

Odnos patogenih bakterija i broja leukocita u aspiratu traheje s ishodom liječenja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja

Jakić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:152:787526>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



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

Ivana Jakić

ODNOS PATOGENIH BAKTERIJA I
BROJA LEUKOCITA U ASPIRATU
TRAHEJE S ISHODOM LIJEČENJA
BOLESNIKA U JEDINICI
INTENZIVNOG LIJEČENJA

Diplomski rad

Osijek, 2019.

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

Ivana Jakić

ODNOS PATOGENIH BAKTERIJA I
BROJA LEUKOCITA U ASPIRATU
TRAHEJE S ISHODOM LIJEČENJA
BOLESNIKA U JEDINICI
INTENZIVNOG LIJEČENJA

Diplomski rad

Osijek, 2019.

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

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

Rad ima 37 stranica, 11 tablica i 8 slika.

ZAHVALA

Prije svega, veliko hvala mentorici, prof. dr. sc. Slavici Kvolik, na strpljenju, svim prijedlozima, usmjeravanju i velikoj pomoći u izradi ovoga rada, kao i mojim kolegama koji su uvelike pomogli.

Mami i tati, cijeloj obitelji, divnim prijateljima i mom A. zahvaljujem na velikoj podršci, ljubavi i razumijevanju kroz sve godine studija. Bez njih, ovaj rad ne bi ugledao svjetlo dana.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Jedinica intenzivnog liječenja.....	1
1.1.2. Mehanička ventilacija.....	1
1.2. Pneumonije.....	2
1.3. Flora orofarinksa, biofilm	3
1.4. Aspirat traheje	4
1.5. Značaj izolacije patogenih bakterija.....	5
2. CILJEVI RADA	6
3. BOLESNICI I METODE	7
3.1. Materijali	7
3.1.1. Bolesnici.....	7
3.2. Metode.....	7
3.3. Statističke metode	7
3.4. Etička načela	8
4. REZULTATI	9
5. RASPRAVA	24
5.1. Komorbiditeti i profil bolesnika na JIL-u	24
5.2. Razlika između muškaraca i žena na Jedinici intenzivnog liječenja.....	26
5.3. Analiza nalaza uzoraka.....	26
5.4. Laboratorijski nalazi i tjelesna temperatura	27
5.5. Dijagnoza pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom	29
5.6. Nedostaci studije	30
6. ZAKLJUČAK	31
7. SAŽETAK	32
8. SUMMARY	33
9. LITERATURA	34
10. ŽIVOTOPIS	37

POPIS KRATICA

JIL	jedinica intenzivnog liječenja
GCS	engl. <i>Glasgow Coma Score</i>
IRV	engl. <i>Inverse Ratio Ventilation</i>
HFV	engl. <i>High Frequency Ventilation</i>
CMV	engl. <i>Controlled Mechanical Ventilation</i>
A / C	engl. <i>Assist / Control</i>
SIMV	engl. <i>Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation</i>
BIPAP	engl. <i>Biphasic Positive Airway Pressure</i>
APRV	engl. <i>Airway Pressure Release Ventilation</i>
PSV	engl. <i>Pressure Support Ventilation</i>
ASB	engl. <i>Assisted Spontaneous Breathing</i>
CPAP	engl. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
MRSA	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
ESBL	β laktamaze proširenog spektra
MRKNS	meticilin rezistentni koagulaza negativni <i>Staphylococcus aureus</i>
CRP	C – reaktivni protein
PCT	prokalcitonin

1. UVOD

1.1. Jedinica intenzivnog liječenja

Liječenje i skrb kritično oboljelih ili ozlijeđenih bolesnika odvija se u najopremljenijim jedinicama u bolnicama – jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Medicinska skrb o težim bolesnicima na jednom mjestu ima prednosti okupljanja specijalne opreme, posebno educiranog osoblja, stvaranje strategije liječenja, stvaranje i primjenu protokola liječenja, praćenje učinkovitosti liječenja, praćenje troškova liječenja te znanstvena istraživanja (1).

1.1.2. Mehanička ventilacija

Jedna od indikacija za prijem bolesnika u JIL jest potreba za mehaničkom ventilacijom (1). Standardni kriteriji za primjenu strojne ventilacije jesu: apneja ili odsutnost disanja, akutna respiracijska insuficijencija, prijeteća respiracijska insuficijencija, hipoksemična respiracijska insuficijencija s povećanim radom pri disanju (1), a indikacije su, uz respiracijsku insuficijenciju: kardiopulmonalna reanimacija, poslijeoperacijsko razdoblje, sepsa, porast intrakranijalnog tlaka, GCS (engl. *Glasgow Coma Score*) ≤ 8 te teške opekline lica i vrata s predvidivom oteklinom dišnog puta (2). Postoji nekoliko načina ventilacija: volumno kontrolirana ventilacija, tlačno kontrolirana ventilacija, inverzna ventilacija ili ventilacija obrnutog odnosa (*Inverse Ratio Ventilation* – IRV), gdje je vrijeme udisaja dulje od vremena izdisaja, visokofrekventna ventilacija (*High Frequency Ventilation* -HFV) kao primjena malih dišnih volumena uz visoku frekvenciju disanja te Hayekov respirator – tanki torakalni oklop koji stvara podtlak. Volumno kontrolirane ventilacije jesu: kontrolirana strojna ventilacija (*Controlled Mechanical Ventilation* - CMV) koja zahtjeva sedaciju i/ili mišićnu relaksaciju jer su svi udisaji potaknuti ventilatorom gdje bolesnikov udah nije moguć. Takva su asistirana kontrolirana ventilacija (*Assist/Control* – A/C), način na koji je svaki bolesnikov udisaj potpomognut ventilatorom i sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija (*Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation* – SIMV) koja je kombinacija spontanog disanja te spontane ventilacije. Tlačno kontrolirane ventilacije jesu: dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom (*Biphasic Positive Airway Pressure* – BIPAP) kao kombinacija spontanog disanja i strojne sinkronizirane ventilacije, ventilacija potaknuta tlakom u dišnim putevima (*Airway Pressure Release Ventilation* – APRV), kao ventilacija nalik na BIPAP, ali s izuzetno dugim inspirijem i kratkim ekspirijem, tlakom potaknuta ventilacija (*Pressure Support Ventilation* – PSV ili *Assisted Spontaneous Breathing* – ASB), spontano disanje sa

strojnom potporom, određeno tlakom i protokom te kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (*Continuous Positive Airway Pressure* - CPAP), gdje mali dišni putevi zbog pozitivnog tlaka ostaju konstantno otvoreni, čime se olakšava udisaj (1, 2).

Mehanička ventilacija značajni je čimbenik rizika za nastanak bolničke pneumonije, koja se pojavljuje u 8 do 41 % bolesnika koji su mehanički ventilirani (1).

1.2. Pneumonije

Pneumonije u mehanički ventiliranih bolesnika spadaju u najčešće ozbiljne nozokomijalne infekcije i u općim i u kirurškim JIL-ovima s incidencijom od visokih 23 % kod bolesnika koji su umjetno ventilirani (3). Bolničke pneumonije u mehanički ventiliranih bolesnika dijelimo na rane i kasne – rane nastaju prva četiri dana mehaničke ventilacije, a kasne nakon toga razdoblja. Patogeneza je različita, rane uglavnom povezujemo s postupkom intubacije (npr. za vrijeme kirurškog zahvata), a kasne s promjenom flore usne šupljine i slijevanja sekreta niz tubus. Orofaringealni sekret spušta se niz stijenke tubusa, a važno je spomenuti i ascendentnu translokaciju gram negativnim bakterijama podrijetlom iz crijeva. Česte su i egzogene infekcije, poglavito zbog kontaminacije cijevi ventilatora ili prijenosom bakterija iz nežive okoline na odjelu (1). Posebno su izloženi bolesnici s traumom, poglavito zbog aspiracije tijekom intubacije, dužeg mehaničkog ventiliranja, akutnog respiratornog distress sindroma ili smanjenja imunosti sekundarno njihovim ozljedama (3).

Najčešći uzročnici izolirani kod bolesnika s nozokomijalnim pneumonijama jesu MRSA i *Acinetobacter baumannii* (4). Bolnička pneumonija u mehanički ventiliranih bolesnika dijagnosticirat će se kada postoji klinička vjerojatnost za pneumoniju uz pozitivne bronhoalveolarne lavate (s više od 10^4 formiranih kolonija u mL uzorka) ili potvrđen pozitivan aspirat traheje (sa srednje do mnogo organizama te veći broj leukocita) (3) te kada je potvrđena pozitivna barem jedna hemokultura koja nije povezana s nekim drugim sijenom infekcije uz kliničke pokazatelje (4).

Klinički su pokazatelji pneumonije: novonastala febrilnost, gnojna sekrecija i postojanje zvučnih fenomena uz lokalni nalaz. Uz to, izraženi su i znakovi sustavnog upalnog odgovora – leukocitoza, povišenje CRP-a (C – reaktivni protein) i PCT-a (prokalcitonin) (1). Liječenje obuhvaća antimikrobno liječenje te potpurnu terapiju – infuzije, korekciju hipoksemije, prehranu bolesnika te liječenje eventualne disfunkcije organskih sustava (1). Antimikrobni režimi koji se koriste u empirijskom liječenju bakterijske pneumonije u

strojno ventiliranih bolesnika jesu: cefepim, ceftazidim, potom deeskalacija na cefalosporine druge ili treće generacije ili piperacilin-tazobaktam, pri čijoj primjeni će se kod osjetljivih sojeva napraviti deeskalacija na amoksicilin s klavulanskom kiselinom, imipenem, meropenem ili ciprofloksacin, ovisno o osjetljivosti izoliranih bakterija. Navedeni režimi mogu se rotirati (1). Odgovarajuća antibiotska terapija vrlo je bitna i za prevenciju nastanka bakterijemije te za bolji ishod liječenja. Kunac i sur. pokazali su da je neodgovarajuća antibiotska terapija bitan faktor za nastanak bakterijemije, gdje je 11 % bolesnika s odgovarajućom terapijom i nerezistentnim sojevima razvilo bakterijemiju, usporedno sa čak 32 % bolesnika koji su bili inficirani rezistentnim sojevima i primili neodgovarajuću terapiju (3).

Mortalitet povezan s bolničkom pneumonijom u mehanički ventiliranih bolesnika penje se na 13 %, a čak 52 % od svih bolničkih pneumonija u mehanički ventiliranih bolesnika mogle su se prevenirati (5).

Razvijene su brojne metode prevencije, a kao najvažnija izdvaja se redovito čišćenje trahealnog sekreta (1). Bitne su i česte promjene položaja bolesnika, elevacija glave na 30° obzirom na ravninu kreveta, profilaksa peptičkih ulkusa u smislu gastroprotektivne terapije zbog smanjenog rizika regurgitacije, profilaksa duboke venske tromboze, higijena usne šupljine, provođenje neinvazivne ventilacije ako je moguća, prevencija stvaranja biofilma na tubusu, selektivna crijevna i orofaringealna dekontaminacija, primjena probiotika te rana antibiotska terapija (1, 5).

