udjelu primljenih bolesnika sa OHBP tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na razdoblje prije COVID-19 pandemije. Tu informaciju ne možemo protumačiti kao da se udio zaprimljenih hitnih pacijenata nije značajno mijenjao, jer moja studija ne sadrži podatke o zdravstvenim stanjima bolesnika pri njihovom prijemu. U studiji osječkog Zavoda za intenzivnu medicinu iz 2021. godine, koja sadrži podatke o zdravstvenim stanjima bolesnika pri njihovom prijemu, uočeno je da u 2019. godini bolesnik ima prosječno 4 dijagnoze, dok u 2020. godini prosjek iznosi 4,7 dijagnoze po bolesniku, što ide u prilog hipotezi o teže narušenim zdravstvenim stanjima bolesnika u vrijeme COVID – 19 pandemije. Nakon početka pandemije većinu pacijenata primljenih na JIL čine hitni pacijenti. Unutar kategorije hitnih pacijenata zabilježeno je 79 % od svih smrtnih ishoda u 2019. i 97 % svih smrtnih ishoda u 2020., za razliku od elektivnih koji su čine za 21 % smrtnih ishoda u 2019. i samo 3 % smrtnih ishoda u 2020. (9).

U mom istraživanju uočeno je statistički značajno smanjenje udjela bolesnika primljenih s abdominalne kirurgije u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije u odnosu na

razdoblje prije COVID-19 pandemije. Tom nalazu ide u prilog smanjivanje udjela elektivnih operacija, dok postoji mogućnost da su na njega utjecale i odluke bolesnika da odgode posjet bolnici uslijed straha od infekcije SARS-Cov-2 virusom. S druge strane, promjene perioperacijskih postupaka kod abdominalnih karcinoma vezane uz uvođenje tzv. *Enhanced Recovery after Surgery* (ERAS) protokola doprinijele su smanjenom boravku ovih pacijenata u JIL-u.

### 5.3. Usporedba podataka s drugim studijama

Talijanska studija provedena u poliklinici *Umberto I.* u Rimu, uspoređivala je ožujak 2019. i 2020. godine kako bi se utvrdio utjecaj COVID-19 pandemije na učestalost infekcija stečenih u bolnici. 2019. godine medijan duljine boravka na JIL-u bio je 14,5 dana (IQR = 7 - 36), a 2020. godine medijan duljine boravka se smanjio na 13 dana (IQR = 6 - 21), dok se medijan duljine boravka u mojoj studiji povećao sa 4 dana (IQR = 2 - 10) prije COVID-19 pandemije na 6 dana (IQR = 3 - 12) tijekom COVID-19 pandemije. Medijan duljine boravka bolesnika s barem jednim pozitivnim nalazom iznosio je 8 dana (IQR = 3 - 16) u razdoblju prije pandemije, a u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije je iznosio 6 dana (IQR = 3 - 12). Treba imati na umu da ukupna duljina boravka iz moje studije obuhvaća samo COVID-19 negativne bolesnike kojima je rađena mikrobiološka analiza, dok Talijanska studija obuhvaća sve bolesnike na JIL-u, uključujući i COVID-19 pozitivne. Na duljinu boravka također utječu i kriteriji prijema na JIL i opterećenje s drugih bolničkih odjela (15)

Smrtnost u talijanskoj studiji je iznosila 23,8 % u 2019. i 56,4 % u 2020. godine, dok je u mojoj studiji JIL-u smrtni ishod imalo 14,6 % bolesnika u 2019., 17,9 % bolesnika u 2020. i 9,6 % bolesnika u 2021. Ovako drastična razlika u smrtnosti je vjerojatno rezultat zbroja utjecaja mnogih faktora, od kojih su integracija COVID-19 pozitivnih bolesnika u studiju te drukčiji promatrani vremenski okvir zasigurno bitni. Naime, talijanska jednomjesečna studija provedena je u tijeku prvog vala zaraze SARS-CoV-2, koji je preopteretio nespreman zdravstveni sustav, dok moja studija promatra period od 6 godina, unutar kojeg razdoblje tijekom COVID-19 pandemije čini skoro trećinu promatranog vremena. Uključivanje COVID-19 pozitivnih pacijenata u studiju, koji imaju lošije ishode liječenja naspram ostalih bolesnika, ključna je razlika naspram moje studije, gdje se COVID-19 pozitivni bolesnici vode u zasebnom respiracijskom COVID-19 centru koji je odvojen od JIL-a (15).