1.3. Flora orofarinksa, biofilm

Usna je šupljina sijelo mnogih bakterija, uključujući vrste skupina: *Streptococcus*, *Gemella*, *Eubacterium*, *Selenomonas*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Atopobium*, *Rothia*, *Neisseria*, *Eikenella*, *Campylobacter*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium* i *Leptotrichia*. Navedeni oralni biofilm može sadržavati uzročnike infekcija na udaljenim dijelovima tijela (6). Velik broj respiratornih patogena, uključujući *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter cloacae* pronađeni su i dokazani u zubnom biofilmu kod bolesnika u JIL-u (6). Čak 80 % svih ljudskih bakterijskih infekcija povezano je sa stvaranjem biofilma (7).

Vrlo brzo nakon intubacije počinje proces stvaranja biofilma na unutrašnjoj površini distalne trećine endotrahealnog tubusa. Postoji nekoliko faza stvaranja – faza adhezije, faza agregacije, faza sazrijevanja, faza zrelog biofilma te faza disperzije (7). Diaconu i

sur. potvrđuju da je nastanak pneumonije u bolesnika s mehaničkom ventilacijom više povezan s endotrahealnim tubusom i biofilmom, nego sa samom ventilacijom (7). Nekoliko je mehanizama patogeneze koji povezuju biofilm na endotrahealnom tubusu s pneumonijom u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji – disperzija čestica biofilma i pasivno kretanje prema plućima te aerosolidacija i aspiracija biofilma (7).

Souza i sur. potvrđuju značajnu povezanost između nalaza oralnih uzoraka te aspirata traheje sljedećih uzročnika: *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter gergoviae*, *Streptococcus spp* i *Serratia marcescens*. Većina bolesnika imala je potvrđenu prisutnost uzročnika i u usnoj šupljini i u aspiratu traheje, a 25 % razvilo je pneumoniju (6). *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter spp.* bili su često identificirani unutar filma endotrahealnog tubusa, a imaju značajnu ulogu u etiologiji pneumonije u mehanički ventiliranih bolesnika (7). Učestalost aspiracijske pneumonije povećana je kod disfagije i oralne kolonizacije (6).

1.4. Aspirat traheje

Svim bolesnicima sa sumnjom na bolničku pneumoniju potrebno je uzeti uzorak iz donjih dišnih puteva za mikrobiološku analizu (8) kako bi se potvrdila klinička sumnja te odredila pravilna dijagnoza i ordinirala odgovarajuća antimikrobna terapija. Kod intubiranih bolesnika uzorkuje se kateterom naslijepo (traheobronhalni aspirat). Aspirat traheje u sterilnim uvjetima može obaviti educirana medicinska sestra ili tehničar, za razliku od bronhoskopskih načina za što je potrebno znanje i iskustvo vrsnog kliničara (8).

Uzorkovanje aspirata traheje i generalno, trahealna aspiracija pomoću čistog katetera za sukciju, neinvazivna je i jeftina metoda koja nosi minimalan rizik za bolesnika, a predstavlja idealan alat u identifikaciji uzročnika kako bi se optimizirala antimikrobna terapija (9). Uzorkuje se na način da osoblje umetne novi sterilni kateter za sukciju kroz endotrahealni tubus (kod već prethodno intubiranog bolesnika) dok se ne osjeti otpor (razina karine). Potom se kateter povuče kranijalno 2 cm te aspirira sekret (9, 10). Ako je sekret pregust, može se kroz kateter pustiti 3mL fiziološke otopine kako bi aspiracija bila moguća (9). Uzorak za mikrobiološku analizu obrađuje se mikrobiološki bojanjem prema Gramu te u kulturi kvantitativno ili semikvantitativno (8). Kada se koristi redovito, uz ostale kliničke metode dijagnostike, daje preciznu dijagnozu u 39 % bolesnika kojima bi uzorkovani uzorci bili potvrđeni kao „negativna kultura“ (9). Nedostatak tehnike jest

stvaranje biofilma unutar endotrahealnog tubusa pa mikroorganizmi koji ne uzrokuju pneumoniju mogu biti identificirani i tako utjecati na točnost dijagnoze (10).

1.5. Značaj izolacije patogenih bakterija

Očuvanje sterilnosti dišnih puteva, sukcija trahealnog sadržaja i ostale metode bitne su za prevenciju pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom i osiguravanje što boljeg ishoda liječenja bolesnika na JIL-u.

Za postavljanje dijagnoze pneumonije bitna je redovita analiza nalaza aspirata traheje (11). Dray i sur. pokazali su da je analiza aspirata dva puta tjedno dovoljna da predvidi nastanak pneumonije obzirom na vrijeme inkubacije, a uspješnost predikcije značajno pada ako je između aspirata proteklo više od 3 dana. Također, metoda je najuspješnija kada se vodi računa samo o posljednjem patogenu koji je u kolonizaciji (11). Strategija bazirana na analizi aspirata traheje mogla bi pomoći unaprijediti kvalitetu i sigurnost liječenja i smanjiti troškove.

2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada ovog istraživanja jesu:

1. Ispitati postoji li razlika u broju leukocita kod aspirata traheje uzorkovanih kod pacijenata s izoliranim različitim sojevima patogenih bakterija u aspiratima traheje u odnosu na normalne;
2. Ispitati je li broj leukocita u aspiratima traheje povezan sa sustavnim upalnim odgovorom, tj. vrijednostima leukocita i razine CRP-a u cirkulaciji te s ishodom liječenja.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Materijali

U ovom presječnom istraživanju analizirani su mikrobiološki nalazi uzoraka aspirata traheje (404), lavata bronha (14), transnazalnih aspirata traheje (8), aspirata bronha (15) i aspirata sukrvice na bujon (1) (u daljnjem tekstu: uzorci) te povijesti bolesti i terapijske liste bolesnika kojima su uzorci uzorkovani. Svi bolesnici liječili su se na Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek od 1. 1. 2018. godine do 31. 12. 2018. godine.

3.1.1. Bolesnici

Iz pismohrane Jedinice intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek, poznato je da je tijekom 2018. godine na liječenje primljeno ukupno 793 bolesnika. Za ovaj rad, kao ispitanici su analizirani oni bolesnici kojima su uzorkovani aspirati traheje i ostali gore navedeni uzorci. Od ukupno 197 bolesnika kojima je uzorkovan aspirat traheje, bilo je 126 muškaraca, a 71 žena. Bolesnici su prosječne dobi 65,29 godina, sa standardnom devijacijom 16,03 godine. Najmlađi bolesnik imao je 5, a najstariji 95 godina. Bolesnici su na Jedinici intenzivnog liječenja boravili u prosjeku 11,97 dana, sa standardnom devijacijom od 12,59 dana. Najkraći boravak na JIL-u iznosio je 1 dan, a najduži 76 dana.

3.2. Metode

Iz analize povijesti bolesti, terapijskih lista te mikrobioloških nalaza zabilježili su se demografski podatci (dob, spol), ukupan broj dana boravka na jedinici intenzivnog liječenja, dan kada je uzorak uzorkovan, laboratorijski parametri (broj leukocita u krvi, razina C – reaktivnog proteina, razina hemoglobina, razina prokalcitonina), trenutni antibiotik, rezultati mikrobiološke analize (broj i vrsta uzročnika, antibiogram, broj leukocita), uveden antibiotik, dijagnoza bolničke infekcije, ishod liječenja. Ovisno o rezultatu mikrobiološke analize, posebno su se promatrali sterilni i nesterilni uzorci, kao i uzorci koji su uzorkovani od bolesnika koji su nakon završenog liječenja u JIL-u premješteni na druge odjele i onih koji su umrli.

3.3. Statističke metode

Obrada podataka učinjena je uporabom statističkog programa IBM SPSS 20.0 Statistics for Windows, proizvođača IBM, SAD. Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i

relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Distribucija podataka ispitala se Kolmogorov-Smirnovljevim 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. Korelacije su izražene Point-Biserijalnim koeficijentom korelacije. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

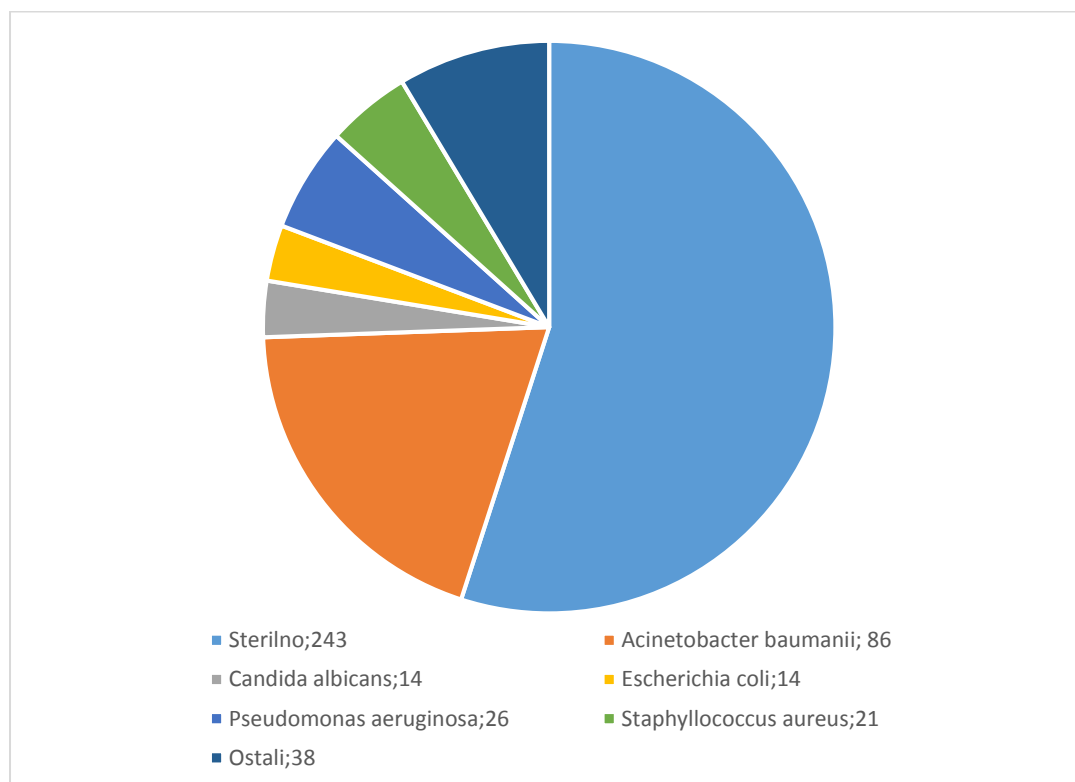
3.4. Etička načela

Dana 19. prosinca 2018. godine dobivena je pisana suglasnost Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek za provođenje istraživanja vezanog uz izradu diplomskog rada pod naslovom „Odnos patogenih bakterija i broja leukocita u aspiratu traheje s ishodom liječenja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja“, pod mentorstvom prof. dr. sc. Slavice Kvolik, dr. med. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima.

4. REZULTATI

U ovom presječnom istraživanju analizirana su ukupno 442 mikrobiološka nalaza uzoraka, od kojih je 64,93 % (287) uzorkovano muškarcima, a 35,07 % (155) ženama. Aritmetička sredina broja dana od prijema na JIL do uzorkovanja iznosila je 9,36 dana, sa standardnom devijacijom 1,41 dana. Najranije uzorkovan uzorak uzet je 1., a najkasnije 69. dana.

Uzorkovanjem su dobiveni sljedeći nalazi: 243 sterilna i 199 nesterilna nalaza (Slika 1.) Najčešći uzročnici bili su *Acinetobacter baumannii* (19,46 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,88 %), *Staphylococcus aureus* (4,75 %) te *Candida albicans* i *Echerichia coli* (3,17 %). Ostale bakterije pojavljivale su se u malom udjelu, uglavnom kao sporadični slučajevi. U 8 slučajeva radilo se o izolatu proteusa, u 4 slučajeva o *Klebsielli pneumonie ESBL*, u po 3 slučajeva o *Enterobacter spp.*, *Enterococcus fecalis* i pseudomonasu rezistentnom na karbapeneme. U po 2 slučaja izolat je bio *Candida glabrata*, *Enterococcus fecium*, MRSA te *Providencia stuarti*. U samo po jednom slučaju izolirani su *Candida kefyra*, *Escherichia coli ESBL*, *Klebsiella pneumoniae*, MRKNS, proteus ESBL te *Streptococcus haemolyticus*.



Slika 1. Udio sterilnih i nesterilnih nalaza s uzročnicima u ukupnom broju nalaza analiziranih u istraživanju.

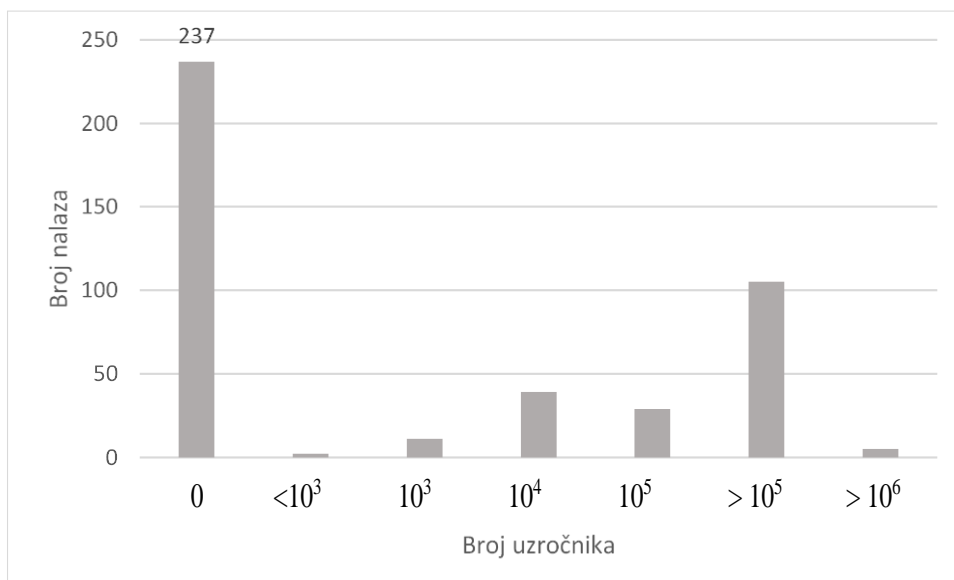
Istog dana kada je uzorkovan uzorak, napravljena je laboratorijska analiza krvi te je mjerena tjelesna temperatura, za što je izračunat medijan i interkvartilni raspon (Tablica 1.).

Tablica 1. Medijan i interkvartilni raspon laboratorijskih nalazi i tjelesne temperature bolesnika na dane kada su uzorci uzorkovani.

	Medijan	Interkvartilni raspon
Tjelesna temperatura (°C)	37,0	36,5 – 37,9
Hemoglobin (g/l)	103	94 – 115
Leukociti (10⁹/l)	12,5	9,6 – 18
CRP (mg/l)	155	105 – 246
PCT (ng/ml)	1,84	0,6 – 6,3

CRP – C – reaktivni protein, PCT - prokalcitonin

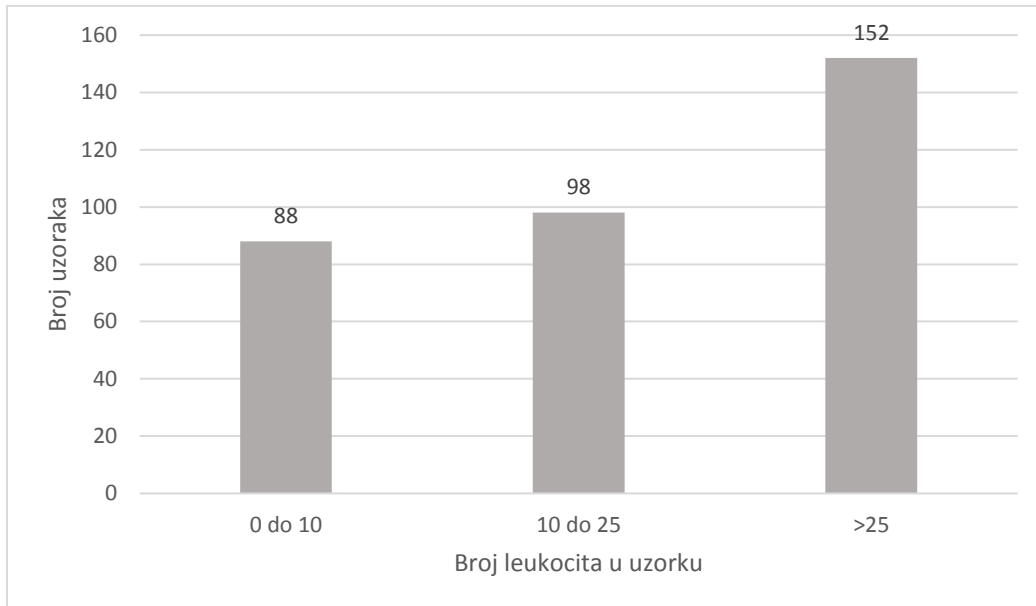
Analizirani su i mikrobiološki nalazi, a osim kvalitativne analize vrste uzročnika (Slika 1.), zabilježeni su broj uzročnika (Slika 2.) te broj leukocita u uzorku (Slika 3.).



Slika 2. Broj nalaza obzirom na broj uzročnika u uzorku

Najviše mikrobioloških nalaza, obzirom na uzročnike, bilo je sterilno (53,6 %), a u najmanjem broju nalaza pronađeno je < 10³ uzročnika (2 nalaza). Najviše nesterilnih nalaza

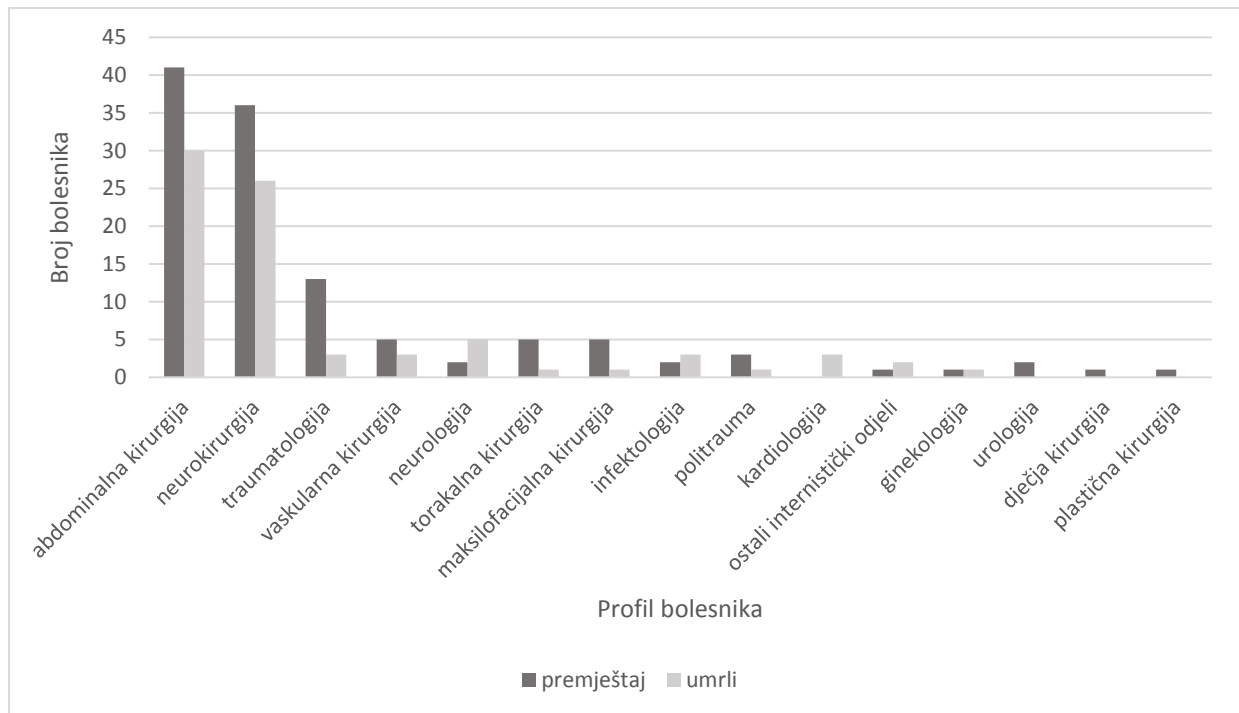
imalo je $> 10^5$ uzročnika (23,8 % svih nalaza). Obzirom na broj leukocita u uzorku, najviše nalaza imalo je > 25 leukocita (34,38 %), a najmanje 0 - 10 leukocita (19,91 %).



Slika 3. Broj nalaza obzirom na broj leukocita u uzorku.

Nesterilnih uzoraka po bolesniku bilo je prosječno 1,01, sa standardnom devijacijom 1,53, a sterilnih nalaza po bolesniku prosječno 1,23, sa standardnom devijacijom 1,12.

Prema razlici u ishodu liječenja (premještaj ili smrt), nema statističke značajnosti u dobi bolesnika, spolu, duljini boravka kod kirurških i nekirurških bolesnika. Bolesnici su na Jedinicu intenzivnog liječenja dolazili s različitih odjela, a Slika 4. pokazuje odnos profila bolesnika.



Slika 4. Broj premještenih i umrlih bolesnika ovisno o odjelu s kojega su bili upućivani na Jedinicu intenzivnog liječenja.

Iz Slike 4. vidi se da je najveći broj premještenih i umrlih bolesnika primljeno s abdominalne kirurgije, potom s neurokirurgije. Odjeli s kojih je primljeno više pacijenata koji su na kraju liječenja umrli nego premještenih jesu: neurologija, infektologija, kardiologija, ostali internistički odjeli.