Tijekom boravka na intenzivnoj njezi, pacijenti iz skupine oboljelih od COVID-19 bili su češće pogođeni bolničkim infekcijama nego skupina COVID-19 negativnih, sa udjelom inficiranih od gotovo 50 %, naspram prosjeka za 2019. koji je iznosio 26,2 % i 2020. koji je iznosio 43,5 %. Najčešća bolnička infekcija u skupini COVID-19 pozitivnih bila je pneumonija povezana s korištenjem respiratora. Udjeli bolesnika s barem jednim pozitivnim nalazom u mojoj studiji su iznosili 22,5 % za 2019., 18,1 % za 2020. i 9,6 % za 2021. godinu. Kriteriji za infekcije stečene u bolnicama korišteni u talijanskoj studiji nisu isti kao moji, gdje su u analizu uvrštene i bolničke infekcije i domicilno stečene infekcije (15).

U talijanskoj studiji uočena je slična promjena učestalosti izolacije glavnih bolničkih patogena kao i u mojoj studiji. Uspoređujući vrijeme prije i tijekom COVID-19 pandemije, zabilježen je pad učestalosti izolacije *Acinetobacter baumannii* sa 31,6 % na 29 % u Rimu, dok je u Osijeku u 2. setu učestalost pala sa 32 % na 21,6 %, a u 3. setu sa 40 % na 22 %. Također se smanjila i učestalost *Enterobacter species* sa 15,8 % na 14,5 % u Rimu, dok se u Osijeku učestalost smanjila sa 5,2 % na 0,7 % u 1. setu. U Rimu je zabilježeno drastično smanjenje učestalosti izolacije enterokoka sa 31,6 % na 4,8 %, dok u mojoj studiji nije bilo značajnih razlika s obzirom na razdoblje prije i tijekom COVID-19 pandemije. Učestalost izolacije *Pseudomonas aeruginosa* porasla je sa 5,3 % na 14,5 % u Rimu, dok je u Osijeku taj porast bio sa 11,2 % na 24,4 % u 2. setu. Učestalost izolacije koagulaza negativnih stafilokoka porasla je sa 0 % na 12,9 % u Rimu (15), dok je u Osijeku učestalost porasla sa 6,9 % na 20,3 % u 2. setu i sa 9,8 % na 14,6 % u 3. setu.

U belgijskom istraživanju provedenom na JIL sveučilišne bolnice Ghent u razdoblju od 2013. do 2016. godine, pozitivni mikrobiološki nalaz prikupljen unutar prvih 48 sati od prijema imalo je 35 % bolesnika, dok je u mojoj studiji broj pozitivnih mikrobiološki nalaza prikupljenih unutar prvih 48 sati od prijema iznosio 30,1 % u periodu prije i 18,3 % u periodu tijekom COVID-19 pandemije. Za bolesnike kojima je prvi pozitivni mikrobiološki nalaz prikupljen 48 h ili više nakon prijema taj udio u belgijskoj studiji iznosi 23 %, dok je u mojoj studiji taj udio 16,8 % u periodu prije i 15,7 % u periodu tijekom COVID-19 pandemije (16). Važno je napomenuti da su ovi udjeli u mojoj studiji izračunati kao omjer sa brojem bolesnika kojima je rađena mikrobiološka analiza, što znači da bi udjeli bili manji kada bi poput belgijske studije koristili ukupni broj bolesnika, u koji su uključeni i oni bolesnici kojima nije rađena mikrobiološka analiza.