Bolesnici su na odjel dolazili s raznim komorbiditetima, podatci o njima su prikupljeni te analizirani obzirom na ishod liječenja (Tablica 2.)

Tablica 2. Broj premještenih i umrlih bolesnika obzirom na komorbiditete

	Premještaj (n=118)	Umrli (n=79)	P
Kardiološke	49	48	0,008
Vaskularne	85	72	0,001
Respiratorne	74	52	0,66
Koagulacijske	4	2	0,73
Politrauma	32	14	0,13
Neurološke	69	44	0,69
Bubrežne	38	28	0,64
Gastrointestinalne	55	36	0,88
Hepatobilijarne	28	13	0,22
Sepsa	22	23	0,09
Neoplazme	42	16	0,02
Ginekološke	6	4	0,99
Metaboličke	29	19	0,93
Endokrinološke	32	19	0,62
Psihijatrijske	20	18	0,31
Infekcije mekih tkiva	27	14	0,38

χ^2 test

Iz tablice 2. vidi se da je najveći broj premještenih i umrlih bolesnika bolovao od vaskularnih komorbiditeta, uglavnom od hipertenzije. Statistički značajnim podacima pokazali su se podatci o kardiološkim komorbiditetima, vaskularnim komorbiditetima te bolestima koje uključuju neoplazme. U ovoj populaciji nađeno je bolje preživljenje kod pacijenata koji su primljeni u JIL nakon programskih operacija zbog karcinoma, dok je statistički značajno manje preživljenje kod pacijenata koji imaju kardiološke bolesti, poglavito infarkt miokarda u anamnezi.

Laboratorijski nalazi i tjelesna temperatura na dan uzorkovanja analizirani su i obzirom na ishod liječenja (Tablica 3.)

Tablica 3. Usporedba laboratorijskih nalaza i tjelesne temperature obzirom na ishod liječenja

	Premještaj		Umrli		P vrijednost
	(n = 118)		(n = 79)		
	Medijan	Interkvartilni raspon	Medijan	Interkvartilni raspon	
Temperatura (°C)	37	36,5 – 37,9	37,2	36,6 – 38,3	0,03
Hemoglobin (g/l)	103	94,5 – 113,5	102	92,2 – 118	0,98
Leukociti (10 ⁹ /l)	12,2	9,45 – 16,8	13,7	10 – 19,7	0,07
CRP (mg/l)	138,3	97,9 – 212,8	200	122,7 – 269,7	< 0,001
PCT (ng/ml)	1,56	0,47 – 6,05	1,91	0,62 – 9,6	0,26

* Mann Whitney U test; statistički značajne su razlike označene podebljano, CRP – C-reaktivni protein

Statistički su značajno veće vrijednosti tjelesne temperature i CRP-a u odnosu na ishod liječenja ($P < 0,05$).

Po spolu, nesterilnih uzoraka uzorkovanih od žena bilo je 60, sterilnih 94, a u muškaraca nesterilnih je bilo 139, a sterilnih 147. P vrijednost za te varijable iznosila je 0,05.

Tjelesna temperatura i laboratorijski nalazi analizirani su i u odnosu na spol (Tablica 4.)

Tablica 4. Usporedba laboratorijskih nalaza i tjelesne temperature obzirom na spol bolesnika.

	Muškarci (n = 126)		Žene (n = 71)		P vrijednost*
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	
Temperatura (°C)	37,31	1,14	36,89	1,08	< 0,001
Hemoglobin (g/l)	106,95	18,24	103,77	14,67	0,04
C – reaktivni protein (mg/l)	187,28	108,22	164	104,11	0,03

*Studentov T-test

Statistički je značajna razlika u vrijednostima tjelesne temperature, hemoglobina te CRP-a između muškaraca i žena potvrđena primjenom Studentova t-testa ($P < 0,05$ za sve usporedbe).

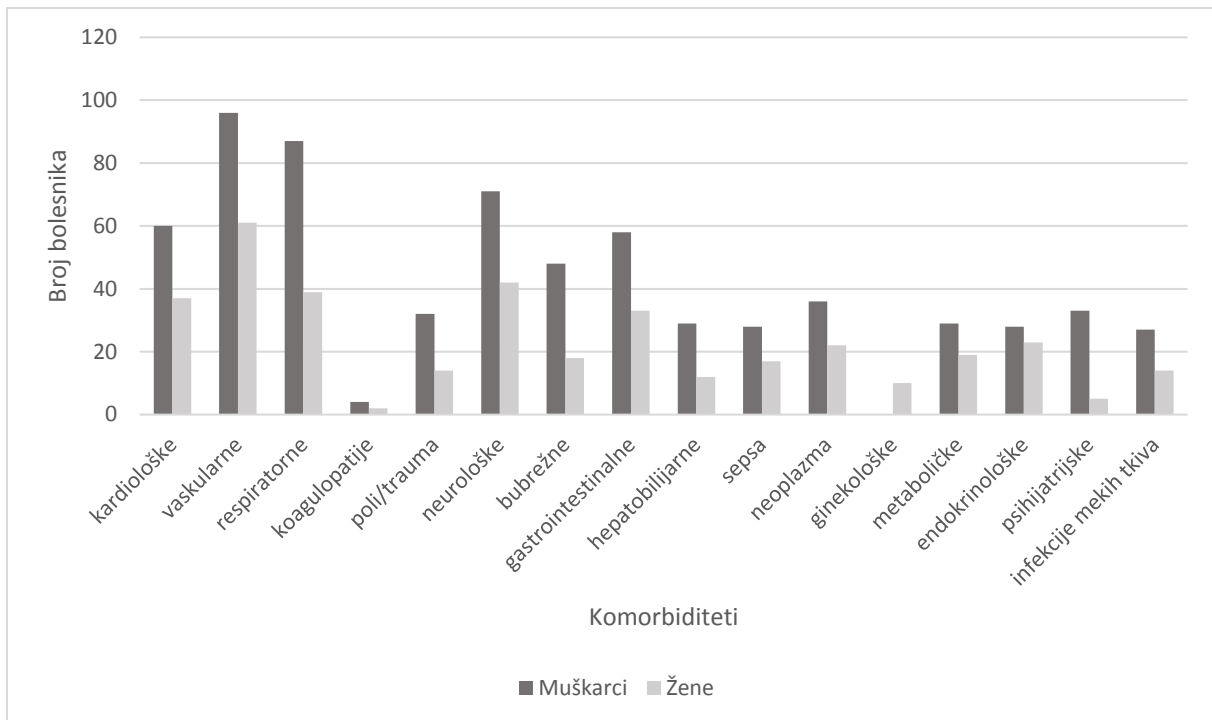
U tablici 5. prikazane su vrijednosti medijana i interkvartilnih raspona za vrijednosti leukocita i prokalcitonina, koje su pokazale nejednoliku distribuciju prema Kolmogorov-Smirnovljevom testu, a nisu se razlikovale kod muškaraca i žena.

Tablica 5. Prikaz medijana i interkvartilnog raspona za vrijednosti broja leukocita i razine prokalcitonina u krvi kod muškaraca i žena.

	Muškarci (n = 126)		Žene (n = 71)		P vrijednost*
	Medijan	Interkvartilni raspon	Medijan	Interkvartilni raspon	
Leukociti ($10^9/l$)	13,1	10 – 18,3	11,95	8,62 – 18	0,15
Prokalcitonin (ng/ml)	1,85	0,7 – 7,5	1,53	0,49 – 5,4	0,28

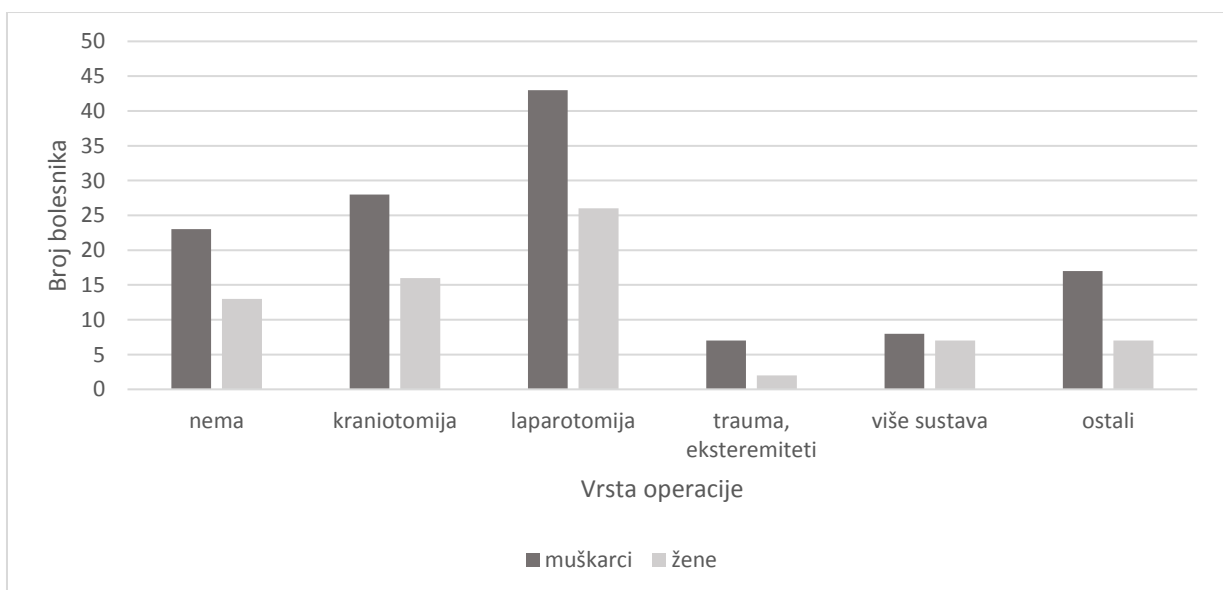
*Mann Whitneyev test

Muškarci i žene razlikovali su se po vrsti i broju komorbiditeta (Slika 5.), kao i po broju i vrsti operacijskih zahvata kojima su bili podvrgavani prije liječenja na JIL-u (Slika 6.).



Slika 5. Broj muškaraca (n = 126) i žena (n = 71) u ukupnom broju bolesnika sa određenim komorbiditetom

Najviše muškaraca i žena bolovalo je od vaskularnih te respiratornih bolesti, a veći nerazmjer uočava se kod politraume, bubrežnih i psihijatrijskih bolesti, gdje prevladavaju muškarci. Statističku značajnost pokazuje učestalost respiratornih bolesti (69,05 % muškaraca i 54,93 % žena ima respiratorni komorbiditet; χ^2 test, $p = 0,048$).



Slika 6. Raspodjela operacijskih zahvata u muškaraca (n = 126) i žena (n = 71) kod bolesnika hospitaliziranih na Jedinici intenzivnog liječenja tijekom 2018. godine.

Od operacijskih zahvata, najviše je bilo laparotomija, zatim kraniotomija, a u svemu prevladavaju muškarci.

Izrazito statistički značajnima pokazale su se vrijednosti broja dana od prijema na Jedinicu intenzivnog liječenja i uzorkovanja te ukupnog boravka na Jedinici intenzivnog liječenja obzirom na sterilnost uzorka (Tablica 6.).

Tablica 6. Usporedba broja dana od prijema na Jedinicu intenzivnog liječenja do uzorkovanja i ukupnog broja dana boravka na Jedinici intenzivnog liječenja obzirom na rezultat mikrobiološkog nalaza.

	Sterilni (N = 241)		Nesterilni (N = 199)		P - vrijednost
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	
Dan od prijema	7,19	8,59	11,8	13,34	< 0,001
Ukupan boravak	10,53	15,93	24,26	19,35	< 0,001

*Studentov Ttest

Bolesnici su na Jedinicu intenzivnog liječenja upućivani s različitih odjela, tj. bili su različitih profila. U tablici 7. prikazan je broj pacijenata primljen s različitih odjela obzirom na rezultat mikrobiološkog nalaza (sterilan, nesterilan).

Tablica 7. Profil bolesnika koji su primljeni na Jedinicu intenzivnog liječenja obzirom na rezultat mikrobiološkog nalaza.

	Sterilni (n = 241)	Nesterilni (n = 199)
Abdominalna kirurgija	68	62
Neurokirurgija	79	59
Traumatologija	33	31
Vaskularna kirurgija	14	18
Neurologija	4	4
Torakalna kirurgija	9	2
Maksilofacijalna kirurgija	8	1
Infektologija	1	6
Politrauma	7	4
Kardiologija	4	4
Ostali internistički odjeli	2	1
Ginekologija	1	3
Urologija	6	2
Dječja kirurgija	4	2
Plastična kirurgija	1	0

Iz povijesti bolesti prikupljeni su podaci o komorbiditetima bolesnika te su, ovisno o rezultatu mikrobiološkog nalaza, prikazani u tablici 8.

Tablica 8. Broj komorbiditeta u odnosu na sterilnost nalaza uzorka.

	Sterilni (n=241)	Nesterilni (n=199)	P*
Kardiološke	114 (47,3 %)	101 (50,75 %)	0,47
Vaskularne	183 (75,94 %)	155 (77,89 %)	0,63
Respiratorne	162 (67,22 %)	157 (78,89 %)	0,006
Koagulacijske	7 (2,9 %)	5 (2,51 %)	0,80
Politrauma	71 (29,46 %)	57 (28,64 %)	0,85
Neurološke	159 (65,98 %)	131 (65,83 %)	0,02
Bubrežne	92 (38,7 %)	75 (37,69 %)	0,92
Gastrointestinalne	104 (43,15 %)	95 (47,77 %)	0,34
Hepatobilijarne	65 (26,97 %)	39 (19,60 %)	0,70
Sepsa	50 (20,75 %)	53 (26,63 %)	0,15
Neoplazma	61 (25,31 %)	48 (24,12 %)	0,77
Ginekološke	7 (2,90 %)	9 (4,52 %)	0,37
Metaboličke	60 (24,90 %)	64 (32,16 %)	0,92
Endokrinološke	64 (26,56 %)	72 (36,18 %)	0,03
Psihijatrijske	53 (21,99 %)	40 (20,10 %)	0,63
Infekcije mekih tkiva	65 (26,97 %)	51 (25,63 %)	0,75

* χ^2 test, % u zagradi označava udruženost sterilnog ili nesterilnog nalaza sa određenim komorbiditetom

Iz tablice 8. vidljiva je statistička značajno veća učestalost nesterilnih nalaza kod pacijenata s respiratornim i endokrinološkim komorbiditetom te veća učestalost sterilnih nalaza kod pacijenata koji nemaju ovaj komorbiditet.

U našem uzorku, umrlo je 42 % bolesnika koji su imali dijagnozu bolničke pneumonije, što čini 26,3 % od ukupnog broja umrlih bolesnika u JIL-u u 2018. godini. Od ukupnog broja pacijenata koji su bili hospitalizirani u JIL-u 2018. godine, 4,4 % pacijenata umrlo je i imalo dijagnozu bolničke pneumonije.

Bolesnici su analizirani i na temelju toga jesu li kirurški pacijenti ili ne, odnosno je li prijemu na JIL prethodio kirurški zahvat. Nalaza od kirurških pacijenata koji su bili sterilni bilo je ukupno 196, a nesterilnih 164. Nalaza od pacijenata koji nisu bili operirani a bili su sterilni bilo je 44, dok je nesterilnih bilo 35. Navedeni podatci nisu pokazali statističku značajnost

razlike u učestalosti sterilnih i nesterilnih nalaza između kirurških i nekirurških pacijenata ($p = 0,84$). Kod reoperiranih pacijenata, sterilnih nalaza pronađeno je 61, a nesterilnih 69, dok je kod pacijenata koji nisu bili reoperirani sterilnih pronađeno 176, a nesterilnih 124. Navedeni podatci pokazali su statistički značajno veću učestalost nesterilnih nalaza kod reoperiranih pacijenata ($p = 0,03$).

Laboratorijski nalazi i tjelesna temperatura analizirani su i obzirom na sterilnost nalaza. U Tablici 9. vidi se statistička značajnost kod nalaza razine hemoglobina u krvi (Studentov T-test, $p = 0,02$).

Tablica 9. Usporedba laboratorijskih nalaza i tjelesne temperature obzirom na sterilnost nalaza

	Sterilni (N = 241)		Nesterilni (N = 199)		P vrijednost
	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	
Temperatura (°C)	37,09	1,12	37,25	1,16	0,85
Hemoglobin (g/l)	107	17,4	105	16,8	0,02
CRP (mg/l)	175,1	107,1	187,7	111,3	0,91

*T- test, CRP – C – reaktivni protein

U tablici 10. prikazan je odnos medijana te interkvartilnog raspona za broj leukocita u krvi te za razinu prokalcitonina u krvi. Ove vrijednosti pokazale su nejednoliku distribuciju prema Kolmogorov Smirnovljevom testu kod pacijenata sa sterilnim i nesterilnim nalazima uzoraka.

Tablica 10. Prikaz medijana i interkvartilnog raspona broja leukocita i razine prokalcitonina u krvi za pacijente sa sterilnim i nesterilnim nalazima.

	Sterilni (N = 241)		Nesterilni (N = 199)		P vrijednost*
	Medijan	Interkvartilni raspon	Medijan	Interkvartilni raspon	
Leukociti (10⁹/l)	12,4	9,5 – 17,2	12,7	9,6 – 18,3	0,47
Prokalcitonin (ng/ml)	2,295	0,67 – 5,63	1,56	0,58 – 9,59	0,88

*Mann Whitney U test

Dijagnoza bolničke infekcije zabilježena je i analizirana te uspoređena obzirom na sterilnost mikrobiološkog nalaza (Tablica 11.). Od bolesnika koji nemaju dijagnosticiranu infektivnu bolest, sterilnih nalaza bilo je 178, a nesterilnih 64 (P < 0,001).

Tablica 11. Usporedba dijagnosticiranih infekcija kod pacijenata sa sterilnim i nesterilnim nalazima uzoraka.

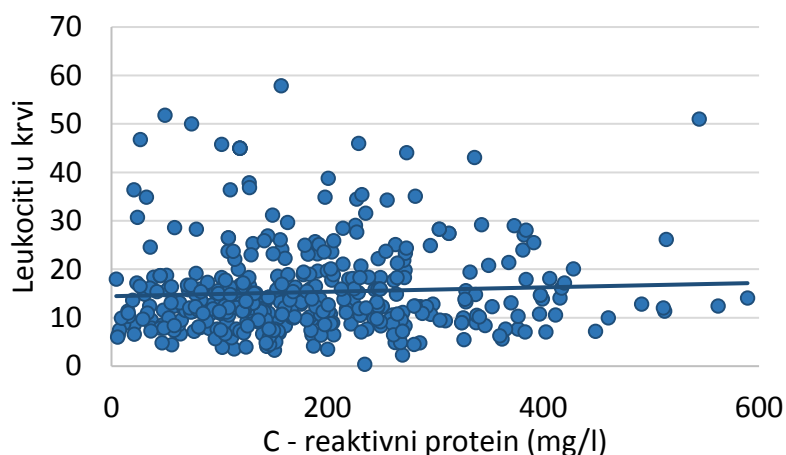
Dijagnoza	Sterilni (N = 241)		Nesterilni (N = 199)		Ukupno dijagnoza	P*
	Imaju	Nemaju	Imaju	Nemaju		
Sepsa	11	229	12	186	23	0,49
Pneumonija	22	218	96	102	118	< 0,001
Peritonitis	2	238	5	193	7	0,16
Infekcija CNS-a	2	238	0	198	2	0,50
Uroinfekcija	14	226	8	190	22	0,73
Infekcija operacijskog reza	5	235	4	194	9	0,96
Infekcije mekih tkiva	3	237	1	197	4	0,42
Kolonizacija	4	236	8	190	12	0,13

* χ^2 test, svi podatci nisu zabilježeni za sve pacijente

Visoku razinu statističke značajnosti pokazuju poveznice između dijagnosticirane infekcije i sterilnosti nalaza uzoraka u slučaju da nema nikakve dijagnoze infekcije i u slučaju dijagnosticirane pneumonije.

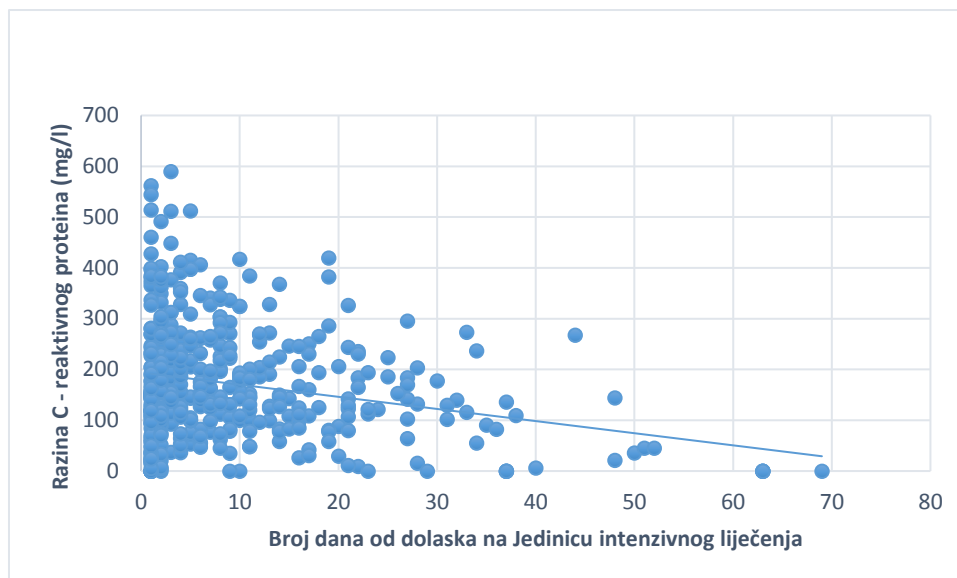
Različit ishod liječenja (premještaj ili smrt) također je uspoređen sa sterilnosti nalaza. Sterilnih nalaza kod bolesnika koji su bili premješteni bilo je 160, a nesterilnih 119. Sterilnih nalaza kod bolesnika koji su umrli bilo je 81, a nesterilnih 70. Navedeni podatci nisu pokazali statistički značajnu razliku između ishoda kod pacijenata sa sterilnim i nesterilnim nalazima ($p = 0,45$).