Bolesnici kojima je prvi mikrobiološki nalaz prikupljen unutar 48 h od prijema su često bili inficirani prije prijema na JIL, ali ne možemo sa sigurnošću znati je li došlo do infekcije došlo izvan bolnice ili unutar odjela s kojeg je bolesnik premješten na JIL. Moja je pretpostavka da su smjernice za suzbijanje zaraze SARS-CoV-2 ujedno smanjile i širenje drugih patogenih uzročnika, pa je stoga primljeno manje inficiranih bolesnika.

U belgijskoj studiji respirator je primijenjen kao metoda liječenja kod 36,8 % bolesnika s medijanom korištenja od 2 dana (IQR = 1 - 6), tj. 48 h (IQR = 24 – 144 h), dok je u mojoj studiji respirator koristilo 90,6 % bolesnika kojima je rađena mikrobiološka analiza s medijanom korištenja od 45 h (IQR = 12 – 171 h) u periodu prije i 92,9 % bolesnika s medijanom korištenja od 85 h (IQR = 20 – 203 h) u periodu tijekom COVID-19 pandemije (16). U odnosu na prosjek, pozitivni bolesnici su imaju medijan korištenja respiratora od 103 h (IQR = 22 – 272 h) u razdoblju prije pandemije i 85 h (20 – 203 h) u razdoblju tijekom pandemije. Iako u razdoblju tijekom pandemije aritmetička sredina duljine korištenja respiratora ukazuje na povećanje potrebe za korištenjem respiratora, izračun medijana i interkvartilnog raspona ukazuje nam da je ustvari potreba za korištenje respiratora ustvari smanjena. Mali broj bolesnika je u razdoblju tijekom pandemije proveo izrazito veliku količinu vremena na respiratoru, što je uzrokovalo ovu razliku. Taj fenomen može biti posljedica respiratorne patologije post-COVID-19 sindroma, udružena sa spomenutim trendom povećanja morbiditeta uslijed odgađanja potrebne zdravstvene skrbi (12,13).

U belgijskoj studiji najčešće su infekcije bile: respiratorne infekcije (49 %), abdominalne infekcije (19 %), urogenitalne infekcije (7 %), infekcije mekih tkiva (6 %) i infekcije uslijed korištenja centralnog venskog katetera (3 %) (16). U mojoj studiji u razdoblju prije COVID-19 pandemije najčešće infekcije pri početku boravka pandemije su bile: respiratorne infekcije (44,9 % u 1. setu), urogenitalne infekcije (20,4 % u 1. setu), infekcije tjelesnih šupljina (12,7 % u 1. setu) i infekcije operativnih rana (10,3 % u 1. setu). U razdoblju tijekom COVID-19 pandemije najčešće infekcije pri početku boravka pandemije su bile: respiratorne infekcije (47,7 % u 1. setu), urogenitalne infekcije (15,2 % u 1. setu), infekcije operativnih rana (13,2 % u 1. setu) i bakterijemije (8,7 % u 1. setu).

#### 5.4. Promjene učestalosti mjesta izolacije uzročnika po duljini boravka

U razdoblju prije COVID-19 pandemije zabilježen je značajni pad učestalosti pozitivnih nalaza uzoraka respiratornog sustava s obzirom na duljinu boravka na odjelu. Pri interpretaciji ovog podatka trebamo imati na umu da se učestalost pneumonija stečenih van bolnice smanjuje s duljinom boravka, dok se učestalost nozokomijalnih pneumonija povećava, osobito s produljenim korištenjem respiratora. U razdoblju tijekom COVID-19 pandemije nije zabilježena značajna razlika u učestalosti pozitivnih nalaza uzoraka respiratornog sustava s obzirom na duljinu boravka. Ovaj podatak možemo protumačiti kao posljedicu veće potrebe za korištenjem respiratora u razdoblju nakon početka COVID-19 pandemije, te respiratorne patologije SARS-CoV-2 koja može oslabiti bolesnikove obrambene mehanizme i tako olakšati naknadnu infekciju respiratornog sustava drugim uzročnikom.