Analizom povezanosti potvrđeno je kako je broj leukocita u krvi pokazao negativnu korelaciju s duljinom boravka u JIL-u. Obzirom da je kod velikog broja pacijenata broj leukocita bio visok pri prijemu, on se smanjivao tijekom boravka u JIL-u ($r = -0,096$; $P = 0,04$). Leukociti kao pokazatelj upalnog odgovora nisu bili povezani s brojem leukocita u aspiratu, nalazom patogenih bakterija u aspiratu, sa sterilnošću uzoraka niti sa CRP-om (Slika 7.)



Slika 7. Odnos broja leukocita i C – reaktivnog proteina kod bolesnika kojima su uzeti aspirati traheje.

CRP kao pokazatelj upalnog odgovora također je pokazao negativnu korelaciju s danima boravka u JIL-u ($r = -0,172$; $P < 0,001$, Slika 8.) te korelaciju kod reoperiranih ($r = -0,182$; $P < 0,001$). Razina CRP-a je također bila statistički značajno povezana sa nepovoljnim ishodom liječenja ($r = 0,229$; $P < 0,001$), iako u našem uzorku nije bila povezana s brojem leukocita ili bakterija u aspiratu ($P > 0,05$).



Slika 8. Odnos razine C – reaktivnog proteina i broja dana od dolaska na Jedinicu intenzivnog liječenja

Analizom povezanosti također je potvrđeno da je povišena tjelesna temperatura povezana sa muškim spolom ($r = 0,176$, $P < 0,001$), mlađim bolesnicima ($r = -0,259$, $P < 0,001$) te nepovoljnim ishodom ($r = 0,128$, $P = 0,007$). Statistički je značajno da je razina hemoglobina u krvi u negativnoj korelaciji s brojem dana boravka na Jedinici intenzivnog liječenja ($r = -0,198$, $P < 0,001$) te kod reoperiranih bolesnika ($r = -0,162$, $P = 0,001$).

Broj dana koji su bolesnici primali antibiotike u pozitivnoj je korelaciji s brojem dana boravka na JIL-u ($r = 0,432$, $P < 0,001$). Statistički je značajna povezanost reoperacije i dužeg broja dana primanja antibiotika ($r = 0,095$, $P = 0,048$). Broj bakterija u uzorku povezan je s dužim boravkom ($r = 0,183$, $P < 0,001$) te s reoperacijom ($r = 0,114$, $P = 0,02$). Broj bakterija u uzorku povezan je i s brojem leukocita u uzorku ($r = 0,295$, $P < 0,001$). Broj leukocita u uzorku aspirata traheje u pozitivnoj je korelaciji s brojem dana od boravka na JIL-u ($r = 0,225$, $P < 0,001$), a negativnoj kod reoperacije ($r = -0,195$, $P < 0,001$). Povezanost ishoda liječenja i broja bakterija u uzorku te ishoda liječenja i broja leukocita u uzorku kao ni ishoda liječenja i rezultata nalaza (sterilan ili nesterilan) nije statistički značajna ($P > 0,05$).

5. RASPRAVA

Ovo presječno istraživanje u kojem su analizirana ukupno 442 mikrobiološka uzorka nije potvrdilo povezanost broja leukocita u aspiratu traheje s markerima sustavnog upalnog odgovora (leukocitima u krvi, CRP-om) te ishodom liječenja.

Razlog za ovakav rezultat može biti semikvantitativno određivanje broja leukocita u aspiratu traheje, koji se prema analizama učinjenim u našem mikrobiološkom laboratoriju učestalo iskazuju u rasponima. Ovi rasponi kod velikog broja nalaza preklapaju se te su navedene vrijednosti npr. < 5 , 5 do 10, < 10 , 10 do 15, 10 do 25, 15 do 20, 20 do 25 i > 25 . Podatke o broju leukocita teško je naći u dostupnoj literaturi, a novije studije poput Muzlovic i sur. iz 2015. godine veću značajnost pridaju analizi pojedinih podgrupa leukocita, poput CD64 neutrofila (12). Autori su pokazali kako je CD64 indeks $< 1,58$ povezan s boljim preživljenjem.

Ovo istraživanje također je potvrdilo povezanost u broju leukocita u aspiratu traheje s brojem bakterija iz istog uzorka. Povezanost broja leukocita i vrste bakterija rijetko je opisana u literaturi. Wilson i sur. istraživali su specifičnost aspirata traheje u dijagnostici respiratornih infekcija u intubirane djece te su utvrdili pozitivnu korelaciju broja bakterija u aspiratu s brojem neutrofila (13).

5.1. Komorbiditeti i profil bolesnika na JIL-u

Očekivano, ova studija potvrdila je značajan komorbiditet u ispitivanoj populaciji. Preko 70 % bolesnika bolovao je od vaskularnih komorbiditeta, uglavnom od hipertenzije. Od 38 bolesnika s psihijatrijskim komorbiditetom (uglavnom bolesnici s post-traumatskim stresnim poremećajem), u JIL-u je umrlo čak 18 jer je velik udio psihijatrijskih bolesnika počinio suicid. Analiza ishoda pacijenata vezana za komorbiditet, nalaze bakterija i ulazne dijagnoze u ovoj studiji manjkava je jer nije posebno obrađena kategorija pacijenata koji su u JIL primljeni radi obrade sa svrhom eksplantacije organa. Dio tih pacijenata imao je psihijatrijski komorbiditet ili teške ozljede glave s lošim neurološkim statusom već pri prijemu na JIL.

Statistički se značajno pokazalo da pacijenti s kardiološkim komorbiditetima, među kojima dominiraju fibrilacija atriya i preboljeli infarkt miokarda, imaju lošiji ishod liječenja. Na ovo utjecaj može imati, uz narušeno opće stanje, učestalo opsežna terapija koju pacijenti kronično koriste. Anatagonisti vitamina K i antiagregacijski lijekovi učestalo su zabilježeni kod pacijenata s ovim stanjima. Lošiji ishodi ovih pacijenata opisani su i u drugim studijama.

Steinberg i sur. opisuju da je atrijska fibrilacija u pozitivnoj korelaciji s lošijim ishodom pacijenata u septičkom šoku (14).

Statistički značajno veći broj nesterilnih nalaza imali su bolesnici s respiratornim komorbiditetom, što je i očekivano, obzirom da će bolesnici s npr. kronično opstruktivnom plućnom bolesti biti podložniji respiratornim infekcijama. Naši bolesnici s neurološkim komorbiditetom imali su više sterilnih uzoraka, za razliku od Iranske studije, gdje je 44,8 % bolesnika s nozokomijalnom pneumonijom imalo neurološki komorbiditet (15), a bolesnici s endokrinološkim komorbiditetom više nesterilnih. Veća učestalost sterilnih nalaza kod pacijenata s neurološkim bolestima uz sterilne nalaze i ovdje je povezan s bolesnicima koji su na JIL primljeni radi postupka eksplantacije organa.

Najveći broj bolesnika primljen je na Jedinicu intenzivnog liječenja s abdominalne kirurgije, zatim s neurokirurgije te traumatologije, za razliku od studije autora Japona i sur. gdje 45 % bolesnika dolazi na Jedinicu intenzivnog liječenja u sklopu neurološkog zbrinjavanja, a 20,7 % u sklopu postoperativnog zbrinjavanja (15). Preživljenje je u većem dijelu naše populacije usporedivo s onime u literaturi, osim u slučaju eksplantiranih, pacijenata sa Kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i pacijenata primljenih nakon reanimacije s internističkih odjela, gdje je veći broj umrlih bolesnika. Najveći apsolutni broj umrlih bolesnika dolazi s kirurških odjela – s abdominalne kirurgije i neurokirurgije.

Pacijenti s abdominalne kirurgije sve rjeđe se primaju u JIL-ove te se njihova perioperacijska skrb provodi prema ERAS protokolu (engl. *Enhanced recovery after surgery*). Ovaj protokol uključuje preoperacijsku pripremu pacijenata s optimizacijom krvne slike, minimalnim perioperacijskim gladovanjem, minimalno invazivnim kirurškim postupcima te kvalitetom kontrolom boli (16).

Nasuprot tome, u starijoj populaciji velik je broj pacijenata s malignim bolestima koji dolaze u izuzetno lošem stanju te se nakon hitnih operacija, najčešće u stanju ileusa, primaju u JIL. Takvi su i pacijenti iz ove studije, o čemu govori velik postotak postoperacijske respiracijske insuficijencije, aspiracijske pneumonije i visoki ulazni pokazatelji upale, naročito CRP. Kod ovih pacijenata veća je mogućnost aspiracije želučanog sadržaja, a zbog peritonitisa se provodi dugotrajna terapija antibioticima te je veći broj izoliranih patogena višestruko rezistentan. (17).

5.2. Razlika između muškaraca i žena na Jedinici intenzivnog liječenja

Statistički značajnom pokazala se poveznica između sterilnosti/nesterilnosti uzorka i spola pa su tako muškarci imali više nesterilnih nalaza u odnosu na sterilne, slično kao u Iranskoj studiji, gdje je omjer muškaraca i žena s nozokomijalnom pneumonijom 42 : 16 (15). Iako autori Iranske studije, Japoni i sur., ne navode razlog ovom izrazito velikom nerazmjeru među spolovima u odnosu na učestalost pneumonija, moguć uzrok tome što su u našoj studiji muškarci podložniji infekcijama i skloniji pneumonijama, vjerojatno je učestalija konzumacija alkohola i veći postotak pušača u odnosu na žene.

U usporedbi muškaraca i žena, statistički značajna razlika potvrđena je u tjelesnoj temperaturi – kod žena je bila niža, što je i očekivano obzirom da su imale i manje nesterilnih nalaza. Razina hemoglobina u krvi statistički je značajno veća u muškaraca, što je očekivano obzirom na fiziološke vrijednosti koje su veće u muškaraca.

Kao pokazatelj upale, CRP također je statistički značajno veći u muškaraca, zbog većeg broja nesterilnih nalaza. Razina leukocita i prokalcitonina nije se statistički značajno razlikovala. Muškarci imaju i statistički češće respiratorni komorbiditet, vjerojatno zbog većeg udjela pušača među muškarcima nego među ženama. Muškarci također prevladavaju u svim kategorijama operacijskih zahvata.