U razdobljima prije i tijekom COVID-19 pandemije zabilježen je značajni pad učestalosti pozitivnih nalaza uzoraka urogenitalnog sustava s obzirom na duljinu boravka na odjelu u razdoblju prije i tijekom COVID-19 pandemije. Iako se ovaj podatak može činiti paradoksalnim, trebamo uzeti u obzir da su bolesnici bili hospitalizirani prije prijema na JIL, pa su tako neki bolesnici bili kateterizirani na drugim odjelima.

U razdoblju prije COVID-19 pandemije zabilježen je značajni pad učestalosti pozitivnih nalaza uzoraka iz tjelesnih šupljina s obzirom na duljinu boravka na odjelu. Ovaj podatak odražava situacije gdje su bolesnici prije primitka u JIL bili na operativnom zahvatu, prilikom kojeg je uzročnik ušao u tjelesnu šupljinu, koja je najčešće abdomen. Kako prolazi vrijeme oporavka, postoji sve manja vjerojatnost da će se izolirati patogeni uzročnik iz tjelesnih šupljina. Usporedno s padom učestalosti pozitivnih nalaza uzoraka iz tjelesnih šupljina dolazi porast učestalosti pozitivnih nalaza brisa operativne rane s obzirom na duljinom boravka na odjelu u razdoblju prije COVID-19 pandemije. Ovaj se podatak može protumačiti kao posljedica transmisije ili autoinokulacije patogenih uzročnika na bolesnikovu ranu, čiji rizik raste sukladno s površinom zahvaćenog područja, brojnošću postoperativnih intervencija i duljinom boravka. Neprimjerena postupanja zdravstvenih djelatnika s bolesnicima mogu drastično povećati učestalost infekcija postoperativnih rana, pa je s toga od iznimne važnosti da se djelatnici pridržavaju smjernica za suzbijanje transmisije mikrobioloških uzročnika. Iako su se u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije zabilježili slični trendovi promjene učestalosti pozitivnih nalaza iz tjelesnih šupljina i brisa rane, oni nisu bili statistički značajni. Nadalje, manja učestalost pozitivnih nalaza iz tjelesnih šupljina u razdoblju tijekom COVID-19



pandemije u odnosu na razdoblje prije COVID-19 pandemije korelira sa smanjenim brojem bolesnika primljenih sa abdominalne kirurgije.

U razdoblju prije COVID-19 pandemije zabilježen je značajni porast učestalosti pozitivnih nalaza uzoraka hemokulture s obzirom na duljinu boravka na odjelu. Ovaj podatak možemo protumačiti kao posljedicu produljenog korištenja centralnih venskih, arterijskih i urinarnih katetera, jer se rizik za bakterijemiju povećava s duljinom boravka u JIL-u.

### 5.5. Promjene učestalosti izoliranja pojedinih uzročnika po duljini boravka

U razdoblju prije COVID-19 pandemije je uočen značajan porast učestalosti izoliranja *Acinetobacter baumannii* s obzirom na duljinu boravka. U istom je razdoblju zabilježeno značajno smanjenje učestalosti izolacije uzročnika *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*.

U prirodi se *Acinetobacter* spp. mogu pronaći u vlažnim okruženjima, poput vlažnog tla, močvare, bare, postrojenja za pročišćavanje vode i u otpadnim vodama. Ovi okolišni sojevi često sadrže mehanizme rezistencije na antibiotike, uključujući karbapenemaze i  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra, te stoga mogu poslužiti kao važni okolišni spremnici za elemente rezistencije koji se mogu pretvoriti u klinički relevantne sojeve (17). Čest način transmisije *Acinetobacter species* je putem koloniziranja površina bolesničkog okruženja i prolaznom kolonizacijom ruku zdravstvenih radnika, a rjeđe aerosolom zaraženih bolesnika (17, 18). Taj podatak ukazuje da je *Acinetobacter species* uzročnik kojem je rezervar bolnički okoliš, pa je kao takav ostao prisutan bez obzira na promjene rada Zavoda za intenzivnu medicinu. Porast učestalosti izolacije *Acinetobacter baumannii* s obzirom na duljinu boravka implicira da je to uzročnik koji se stječe u bolnici.

*Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis* nastanjuju ljudski probavni sustav, što znači da su to vlastite bolesnikove bakterije. Ti su uzročnici najčešće stečeni van bolnice, no postoje i rezistentni bolnički sojevi (7). Najčešći put infekcije na odjelu JIL-a je s bolesnika na bolesnika ili autoinokulacijom (18). Pad učestalosti izolacije *Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis* s obzirom na duljinu boravka može upućivati da su te infekcije češće stečene van bolnice, prije primitka na JIL.

*Staphylococcus aureus* kolonizira kožu i sluznice. Prema jednoj studiji, više od polovice infekcija *S. aureusom* stečenih na intenzivnoj njezi potječe iz vlastite flore pacijenata, dok su ruke i zrak osoblja rijetko bili uključeni u daljnji prijenos. Kontrola stafilokokne infekcije na JIL-u najbolje se postiže probirom pacijenata, sustavnim čišćenjem površina bolničkog okruženja i kontinuiranim naglaskom na higijenu ruku (19).

## 5.6. Ograničenja studije

Nedostatak ove studije je njen retrospektivni karakter. Rezultate mikrobioloških nalaza ručno su upisivali razni djelatnici JIL-a, pa upisane informacije ponekad nisu ispravne ili cijelovite. Zbog toga se broj ispitanika u ovoj studiji može razlikovati ovisno koji se parametri gledaju za izračun. Korištena MsA baza podataka ne sadrži podatke o svim boravcima, nego samo o bolesnicima kojima je rađena mikrobiološka analiza, pa neke vrijednosti ne odražavaju cjelokupnu situaciju bolesnika na JIL-u. Te smo nedostatke pokušali nadoknaditi podacima iz bolničkog registra koji sadrži informacije o svim bolesnicima koji su boravili na JIL-u, ali ne sadrži podatke o duljini boravka i korištenja respiratora u 2018. godini, dok za ostale godine ti podaci nisu pogodni za izračun medijana i interkvartilnog raspona. Ova studija ne sadrži informacije o statusu hitnosti medicinske intervencije niti o morbiditetima, pa za ishod liječenja gledamo samo je li boravak završio smrtnim ishodom ili otpustom. Pošto nije evidentiran datum originalnog primitka bolesnika u bolnicu, na odjel s kojeg su kasnije premješteni na JIL, ne možemo reći da su sve infekcije dokazane unutar 48 h od primitka na JIL stečene van bolnice, ali možemo reći da vjerojatno nisu stečene na JIL-u. Glavna ograničenja prikaza učestalosti izolacije uzročnika putem setova su nemogućnost povezivanja izoliranog uzročnika mjestom njegova uzorkovanja unutar seta s više izoliranih uzročnika i nemogućnost prikaza svih nalaza u produljenim i zakompliciranim boravcima. Setove koristimo za uvid u promjene izolacije uzročnika i mjesta pozitivnog uzorkovanja tijekom boravka, ali razlika dana proteklih između setova može drastično varirati od bolesnika do bolesnika. Manja količina podataka u razdoblju tijekom COVID-19 pandemije ograničava uočavanje statistički značajnih trendova.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Računalnom obradom 13741 mikrobiološki nalaz transformiran je u 1626 boravaka na JIL-u.

U odnosu na sve boravke na jedinici intenzivnog liječenja:

2. Bolesnici s pozitivnim nalazom imaju veću smrtnost i veću duljinu hospitalizacije
3. Bolesnici s pozitivnim nalazom imaju veću potrebu za korištenjem respiratora.