5.3. Analiza nalaza uzoraka

Najveći broj nalaza bio je sterilan, a najčešće utvrđena bakterija bila je *Acinetobacter baumannii*, kao i u ovim studijama (15,18), zatim *Pseudomonas aeruginosa*, kao u studiji autora Yagmurdura i sur. iz Turske (18). Ovi autori analizirali su uzročnike infekcije respiracijskog sustava u JIL-u bronhoalveolarnom lavažom te su dobili izrazito visoki postotak rezistencije izoliranih sojeva *Acinetobacter baumannii* (18). Broj leukocita u njihovoj populaciji bio je veći od $12 \cdot 10^6$ što je veće nego u našoj populaciji. Studija iz Indije autora Gupta i sur. pokazala je kako je *Pseudomonas aeruginosa* bila najčešće izolirana bakterija te su također zabilježili rastuću visoku rezistenciju kod ovih i drugih izoliranih Gram negativnih sojeva (19).

Candida albicans, kao predstavica gljivica, također je bila česta, a izolirane su i vrste *Candida glabrata* i *Candida kefyr*. U studiji Gupta i sur. iz 2017. godine (19) jedina gljivica bila je *Aspergillus fumigatus*. Najčešći patogeni organizmi asocirani s pneumonijama

povezanih s mehaničkom ventilacijom jesu multirezistentne bakterije (19). Studije pokazuju da je najveća smrtnost kod upala pluća uzrokovanih bakterijama *Pseudomonas aeruginosa*, zatim *Acinetobacter spp* i *Stenotrophomonas maltophilia*, koja u našem slučaju nije identificirana (12, 15). Smrtnost u studiji autora Muzlović i sur. iznosila je 46,9 % (12).

Po bolesniku, nesterilnih uzoraka bilo je prosječno 1,01, a sterilnih malo više, 1,23, tj. približno jednak broj sterilnih i nesterilnih uzoraka po bolesniku. Pojedini bolesnicima aspirat traheje uzorkovan je više puta zbog dužeg boravka na Jedinici intenzivnog liječenja ili zbog teže kliničke slike, a nekima je uzorkovan samo jednom, zbog odsustva simptoma i znakova infekcije ili zbog kratkog boravka na Jedinici intenzivnog liječenja. Uobičajen postupak kod pacijenata s dokazanom pneumonijom jest uzimanje kontrolnog nalaza aspirata traheje, prema kojemu se, uz laboratorijske pokazatelje i tjelesne temperature, određuje daljnje liječenje antibioticima.

Kod mehanički ventiliranih pacijenata unutar tubusa i u samoj traheji postoje povoljni uvjeti, koji pogoduju dobrom rastu kolonija i razmnožavanju bakterija. Najveći broj nesterilnih nalaza imalo je $> 10^5$ ili $> 10^6$, što se smatra dovoljnim brojem uzročnika za započinjanje terapije. Što se tiče broja leukocita u uzorku, 0 - 10 i 10 - 25 leukocita odražavaju slabiju upalnu reakciju. Kategorija > 25 leukocita čini više od trećine uzoraka, a zabilježena je kod pacijenata s većim brojem bakterija u uzorku koju nismo mogli povezati sa sustavnim, već s pojačanim lokalnim upalnim odgovorom – bilo zbog eventualnog uzročnika ili biofilma. Ljubljanska studija (12) proučavala je povezanost CD64 indeksa na neutrofilima te je utvrđeno da je CD64 indeks koristan dijagnostički alat u dijagnostici pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom, a zajedno s identifikacijom uzročnika, može biti i dobar prediktor liječenja.

5.4. Laboratorijski nalazi i tjelesna temperatura

Usporedbom tjelesne temperature i dobi našli smo kako pacijenti s uznapredovalom životnom dobi imaju manje febrilnih reakcija. Razlog ovome može biti njihova imunološka oslabljenost te su često skloni hipotermiji. Pri prijemu u JIL zabilježena je hipotermija kod velikog broja starijih neurokirurških pacijenata, posebice onih s akutnim subduralnim ili epiduralnim hematomom. Razlog hipotermiji osim septičkih odgovora mogu biti i centralni poremećaji termoregulacije u ovoj kategoriji bolesnika.

Bolesnici sa sepsom imaju ili vrlo visoku ili vrlo nisku tjelesnu temperaturu (> 38 °C, < 36 °C) te ili visok ili vrlo nizak broj leukocita u krvi ($> 12 \cdot 10^9/l$, $< 4 \cdot 10^9/l$). U ranije

navedenoj studiji autora Yagmundura i sur. porast temperature kod septičnih pacijenata s pneumonijom nije bio statistički značajno različit u odnosu na broj izoliranih bakterija, jednako kao i u našoj studiji (18).

Ova studija potvrdila je statistički značajnu povezanost sterilnosti nalaza i dana uzorkovanja u odnosu na prijemu jedinicu intenzivnog liječenja ($r = 0,195$, $P < 0,001$). U usporedbu je uzet redni broj dana boravka na jedinici intenzivnog liječenja i rezultat mikrobiološke analize te je potvrđeno da se šansa za nesterilan nalaz povećava brojem dana boravka. Bolesnici koji su u klinički težem stanju boravit će duže na jedinici intenzivnog liječenja, a pretpostavlja se da kod teških bolesnika slabi imunološki odgovor te su podložniji infekciji. Mortalitet bolesnika koji dugo borave na jedinici intenzivnog liječenja je velik. Iako je mortalitet u našem JIL-u povećan sa produljenjem liječenja, ima studija u kojima nije pokazana statistička značajnost u duljine boravka u JIL-u u odnosu na ishod. (18).

Podložnost infekciji u našoj studiji veća je što je bolesnik duže izložen mehaničkoj ventilaciji i što se duže razvija biofilm u tubusu. Neki autori smatraju kako je nesterilan nalaz rezultat kolonizacije i stvorenog biofilma te može otežati identifikaciju i eradikaciju pravog uzročnika infektivne bolesti. Turska studija pokazala je da je 34 % dijagnoza pneumonija zbog mehaničke ventilacije potvrđeno u prvih 5 dana boravka na jedinici intenzivnog liječenja (18).

Razina hemoglobina u krvi bila je statistički značajno veća kod bolesnika čiji su nalazi uzoraka bili sterilni – vjerojatno zbog toga što su bili klinički stabilniji pa samim time i imunološki kompetentniji. S produljenim liječenjem u JIL-u u našoj studiji povezana je statistički značajno veća učestalost anemije. Anemija je također povezana i s većim mortalitetom, a bolesnici s blagom anemijom imaju veću incidenciju komplikacija liječenja, što je proučavano u studiji autora Dakour – Aridi i sur. iz 2019. godine (20).

Broj leukocita u krvi i razina CRP-a pokazali su značajnu negativnu korelaciju s danima boravka na Jedinici intenzivnog liječenja, što je posljedica liječenja upale i septičnih epizoda s kojima se pacijenti učestalo primaju u JIL. U ranije navedenoj studiji Muzlovic i sur. pokazali su statističku značajnost povezanosti pneumonije s leukocitima u krvi, razinom prokalcitonina i pozitivnim nalazom hemokulture, ali nisu imali visok prediktivni značaj u odnosu na vrstu infekcije. (12)

Isto je potvrđeno u našoj studiji, da je razina CRP-a bila viša kod reoperiranih bolesnika. U našoj studiji CRP je bio izrazito povezan sa smrtnošću. CRP kao pokazatelj sustavnog upalnog odgovora u ovoj studiji nije povezan s brojem leukocita ili uzročnika u uzorku, kao ni

u Turskoj studiji (18). Neke studije pokazale su da je CRP vrlo nespecifičan parametar akutnog upalnog odgovora, čija razina u krvi može biti povišena u autoimunim bolestima, tumorima, ishemijama te virusnim upalama (12, 21), a samim tim nije niti statistički relevantan pokazatelj bakterijske pneumonije (18), za razliku od razine prokalcitonina, koja je superiornija nad CRP-om (18). S druge strane, čak i niske razine prokalcitonina mogu zavarati, budući da su bolesnici u sepsi koji su imali razinu prokalcitonina $< 0,5\mu\text{l/l}$ imali pozitivan nalaz hemokulture u čak 25 % slučajeva (12, 22, 23).

5.5. Dijagnoza pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom

Statistički je značajno da bolesnici koji imaju nesterilan nalaz uzorka češće imaju pneumoniju, što je očekivano, obzirom da se radi o mikrobiološkom uzorku iz respiratornog trakta. Bolnička pneumonija druga je po redu nozokomijalna infekcija – odmah poslije uroinfekcija (15). U studiji iz Irana kliničari su dijagnosticirali pneumoniju slijedeći ove kriterije: vidljiva promjena na RTG snimku pluća u kombinaciji s barem još dva klinička znaka pneumonije – purulentni sputum, tjelesna temperatura iznad 38°C , leukocitoza i sl. (15). U Ljubljanskoj studiji kliničari su se služili kliničkim pregledom u kombinaciji s mjerenjem razine CRP-a u krvi i PCT-a, kao i identifikacijom patogena iz aspirata traheje ili iz hemokultura (12).

Dijagnoza pneumonije u našoj ispitanoj populaciji postavljala se na temelju niza parametara, poput auskultacijskog nalaza, prisutnosti sekreta u dišnome putu, RTG snimka, laboratorijskih pokazatelja i febriliteta uz mikrobiološku dijagnostiku. Stoga postoji dio bolesnika koji imaju nesterilan nalaz, a nemaju dijagnozu pneumonije. Razlog je – moguća nepažnja kliničara u zabilježavanju bolničke infekcije, posebice kod pacijenata koji imaju druge dijagnoze infekcija, poput peritonitisa, uroinfekcije ili infekcije rane. Kod bolesnika koji nemaju dijagnosticiranu infekciju, značajno je više sterilnih, nego nesterilnih nalaza uzoraka. Naša studija nije povezala učestalost sterilnih i nesterilnih nalaza s ishodom pacijenata, kao što je opaženo i u studiji Muzlovic i sur. (12). Ovi autori pokazali su da analiza mikrobioloških uzoraka aspirata traheje ne može adekvatno prognozirati preživljenje bolesnika, ali situacija se mijenja ako se u obzir uzme i uzorak hemokulture. Naime, problem nastaje kada identificirani patogen u uzorku aspirata traheje nije uzročnik infekcije, nego produkt kontaminacije. Navedeni autori (12) preporučuju da se mikrobiološki nalazi aspirata traheje i hemokulture uzorkuju i tumače istovremeno, kako bi se potvrdilo septično stanje uzrokovano patogenom iz respiratornog trakta i adekvatno predvidio tijek bolesti i ishod liječenja.

Usporedba ishoda liječenja i sterilnosti nalaza uzorka nije pokazala statističku značajnost pa je premještaj na drugi odjel ili smrtni ishod nezavisan o tome je li patogen izoliran iz uzorka, iako radovi pokazuju da je pneumonija primarni uzrok smrti u Jedinicama intenzivnog liječenja (15).