U odnosu na razdoblje prije COVID-19 pandemije:

4. U razdoblju COVID-19 pandemije manji je broj bolesnika u JIL-u.
5. U razdoblju COVID-19 pandemije značajno je manji udio bolesnika kojima je rađena mikrobiološka obrada s prvim pozitivnim nalazom unutar 48 h od prijema.
6. U razdoblju COVID-19 pandemije značajno je manji udio bolesnika sa barem jednim pozitivnim nalazom.
7. U razdoblju COVID-19 pandemije značajno manji je udio umrlih bolesnika kojima je rađena mikrobiološka obrada.
8. U razdoblju COVID-19 pandemije značajno je manji udio bolesnika primljenih s abdominalne kirurgije.
9. U razdoblju COVID-19 pandemije značajno je manja posječna duljina hospitalizacije, te je manji je medijan hospitalizacije bolesnika s pozitivnim nalazom.
10. U razdoblju COVID-19 pandemije u bolesnika s pozitivnim nalazom manji je medijan korištenja mehaničke ventilacije.
11. U razdoblju COVID-19 pandemije značajno manja je učestalost izolacije *Acinetobacter baumannii* i *Enterobacter species*, a učestalost izolacije *Pseudomonas aeruginosa* i koagulaza negativnih stafilokoka značajno je veća.

U razdoblju prije COVID-19 pandemije:

12. Uzorci iz aspirata dišnih puteva, urina i tjelesnih šupljina su bili značajno češće pozitivni pri početku boravka, dok su uzorci za hemokulturu i bris rane su bili značajno češće pozitivni u produljenim boravcima.
13. Učestalost izolacije *Acinetobacter baumannii* značajno se povećava u produljenim boravcima, dok se učestalosti izolacije *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* značajno smanjuju.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi studije:** pretvoriti postojeću bazu podataka u oblik koji je pogodan za uspoređivanje smrtnosti, učestalosti izolacije uzročnika i mjesta uzorkovanja pozitivnih mikrobioloških nalaza u razdobljima prije i tijekom COVID-19 pandemije.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Bolesnici i metode:** Mikrobiološki nalazi boravaka na Jedinici za intenzivno liječenje KBC Osijek promatrani su u razdoblju prije početka COVID-19 pandemije (24. 05. 2016. - 17. 04. 2020.) i tijekom pandemije (18. 04. 2020. - 10. 03. 2022.). Uspoređuju se izolirani patogeni uzročnici, mjesta uzorkovanja pozitivnih nalaza, odjeli s kojih su bolesnici primljeni, smrtni ishodi, duljine hospitalizacija i korištenja respiratora, s obzirom na promjene uzrokovane pandemijom.

**Rezultati:** Bolesnici s pozitivnim nalazom imaju veću smrtnost, dulju hospitalizaciju i veću potrebu za korištenjem respiratora. U razdoblju prije pandemije uočen je trend povećanja učestalosti izolacije *Acinetobacter baumannii* i smanjenja učestalosti izolacije *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* s obzirom na duljinu boravka. S obzirom na razdoblje prije pandemije, u razdoblju tijekom pandemije manji je broj bolesnika, manji udio pozitivnih bolesnika, manji udio umrlih, veći medijan korištenja respiratora i manji medijan duljine hospitalizacije u pozitivnih bolesnika, manja prosječna duljina hospitalizacije, manji udio primljenih s abdominalne kirurgije, manja učestalost izolacije *Acinetobacter baumannii* i *Enterobacter species*, te veća učestalost izolacije *Pseudomonas aeruginosa* i koagulaza negativnih stafilokoka.

**Zaključak:** Prilagodba baze podataka omogućila je uvid i analizu u ukupno 13741 mikrobiološka uzorka. COVID-19 pandemija uzrokovala je drastične promjene u načinu rada cijelog zdravstvenog sustava, a te su se promjene drastično odrazile na mikrobiološku situaciju JIL-a. U razdoblju tijekom COVID-19 pandemije manje je umrlih, inficiranih, i manji udio umrlih među pozitivnim bolesnicima. Smanjen protok bolesnika kroz zdravstveni sustav uzrokovao je promjenu u profilu bolesnika i težini bolesti, dok će se prave posljedice odgađanja elektivnih zahvata očitovati u nadolazećim studijama.

**Ključne riječi:** Baza podataka; bolesničke infekcije; COVID-19; infekcije; jedinica intenzivnog liječenja; mikrobiologija; smrtnost;

## 8. SUMMARY

### **Pathogenic bacteria isolated in intensive care unit during the period before and after the start of COVID-19 pandemic.**

**Objectives:** to convert the existing database into a form suitable for comparing the mortality, frequency of pathogenic bacteria isolation and sampling sites of positive microbiological findings in the period before and during the COVID-19 pandemic.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Patients and methods:** Microbiological findings from the intensive care unit of the Osijek Clinical hospital center were observed in the period before the start of the COVID-19 pandemic (May 24th, 2016. - April 17th, 2020.) and during the pandemic (April 18th, 2020. - March 10th, 2022.). Isolated pathogenic bacteria, sampling sites of positive findings, departments from which patients were admitted, mortality, lengths of hospitalization and ventilator use are compared, considering the changes caused by the COVID-19 pandemic.

**Results:** Patients with a positive microbiological finding have higher mortality, longer hospitalization and a greater need for ventilator use. In the period before the pandemic, the frequency of *Acinetobacter baumannii* isolation was increased in correlation with length of stay, while the frequency of *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* isolation was decreased. Compared to the period before the pandemic, the period during the pandemic had fewer patients, fewer patients with positive findings, lower mortality, higher usage of ventilators, shorter median length of hospitalization for patients with positive findings, shorter average length of hospitalization, fewer patients admitted from abdominal surgery ward, lower frequency of *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacter species* isolation, and higher frequency of *Pseudomonas aeruginosa* and coagulase negative *Staphylococci* isolation.

**Conclusion:** The adaptation of the database enabled the insight and analysis of a total of 13741 microbiological samples. The COVID-19 pandemic caused drastic changes in the way the entire healthcare system works, which had a noticeable effect on the microbiological situation of the ICU. In the period during the COVID-19 pandemic, there were fewer deaths, infections, and fewer deaths among positive patients. The reduced flow of patients through the healthcare system caused a change in the patient profile and the severity of the disease upon admission, while the consequences of postponing elective procedures will be revealed in future studies.

Keywords: COVID-19; database; infections; intensive care unit; microbiology; mortality; patient infections

**9. LITERATURA**

1. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, i sur. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87.
2. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, i sur. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–
3. Vucelić V, Klobučar I, Đuras-Cuculić B, Gverić Grginić A, Prohaska-Potočnik C, Jajić I, i sur. Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. *Croat Med J*. 2020;61(5):429–39.
4. Rafa E, Wałaszek MZ, Wałaszek MJ, Domański A, Róžańska A. The incidence of Healthcare-associated infections, their clinical forms, and microbiological agents in intensive care units in southern Poland in a multicentre study from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2238.
5. Alebel M, Mekonnen F, Mulu W. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and carbapenemase producing Gram-negative bacilli infections among patients in intensive care units of Felegehiwot Referral Hospital: A prospective cross-sectional study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:391–405.
6. Khilnani GC, Zirpe K, Hadda V, Mehta Y, Madan K, Kulkarni A, i sur. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(Suppl 1):S1–63.
7. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data [Internet]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>. Datum pristupa: 08.06.2022.
8. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):1747–59.

9. Mikić I. Prijemi u zavod za intenzivnu medicinu tijekom 2019. I 2020. godine i utjecaj pandemije COVID-19 na morbiditet i ishode liječenja pacijenata [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište J J Strossmayer. 2021.
10. Shahbaz M, Gao C, Zhai L, Shahzad F, Hu Y. Investigating the adoption of big data analytics in healthcare: the moderating role of resistance to change. *J Big Data*. 2019;6(1).
11. Poje I., Braović M. Bolnički informacijski sustav - prednosti i nedostaci u radu. Zagreb: Zdravstveno veleučilište [Internet]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/324767>. Datum pristupa: 08.06.2022.
12. Karlafti E, Benioudakis ES, Paramythiotis D, Sapalidis K, Kaiafa G, Didangelos T, i sur. Does the COVID-19 pandemic affect morbidity and mortality rates of emergency general surgery? A retrospective study from a single-center tertiary Greek hospital. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(11):1185.
13. Cano-Valderrama O, Morales X, Ferrigni CJ, Martín-Antona E, Turrado V, García A, i sur. Acute Care Surgery during the COVID-19 pandemic in Spain: Changes in volume, causes and complications. A multicentre retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2020;80:157–61.
14. Kvolik Pavić A, Zubčić V, Kvolik S. Workload changes during the COVID-19 pandemic and effects on the flow of cancer patients in the Maxillofacial Surgery Department. *Med Glas (Zenica)*. 2021;18(1):133–7.
15. Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Dorelli B, Barone LC, Giannini D, i sur. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):87.
16. De Bus L, Gadeyne B, Steen J, Boelens J, Claeys G, Benoit D, i sur. A complete and multifaceted overview of antibiotic use and infection diagnosis in the intensive care unit: results from a prospective four-year registration. *Crit Care*. 2018;22(1):241.
17. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: A century of challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):409–47.
18. Karn M, Bhargava D, Dhungel B, Banjara MR, Rijal KR, Ghimire P. The burden and characteristics of nosocomial infections in an intensive care unit: A cross-sectional study of



clinical and nonclinical samples at a tertiary hospital of Nepal. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2021;11(4):236–45.

19. Adams CE, Dancer SJ. Dynamic transmission of staphylococcus aureus in the intensive care unit. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):2109.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Leon Jedud

Datum rođenja: 02.11.1997.

Spol: muško

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Ivane Brlić-Mažuranić 13, 31000 Osijek, Hrvatska

E-adresa: [leon.jedud@gmail.com](mailto:leon.jedud@gmail.com)

Kontakt: +385 91 987 5200

### Radno iskustvo

- **Demonstratura**  
Akademska god. 2021./22. *Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Osijek*
- **Nacionalni dužnosnik za znanstvene razmjene (NORE-IN)**  
01.10.2018. – 01.10.2020 *CroMSIC Osijek, IFMSA.*
- **Predsjednik studentskog zbora**  
05.12.2018. – 01.10.2019. *Medicinski fakultet Osijek*
- **Član fakultetskog vijeća**  
01.10.2017. – 01.10.2019. *Medicinski fakultet Osijek*
- **Asistent u odboru za medicinsku edukaciju**  
01.02.2017. – 01.10.2018. *CroMSIC Osijek, IFMSA*

### Obrazovanje i osposobljavanje

- **IFMSA studentska razmjena**  
01.08.2018. – 30.08.2018. *IFMSA-Spain*  
Profesionalna razmjena na odjelu otorinolaringologije u bolnici "Hospital Clinico Universitario San Carlos" u Madridu.
- **Professional and Research Exchange Training**  
27.04.2017. – 01.05.2017. *IFMSA CZ*
- **Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine**  
10.2016. – 07.2022. *Medicinski fakultet Osijek*
- **Srednja škola**  
2012 – 2016 *I. gimnazija Osijek*
- **Osnovna škola**

2004 – 2012

*OŠ Ivan Filipović u Osijeku*

**Jezične vještine**

- Hrvatski jezik – materinski jezik
- Engleski jezik – C1
- Njemački jezik – A1