5.6. Nedostatci studije

Iako je studija presječno istraživanje, karakter studije je retrospektivni, obzirom da su se povijesti bolesti i terapijske liste analizirale iz pismohrane. Studija bi bila vjerodostojnija da je bila prospektivna. Nedostatak je i što upalni parametri nisu povezivani sa sijelom infekcije – neki bolesnici sa sterilnim nalazom aspirata imali su visoke razine markera upalnog odgovora zbog neke druge infekcije, npr. uroinfekcije.

Zbog brojnih sijela infekcija s kojima pacijenti dolaze u JIL, kao i antibiotika koji su uvedeni empirijski, nije bilo moguće analizirati povezanost primijenjene terapije s vrstom bakterije. Antibiotici su često prepisani prema nalazu antibiograma iz drugih sijela koja ovdje nisu analizirana ili su primjenjivani empirijski i nastavljeni u terapiji zbog pozitivnog laboratorijskog i kliničkog odgovora.

Neke dijagnoze bolničkih pneumonija nisu zabilježene, npr. zbog nedostatka zapisa na terapijskim listama. U obzir nisu uzimane razlike između kirurških bolesnika na elektivnom zahvatu i hitnih stanja, kao ni donori organa (u 2018. godini u KBC Osijek bilo ih je 24).

Nova prospektivna studija koja bi ciljano bilježila veći broj podataka te dala odgovore na ranije navedene nedostatke mogla bi bolje povezati ciljane biološke i fiziološke markere koji su povezani s pojedinom vrstom bakterijske infekcije u JIL-u. Primjena novije i brže dijagnostike koja bi mogla dati odgovor o uzročniku infekcije prije pojave sustavnih simptoma mogla bi i promijeniti ishod liječenja.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Aspirat traheje najčešće je sterilan, a najčešće izolirani patogeni jesu: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas auerginosa* i *Staphylococcus aureus*;
2. Najveći broj bolesnika na JIL primljen je s abdominalne kirurgije, a najčešći komorbiditeti bile su vaskularne bolesti;
3. Većina bolesnika je prije prijema na JIL bila operirana, a najčešća operacija bila je laparotomija;
4. Razina CRP-a u krvi viša je kod bolesnika sa smrtnim ishodom;
5. Tjelesna temperatura viša je kod bolesnika sa smrtnim ishodom;
6. Žene imaju nižu razinu hemoglobina u krvi od muškaraca, ali i nižu tjelesnu temperaturu i razinu CRP-a;
7. Muškarci na JIL-u imaju češće respiratorni komorbiditet nego žene;
8. Bolesnici s respiratornim komorbiditetima češće imaju nesterilne nalaze aspirata traheje;
9. Razina hemoglobina niža je kod bolesnika s nesterilnim aspiratom traheje;
10. Bolesnici s nesterilnim aspiratom traheje češće imaju dijagnosticiranu pneumoniju;
11. Broj leukocita u aspiratu traheje povezan je s većim brojem bakterija u uzorku;
12. Broj leukocita u aspiratu traheje nije povezan s vrijednostima leukocita u krvi, razinom CRP-a te ishodom liječenja.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ispitati postoji li razlika u broju leukocita kod aspirata traheje uzorkovanih kod pacijenata s izoliranim različitim sojevima patogenih bakterija u aspiratima traheje u odnosu na normalne. Ispitati je li broj leukocita u aspiratima traheje povezan sa sustavnim upalnim odgovorom te s ishodom liječenja.

Nacrt studije: presječno istaživanje

Bolesnici i metode: U istraživanje je bilo uključeno 198 bolesnika hospitaliziranih na JIL-u KBC Osijek od 1. 1. 2018. do 31. 12. 2018. kojima je uzorkovan aspirat traheje. Bolesnicima su analizirane povijesti bolesti, terapijske liste i 443 nalaza uzoraka aspirata traheje. Identificirani su patogeni i zabilježen je broj leukocita u uzorku aspiratu te su ti podatci uspoređeni s markerima sustavnog upalnog odgovora i ishodom liječenja. Korištene statističke metode jesu: Studentov t test, Mann-Whitneyev test, χ^2 test, Point-Biserijalni koeficijent korelacije. Sve P vrijednosti dvostrane su, a razina značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Rezultati: Bolesnici su prosječne dobi 65,29 godina, a najviše bolesnika na JIL primljeno je s abdominalne kirurgije. Najviše uzoraka bilo je sterilno, a najčešće izolirana bakterija je *Acinetobacter baumannii*. Statistički je značajna negativna korelacija broja leukocita u krvi i razine CRP-a s danima boravka na JIL-u ($r = -0,172$, $P < 0,001$). Utvrđeno je da bolesnici koji imaju nesterilan nalaz aspirata češće imaju pneumoniju ($P < 0,001$).

Zaključak: Broj bakterija u aspiratu traheje statistički je značajno povezan s većim brojem leukocita u aspiratu. Broj leukocita u aspiratu nije statistički značajno povezan sa sustavnim upalnim odgovorom i ishodom liječenja u JIL-u koji mogu biti odraz niza drugih upalnih stanja.

Ključne riječi: aspirat traheje, bolnička pneumonija, jedinica intenzivnog liječenja, leukociti, sustavni upalni odgovor

8. SUMMARY

Objectives: The aim of this study was to research correlation in the number of leukocytes in tracheal aspirates sampled in patients with various isolated pathogenic bacteria in relation to normal aspirates. Furthermore, the aim was to research the correlation between the number of leukocytes in tracheal aspirates and systemic inflammatory response, i.e. leukocyte levels and CRP levels, as well as the outcome of treatment.

Study design: Cross-sectional study

Patients and Methods: The study included 198 patients hospitalized at Intensive care unit of the Clinical Hospital Centre Osijek from 1st January 2018 to 31st December 2018, sampled for tracheal aspirates. The data were obtained from the disease history analysis, therapeutic lists and 443 tracheal aspirate samples. Pathogens were identified and the number of leukocytes in the aspirate sample was recorded. The data were compared with the systemic inflammatory response markers and the outcome of the treatment. The statistical methods used are: Student's t-test, Mann-Whitney test, χ^2 test, Pearson correlation coefficient. All P values are twofold, and the level of significance is set at $p < 0.05$.

Results: Average age of patients was 65.29, and most patients at ICU were admitted to abdominal surgery. The majority of the samples were sterile, and the most common bacterium isolator was *Acinetobacter baumannii*. Statistically, there is a significant negative correlation between the number of leukocytes and CRP levels with the number of days spent at ICU ($r = -0,172$, $P < 0,001$). Patients with non-sterile aspiration findings are more likely to suffer from pneumonia ($P < 0,001$).

Conclusion: The number of bacteria in tracheal aspirate is statistically significantly associated with the higher number of leukocytes in the aspirate. The number of leukocytes in aspirates was not statistically significantly associated with systemic inflammatory response and the treatment outcome.

Keywords: tracheal aspirate, hospital - acquired pneumonia, intensive care units, leukocytes, systemic inflammatory response

9. LITERATURA

1. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
2. Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. 2., dopunjeno i izmjenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
3. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, Horng H, Lavery RF, Livingston DH. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014.;15(2):77–83.
4. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, i ostali. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Crit Care [Internet]*. 2011/02/16. 2011.;15(1):R62–R62. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324159>
5. Lau ACW, So HM, Tang SL, Yeung A, Lam SM, Yan WW. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi*.2015.;21(1):61–8.
6. Souza LCD, Mota VBR da, Carvalho AVDSZ de, Correa R da GCF, Liberio SA, Lopes FF. Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. *Braz Oral Res*. 2017.;31:e38.
7. Diaconu O, Siropol I, Polosanu LI, Grigoras I. Endotracheal Tube Biofilm and its Impact on the Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia. *J Crit care Med (Universitatea Med si Farm din Targu-Mures)*. 2018.;4(2):50–5.
8. Puretić H, Žuljević E, Jakopović M. Bolničke pneumonije. *Medicus [Internet]*. 2016 [pristupljeno 11.06.2019.];25(1 Pneumonije):47-55. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/161766>
9. McCauley LM, Webb BJ, Sorensen J, Dean NC. Use of Tracheal Aspirate Culture in Newly Intubated Patients with Community-Onset Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016.;13(3):376–81.
10. Frota OP, Ferreira AM, Barcelos L da S, Watanabe E, Carvalho NCP, Rigotti MA. [Collection of tracheal aspirate: safety and microbiological concordance between two techniques]. *Rev Esc Enferm USP*. 2014.;48(4):618–24.
11. Dray S, Coiffard B, Persico N, Papazian L, Hraiech S. Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit? *Ann Transl Med*. 2018.;6(21):421.

12. Muzlovic I, Ihan A, Stubljarić D. CD64 index on neutrophils can diagnose sepsis and predict 30-day survival in subjects after ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries.* 2016.;10(3):260–8.
13. Willson DF, Conaway M, Kelly R, Hendley JO. The lack of specificity of tracheal aspirates in the diagnosis of pulmonary infection in intubated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2014.;15(4):299–305.
14. Steinberg I, Brogi E, Pratali L, Trunfio D, Giuliano G, Bignami E, i ostali. Atrial Fibrillation in Patients with Septic Shock: A One-Year Observational Pilot Study. *Turkish J Anaesthesiol Reanim.* 2019.;47(3):213–9.
15. Japoni A, Vazin A, Davarpanah MA, Afkhami Ardakani M, Alborzi A, Japoni S, i ostali. Ventilator-associated pneumonia in Iranian intensive care units. *J Infect Dev Ctries.* 2011.;5(4):286–93.
16. Gupta R, Senagore A. Immunonutrition within enhanced recovery after surgery (ERAS): an unresolved matter. Sv. 6, *Perioperative medicine (London, England). England;* 2017. str. 24.
17. Abu Elyazed MM, El Sayed Zaki M. Value of procalcitonin as a biomarker for postoperative hospital-acquired pneumonia after abdominal surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2017.;70(2):177–83.
18. Yagmurdur H, Tezcan AH, Karakurt O, Leblebici F. The efficiency of routine endotracheal aspirate cultures compared to bronchoalveolar lavage cultures in ventilator-associated pneumonia diagnosis. *Niger J Clin Pract.* 2016.;19(1):46–51.
19. Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M, Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017.;9:47–50.
20. Dakour-Aridi H, Giuliano K, Locham S, Dang T, Siracuse JJ, Malas MB. Perioperative blood transfusion in anemic patients undergoing elective endovascular abdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2019.;
21. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2003.;29(8):1384–9.
22. Au-Yong A. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 2: C-reactive protein in the diagnosis of bacteraemia. *Emerg Med J.* 2012.;29(5):423–4.

23. El Solh AA, Akinnusi ME, Pineda LA, Mankowski CR. Diagnostic yield of quantitative endotracheal aspirates in patients with severe nursing home-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2007.;11(3):R57.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

Ivana Jakić

Mjesto i datum rođenja: Osijek, 16. 2. 1995.

Kućna adresa: Bihaćka 37, 31 000 Osijek

Kontakt: ivanajakic031@gmail.com, 098 929 91 09

Obrazovanje:

Od 2009. do 2013. I. Gimnazija Osijek

Od 2013. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine, Medicinski fakultat Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku