



Središnja medicinska knjižnica

Balen Topić, Mirjana (2011) *Bolničke infekcije krvotoka u mehanički ventiliranih infektoloških bolesnika starije životne dobi [Intensive care unit acquired bloodstream infections – impact of the patient`s age].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1472>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirjana Balen Topić

**Bolničke infekcije krvotoka
u mehanički ventiliranih infektoloških
bolesnika starije životne dobi**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Klinici za infektivne bolesti “ Dr. Fran Mihaljević“
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Bruno Baršić

ZAHVALA

Najljepše zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Brunu Baršiću, pročelniku Zavoda za neuroinfektologiju sa centrom za intenzivno liječenje infektoloških bolesnika, koji me je potaknuo na izradu ovog rada te mi je pritom svesrdno pomogao svojim znanjem i iskustvom.

Zahvaljujem se kolegici mr. sc. Mariji Santini, dr. med. koja je sudjelovala u uređivanju baze podataka te prof. dr. sc. Arijani Tambić - Andrašević, pročelnici Zavoda za kliničku mikrobiologiju i višoj medicinskoj sestri Mariji Čulo zbog strpljenja i pomoći pri nadopunjavanju bakterioloških podataka za provedbu ovog istraživanja.

Posebno se zahvaljujem mojoj obitelji na razumijevanju i podršci.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	DOSADAŠNJE SPOZNAJE O BOLNIČKIM INFEKCIJAMA KRVOTOKA U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI	2
2.	HIPOTEZA	4
3.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	4
3.1.	OPĆI CILJ	4
3.2.	SPECIFIČNI CILJEVI	4
4.	ISPITANICI I METODE	5
4.1.	USTROJ ISTRAŽIVANJA	5
4.2.	MJESTO I VRIJEME	5
4.3.	ISPITANICI	5
4.4.	ISTRAŽIVANI ČIMBENICI.....	6
4.4.1.	ISTRAŽIVANE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE ZNAČAJKE.....	6
4.4.2.	ČIMBENICI ISHODA	7
4.5.	KLINIČKI KRITERIJI.....	7
4.6.	STATISTIČKA ANALIZA	8
5.	REZULTATI	10
5.1.	UKLJUČIVANJE BOLESNIKA U ISTRAŽIVANJE.....	10
5.2.	KRETANJE BROJA BOLESNIKA PO GODINAMA PRAĆENJA PREMA DOBNIM SKUPINAMA	12
5.3.	OSNOVNE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESNIKA .	14
5.4.	UČESTALOST BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA	18
5.5.	ČIMBENICI POVEZANI S NASTANKOM BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA	23
5.5.1.	UTVRĐIVANJE ČIMBENIKA POVEZANIH S NASTANKOM BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA – BIVARIJANTNA ANALIZA	23

5.5.2. UTVRĐIVANJE ČIMBENIKA POVEZANIH S NASTANKOM BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA - MULTIVARIJANTNA ANALIZA	30
5.6. UTJECAJ POJAVE BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA NA ISHOD LIJEČENJA.....	32
5.6.1. ANALIZA 28-DNEVNOG PREŽIVLJAVANJA	32
5.6.2. ANALIZE ISHODA LIJEČENJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU	35
5.6.2.1. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU.....	38
5.6.2.2. ANALIZA 28-DNEVNOG PREŽIVLJAVANJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU.....	40
5.6.2.3. ANALIZA TRAJANJA LIJEČENJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU.....	42
5.7. ETIOLOGIJA BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA.....	44
6. RASPRAVA.....	50
7. ZAKLJUČAK.....	67
8. SAŽETAK.....	68
9. SUMMARY	69
10. LITERATURA	70
11. ŽIVOTOPIS	81

POPIS KRATICA (abecednim redom)

- APACHE II score - „Acute Physiology And Chronic Health II score“
- skor akutne fiziologije i kroničnog zdravlja II
- ARE - Ampicillin Resistant Enterococci – enterokoki neosjetljivi na ampicilin
- BIK - bolnička infekcija krvotoka
- BSI - „Blood stream infection“ – infekcija krvotoka
- CDC - „Centers for Disease Control“ – Centri za kontrolu bolesti
- CEF 3 R – neosjetljivi na cefalosporine treće generacije
- CI - „Confidence Interval“ – granice pouzdanosti
- CVK - centralni venski kateter
- ESBL - „Extended Spectrum Beta-Lactamase“ – beta-laktamaze proširenog spektra
- GCS - „Glasgow Coma Score“ – glasgovski skor kome
- HR - „Hazard Ratio“ – omjer rizika
- JIM - jedinica intenzivne medicine
- KNS - koagulaza negativni stafilokoki
- MDR - „Multidrug Resistant“ – neosjetljiv na više antibiotika
- MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*
- MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*
- OR - „Odds Ratio“ – omjer šansi
- SAD - Sjedinjene američke države
- SD - standardna devijacija
- SS - stupnjevi slobode
- SV - srednja vrijednost
- SŽS - središnji živčani sustav

1. UVOD

S povećanjem trajanja života u posljednjih 50 godina za 12 godina u muškaraca i za 15 godina u žena, Republika Hrvatska se svrstava u red razvijenih europskih zemalja koje bilježe gotovo progresivno demografsko starenje.¹ U skladu s tim demografskim promjenama u društvu mijenja se i dobna struktura bolesnika koji se hospitalno liječe, a proporcionalno tome i bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivne medicine (JIM), u smislu porasta udjela bolesnika starije životne dobi.^{2,3} Prema podacima iz studija iz različitih dijelova svijeta u današnje vrijeme bolesnici starije životne dobi čine 12-58% bolesnika koji se liječe u JIM.⁴⁻⁸ U prospektivnoj studiji iz Francuske koja obuhvaća razdoblje od 1993.-1998. godine 36% od 1888 bolesnika koji su bili hospitalizirani u JIM dulje od 30 dana je bilo starije od 70 godina.⁴

Općenito gledano, bolnički stečene infekcije predstavljaju znatan problem suvremene medicine zbog njihovog negativnog utjecaja na morbiditet i mortalitet bolnički liječenih osoba, a samim tim i zbog znatnog povećanja ukupnih troškova liječenja. Bolnički stečene infekcije se javljaju u 5-10% hospitaliziranih bolesnika u Europi i sjevernoj Americi te u više od 40% hospitaliziranih bolesnika u nekim dijelovima Azije, južne Amerike i sub-saharske Afrike.^{9,10} Među najvišim objavljenim stopama prevalencije bolnički stečenih infekcija u Europi je ona s Kosova, koja iznosi 17.4%.¹¹ Posljednjih desetljeća, zbog sve češćeg korištenja invazivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka te sve češće primjene imunosupresivnih lijekova u JIM, rizik za nastanak bolnički stečene infekcije u JIM je za 2-5 puta veći od rizika među bolesnicima hospitaliziranim na običnim odjelima.^{12,13} Stope prevalencije bolničkih infekcija stečenih u JIM se među 14 promatranih europskih zemalja kreću od 9.7% u Švicarskoj do 31.6% u Italiji.¹⁴ Bolničke infekcije krvotoka (BIK) smatraju se najčešćim, najsmrtonosnijim i najskupljim bolničkim infekcijama među bolesnicima liječenim u JIM.¹⁴⁻¹⁶ Procjenjuje se da se BIK mogu pripisati stope mortaliteta od 12-80%, što najviše ovisi o vrsti uzročnika, izvoru infekcije, prikladnost empirijski započetog liječenja, vrsti i težini predležućih bolesti te pratećem zakazivanju organa i organskih sustava.¹⁷⁻²⁸

Istraživanja pojavnosti BIK u bolesnika liječenih u JIM s obzirom na dob i istraživanja utjecaja dobi na ishod BIK stečenih u JIM su vrlo oskudna te je namjera ovog rada daljnje rasvjetljavanje problema BIK u bolesnika starije životne dobi.

1.1. DOSADAŠNJE SPOZNAJE O BOLNIČKIM INFEKCIJAMA KRVOTOKA U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Bolnički stečene bakterijske infekcije su sve češće u bolesnika starije životne dobi, ne samo zato što oni čine sve veći udio među bolnički liječenim osobama, već i stoga što je u njih veći rizik nastanka bolničke infekcije po danu provedenom na bolničkom liječenju.²⁹ Razlozi za to su višestruki, a svode se na povišenu prijemčljivost za infekcije opaženu u starijoj životnoj dobi. Jedan od uzroka tome je slabljenje imunološkog sustava zamijećeno sa starenjem. Iako su mnoga istraživanja pokazala da sa starenjem ne dolazi do pada broja stanica urođenog i stečenog imuniteta, izgleda da s dobi dolazi do funkcionalnih promjena u barem nekim od tih stanica.³⁰⁻³² Za sada postoje dvije teorije koje to nastoje objasniti; prva je teorija „oštećenja starenjem“ koja smatra da je slabljenje imunološkog sustava posljedica postupnog slabljenja svih sastavnih dijelova obrambenog sustava domaćina^{30,31} a druga je teorija koja smatra da je slabljenje imunološkog sustava uzrokovano slabljenjem određenih specifičnih dijelova imunološkog sustava, i smatra da je skraćenje telomera u imunološkim stanicama koje se brzo dijele ključni mehanizam slabljenja funkcije, što budi nadu u mogućnost utjecaja na to zbivanje telomeraza-temeljenim terapijama.³³ Iako točan mehanizam slabljenja imunološkog sustava s dobi još nije poznat, nema dvojbe oko postojanja te pojave, koja se u svakidašnjici daje najbolje potkrijepiti slučajevima reaktivacije tuberkuloze, ili pak smanjene učinkovitosti cijepljenja protiv gripe u osoba starije životne dobi.³⁴⁻³⁶ Među ostale čimbenike koji dovode do porasta prijemčljivosti osoba starije životne dobi za infekciju spadaju pothranjenost (koja se bilježi u 10-25, pa čak i u do 50% osoba starije životne dobi koje se primaju na bolničko liječenje u razvijenim zemljama)³⁷⁻⁴⁰ zatim anatomske i fiziološke promjene koje nastaju starenjem i koje povisuju sklonost infekcijama (promjene epitela kože i šupljih organa, promjene mukocilijarnih aparata, valvularnih mehanizama i normalnog protoka tekućina, slabljenje refleksa gutanja i kašljanja, smanjeno lučenje želučane kiseline, promjene crijevne flore, promjene kapaciteta mokraćnog mjehura i nepotpuno pražnjenje itd.). Također, prisutne popratne bolesti, čija prevalencija raste s dobi, mogu povisiti sklonost infekcijama (diabetes mellitus, reumatske bolesti, kronična opstruktivna bolest pluća, neurološka oštećenja nakon moždanog udara itd.).^{41,42}

Što se tiče ishoda liječenja, postoje izvještaji koji govore da su teške vanbolnički stečene infekcije, kao što su upale pluća i infekcije krvotoka, učestalije, povezane s više komplikacija i imaju lošiji ishod u osoba starije životne dobi nego u mlađih odraslih osoba.⁴² Jedna je studija japanskih autora pokazala da bolesnici starije životne dobi iz opće populacije s vanbolnički stečenom infekcijom krvotoka imaju statistički značajno veću 90-dnevnu stopu smrtnosti nego mlađi odrasli bolesnici; ona je iznosila 26.2% u dobnoj skupini ≥ 85 godina, zatim 20.2% u dobnoj skupini od 65-84 godina i 15.4% u dobnoj skupini 18-64 godine.⁴³ Jedna retrospektivna studija koja je obuhvatila 1740 bolesnika s područja jugoistočne Francuske s infekcijom krvotoka koja je nastala u vanbolničkim ili u bolničkim uvjetima je zaključila da nema statistički značajne razlike u 7-dnevnoj stopi smrtnosti među bolesnicima kada su uspoređivane dobne skupine od 65-75 g, 76-85 g. i >85 g.¹⁸ Iako je davno uočeno da teško bolesne osobe starije životne dobi općenito imaju niže stope preživljavanja⁴⁴ vrlo je oskudna literatura koja opisuje epidemiologiju i klinički utjecaj bolničkih infekcija krvotoka na ishod liječenja teško bolesnih osoba starije životne dobi u JIM.

Istraživanje belgijskih autora izvršeno na 984 bolesnika starije životne dobi liječenih u JIM koja zbrinjava nekirurške, općekirurške, kardiokirurške i bolesnike s teškim opekotinama je pokazalo da je u promatanoj 15-godišnjem razdoblju (1992. - 2006. g.) rastao udio bolesnika ≥ 65 godina liječenih u JIM i da je incidencija BIK bila statistički značajno niža u najstarijoj promatranoj dobnoj skupini ≥ 75 godina, ali je istovremeno u toj dobnoj skupini zabilježen najveći negativan utjecaj tih infekcija na ishod bolesti, u smislu veće stope smrtnosti.⁴⁵ Analiza je pokazala da se dob ≥ 75 godina pojavljuje kao nezavisni pokazatelj stope smrtnosti, nakon prilagođavanja kovarijanti.⁴⁵

Za sada nema objavljenih istraživanja koja se bave utvrđivanjem rizika za nastanak BIK u bolesnika starije životne dobi liječenih u JIM, kao niti istraživanja epidemioloških obilježja i kliničkog utjecaja BIK u primarno infektoloških bolesnika starije životne dobi. Takva istraživanja mogla bi ukazati na mogućnost preventivnog djelovanja s ciljem sprječavanja nastanka BIK u bolesnika starije životne dobi, koji su primarno liječeni od teških infekcija te doprinjeti razvoju smjernica njihovog liječenja.

2. HIPOTEZA

1. Starija životna dob (≥ 65 g.) je povezana s većom vjerojatnošću nastanka bolničkih infekcija krvotoka u mehanički ventiliranih infektoloških bolesnika te u navedenih bolesnika starije životne dobi bolničke infekcije krvotoka imaju jače izražen negativni utjecaj na ishod liječenja

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. OPĆI CILJ

1. Ustanoviti rizik nastanka BIK u mehanički ventiliranih infektoloških bolesnika starije životne dobi

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI

1. Utvrditi utjecaj dobi i utjecaj prisutnosti BIK na ishod liječenja mehanički ventiliranih infektoloških bolesnika starije životne dobi u JIM
2. Opisati epidemiologiju BIK u mehanički ventiliranih infektoloških bolesnika starije životne dobi

4. ISPITANICI I METODE

4.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA

Radi se o retrospektivnoj analizi prospektivno sakupljenih podataka pohranjenih u jedinstvenu bazu podataka.

Podatci su unošeni u bazu u okviru prospektivnih opservacijskih istraživanja u sklopu projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske pod nazivom „Načela primjene antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja“ i „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u jedinicama intenzivne medicine“. Izvor podataka su bile povijesti bolesti liječenih bolesnika, a podatke su u elektroničku bazu upisivali liječnici Zavoda za neuroinfektologiju s centrom za intenzivno liječenje infektoloških bolesnika, pridržavajući se standardnih mjera za zaštitu osobnih podataka ispitanika.

4.2. MJESTO I VRIJEME

Baza podataka je formirana u Zavodu za neuroinfektologiju s centrom za intenzivno liječenje infektoloških bolesnika Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Ovim istraživanjem obrađeni su podatci unešeni u bazu u 15-godišnjem razdoblju od 1. siječnja 1994. godine do 31. prosinca 2008. godine.

4.3. ISPITANICI

U istraživanje su uključeni bolesnici oba spola oboljeli od teških infekcija, dobi ≥ 18 godina, liječeni u JIM ≥ 48 h, koji su bili mehanički ventilirani. Iz istraživanja su isključeni bolesnici liječeni zbog neinfektivnih bolesti, mlađi od 18 godina, liječeni u JIM < 48 h i oni koji nisu bili mehanički ventilirani.

4.4. ISTRAŽIVANI ČIMBENICI

4.4.1. ISTRAŽIVANE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE ZNAČAJKE

- Dob (izražena u godinama)
- Spol
- Prethodni zdravstveni status (prema Knaus-ovoj klasifikaciji)⁴⁶
- Poremećenost svijesti - Glasgow comma score (GCS) ⁴⁷ kod primitka
- Stanje akutne fiziologije i kroničnog zdravlja - APACHE II⁴⁶ kod primitka
- Prilagođeni APACHE II (APACHE II kod primitka umanjeno za bodove koje donosi dob)^{7,46}
- Vrsta infekcije; 1- zahvaćen središnji živčani sustav (SŽS) (uključuje i sepsu sa zahvaćenim SŽS i tetanus),
2- ostale infekcije bez zahvaćenosti SŽS-a
- Primjena centralnog venskog katetera (CVK) – da/ne
- Trajanje primjene CVK (u danima)
- Trajanje mehaničke ventilacije (u danima)
- Pojava BIK za vrijeme liječenja u JIM (numerički – broj epizoda)
- Dan boravka u JIM kada je nastupila prva BIK
- Prisustvo ostalih bolnički stečenih infekcija (infekcija mokraćnog sustava, upala pluća)
- Etiologija BIK (pojedinačni uzročnici navedeni u skupine: gram-pozitivne bakterije, enterobakterije, nefermentirajuće gram-negativne bakterije, *Candida* spp, ostali uzročnici, polimikrobne infekcije krvotoka)
- Antimikrobna osjetljivost uzročnika BIK: uz dobro osjetljive bakterije izdvojene su skupine: MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*,⁴⁸ enterokoki neosjetljivi na ampicilin, enterobakterije neosjetljive na cefalosporine 3. generacije (za izolate do godine 1999.),⁴⁹ ESBL („extended spectrum beta - lactamases”) enterobakterije – enterobakterije koje proizvode

betalaktamaze proširenog spektra (za izolate od godine 1999, kada je uvedeno testiranje na ESBL),⁵⁰ MDR („multidrug resistant“) bakterije – sojevi nefermentirajućih gram-negativnih bakterija koji su neosjetljivi na po jedan antibiotik iz tri ili više različitih grupa antibiotika⁵¹

- Prikladnost primjenjenog empirijskog antibiotskog liječenja BIK (odgovarajuće, neodgovarajuće ili djelomično odgovarajuće)⁵²
- Dokazano ishodište BIK (CVK, dišni sustav, mokraćno-spolni sustav, koža)
- Trajanje liječenja u JIM (u danima)
- Preživljenje u JIM (da/ne)

4.4.2. ČIMBENICI ISHODA

- **Primarni čimbenik ishoda:** nastanak BIK
- **Sekundarni čimbenici ishoda:** preživljavanje u JIM, 28-dnevno preživljavanje u JIM, trajanje liječenja u JIM (u danima)

4.5. KLINIČKI KRITERIJI

Bolničkom infekcijom krvotoka stečenom u JIM je smatana ona infekcija krvotoka koja je bila praćena kliničkim i laboratorijskim obilježima sepse (prema konsensusu konferencije Američkog koledža pulmologa i Društva za intenzivnu medicinu),⁵³ izolacijom uzročnika iz periferne venske krvi bolesnika i koja je nastupila nakon ≥ 48 h od primitka bolesnika u JIM.⁵⁴ Koagulaza negativni stafilokok je smatran uzročnikom sepse ako je uz postojanje kliničkih simptoma uzročnik izoliran iz dvije različite hemokulture uzete u različito vrijeme.⁵⁵ BIK je smatrana polimikrobnom ako su u bolesnika izolirane hemokulturom dvije ili više vrsta uzročnika unutar 48h od vađenja prve hemokulture.⁵⁶ Empirijski započeto liječenje je smatrano odgovarajućim ako je započeto ≤ 24 h od pojave simptoma infekcije lijekom na koji je izolirani soj bio dobro osjetljiv.^{7,52} Empirijsko liječenje je smatrano neodgovarajućim ako je izolirani soj bio neosjetljiv na empirijski primjenjeni antibiotik ili je antibiotik primijenjen > 24 h od

početka simptoma a empirijsko liječenje je smatrano djelomično odgovarajućim u slučaju intermedijarne osjetljivosti izoliranog soja te u slučajevima polimikrobnih infekcija krvotoka ukoliko je empirijski započeto liječenje bilo odgovarajuće za jedan izolirani soj, a neodgovarajuće za drugi/e izolirane sojeve, a liječenje je započeto ≤ 24 h od početka simptoma. Za utvrđivanje ishodišta BIK korišteni su standardni kliničko-bakteriološki kriteriji. CVK je smatran ishodištem BIK ukoliko je isti uzročnik izoliran iz periferne venske krvi bolesnika i nakon kvantitativne i semikvantitativne kultivacije vrha CVK metodom po Makiju.⁵⁷ Dišni sustav je smatran ishodištem ukoliko je isti uzročnik izoliran iz periferne venske krvi bolesnika i iz aspirata bronha u bolesnika s bolnički stečenom, radiološki potvrđenom upalom pluća prema kriterijima američkog nacionalnog sustava za kontrolu nozokomijalnih infekcija,⁵⁸ ili ukoliko je isti uzročnik izoliran iz periferne venske krvi bolesnika i iz aspirata bronha u bolesnika s klinički prisutnim purulentnim traheobronhitisom. Mokraćni sustav je smatran ishodištem ukoliko je isti uzročnik izoliran iz periferne venske krvi i iz urina bolesnika s uvedenim urinarnim kateterom u broju $\geq 10^5$ CFU/ml urina, pri čemu je bolesnik mogao ali nije morao imati kliničke simptome urinarne infekcije.⁵⁴ Koža je smatrana ishodištem ako je isti uzročnik izoliran iz krvi bolesnika i iz brisa bilo koje kožne promjene ili kožnog upalnog procesa.⁵⁹ Ukoliko je u bolesnika sa sepsom izoliran uzročnik iz periferne venske krvi, bez znakova infekcije drugih lokalizacija u tijelu, BIK je smatrana primarnom.⁵⁴ Molekularna subtipizacija uzročnika radi egzaktnog utvrđivanja ishodišta BIK nije rađena.

4.6. STATISTIČKA ANALIZA

U statističkoj analizi podataka su korištene standardne metode obrade podataka za opservacijske studije. Univarijatna analiza za kontinuirane varijable je prikazana kao prosječna vrijednost, standardna devijacija i medijan, a za kategorijske varijable kao frekvencija i postotak pojedinih vrijednosti.

Grupe su, s obzirom na broj bolesnika, uspoređivane primjenom parametarskih testova. Razlika između grupa bolesnika je za kontinuirane varijable testirana primjenom T-testa ili analizom varijance, a za kategorijske varijable hi-kvadrat testom ili Fisherovim exact testom. Mjere asocijacije su iskazane omjerom šansi („odds ratio“ - OR) između dviju grupa.

Kretanje trendova je testirano Cochran-Armitage testom.

Utjecaj nastanka BIK na ishod liječenja je ispitan ovisno o zavisnoj varijabli; za kontinuirane zavisne varijable generaliziranim linearnim miješanim modelom (glimmix), a za kategorijske zavisne varijable logističkom regresijskom metodom, nakon prilagodbe za ostale čimbenike koji utječu na ishod liječenja.

Rađena je analiza 28-dnevne smrtnosti.

Razina statističke značajnosti je postavljena na $p < 0.05$.

Kako bi se u analizi ishoda liječenja izbjeglo opterećenje koje proizlazi iz opservacijskog dizajna studije zbog nejednakosti promatranih dobni skupina bolesnika prema njihovim demografskim i kliničkim obilježjima i kako bi se dobio kvazi-randomizirani uzorak, za svakog bolesnika uključenog u studiju izračunata je vjerojatnost nastanka BIK ("*propensity score*") logističkom regresijskom analizom prekomjerno parametriziranog modela u koji su uključeni svi promatrani čimbenici koji bi mogli doprinjeti učestalosti pojave BIK: dob, spol, vrsta primarne infekcije s obzirom na zahvaćenost SŽS-a, težina predležućih kroničnih bolesti (referentna vrijednost = odsustvo kroničnih bolesti), APACHE II, APACHE II umanjeno za bodove dobi i GCS te njihove interakcije. Prije daljnjih analiza provjerena je eksplanatorna vrijednost modela i uravnoteženost grupa ispitivanjem standardizirane razlike za svaku varijablu. Kao pokazatelji neravnoteže uzete su vrijednosti standardizirane razlike veće od 0.1.

Na temelju dobivenih skorova su nakon poravnanja za sve utjecajne čimbenike formirani parovi bolesnika s i bez BIK, ukoliko im se logit vjerojatnosti nastanka BIK podudarao unutar dviju desetina standardne devijacije logit-a nastanka BIK, koji su uključeni u analize ishoda liječenja.

Za obradu podataka korišten je SAS 9.2 statistički paket.

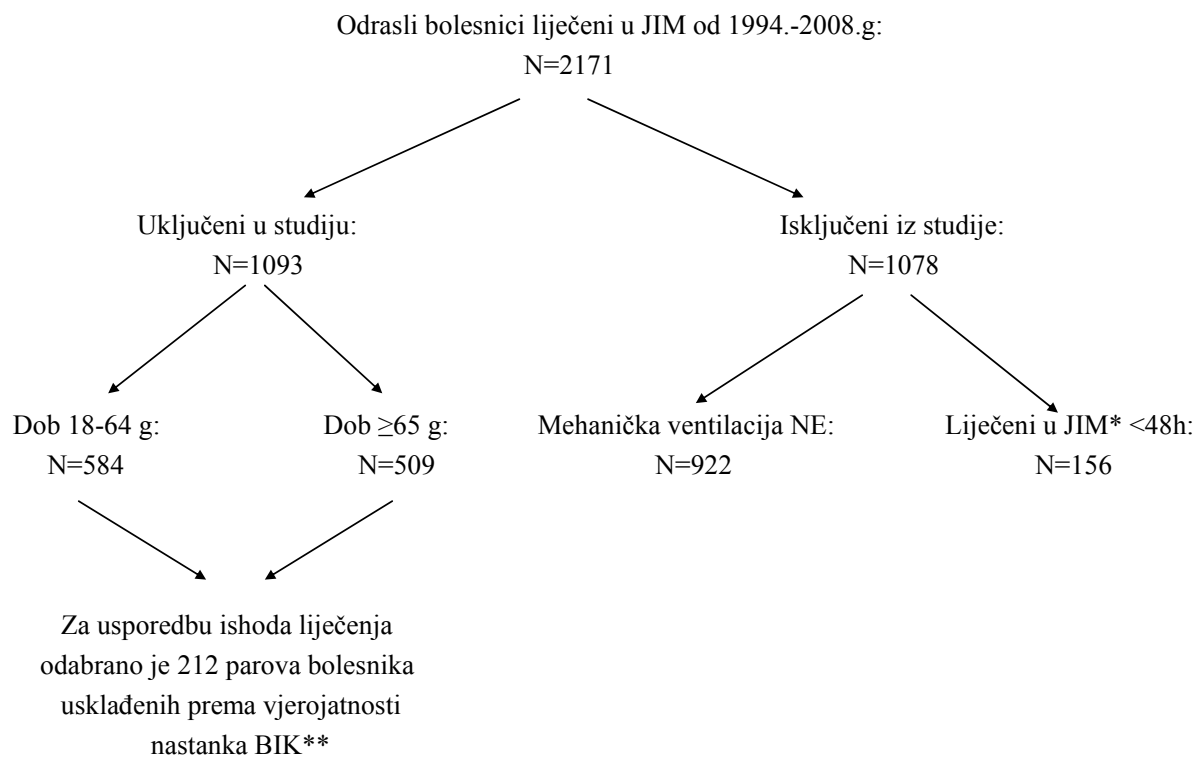
5. REZULTATI

5.1. UKLJUČIVANJE BOLESNIKA U ISTRAŽIVANJE

U razdoblju od 01.01.1994. – 31.12.2008. je u JIM Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ liječen 2171 infektološki bolesnik ≥ 18 g. Od ukupnog broja bolesnika njih 1078 je isključeno iz istraživanja; 922 bolesnika koji nisu bili mehanički ventilirana i 156 bolesnika koji su boravili u JIM kraće od 48 h. Stablo uključivanja bolesnika u istraživanje prikazano je na Slici 1.

Od 1093 preostala bolesnika koji su zadovoljili uvjete uključivanja u istraživanje njih 584/1093 (53.4%) je bilo dobi 18-64 godina, a 509/1093 (46.6%) bolesnika je bilo dobi ≥ 65 godina.

Kako bi se u analizi ishoda liječenja izbjeglo opterećenje nejednakošću promatranih dobnih skupina bolesnika prema njihovim demografskim i kliničkim obilježjima i kako bi se dobio kvazi-randomizirani uzorak, za svakog bolesnika uključenog u studiju izračunata je vjerojatnost nastanka BIK logističkom regresijskom metodom ("*propensity score*"), na temelju koje je nakon poravnanja za ostale utjecajne čimbenike izdvojeno 212 parova bolesnika (s i bez BIK), koji su uključeni u analize ishoda liječenja.



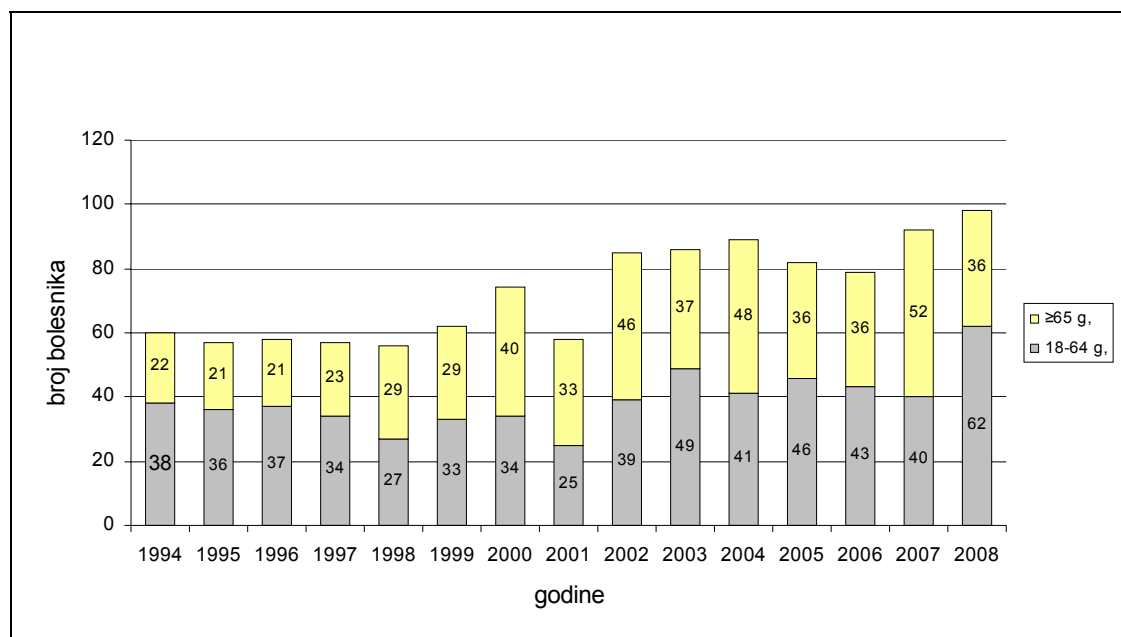
* JIM – jedinica intenzivne medicine

** BIK – bolnička infekcija krvotoka

Slika 1: Uključivanje bolesnika u istraživanje

5.2. KRETANJE BROJA BOLESNIKA PO GODINAMA PRAĆENJA PREMA DOBNIM SKUPINAMA

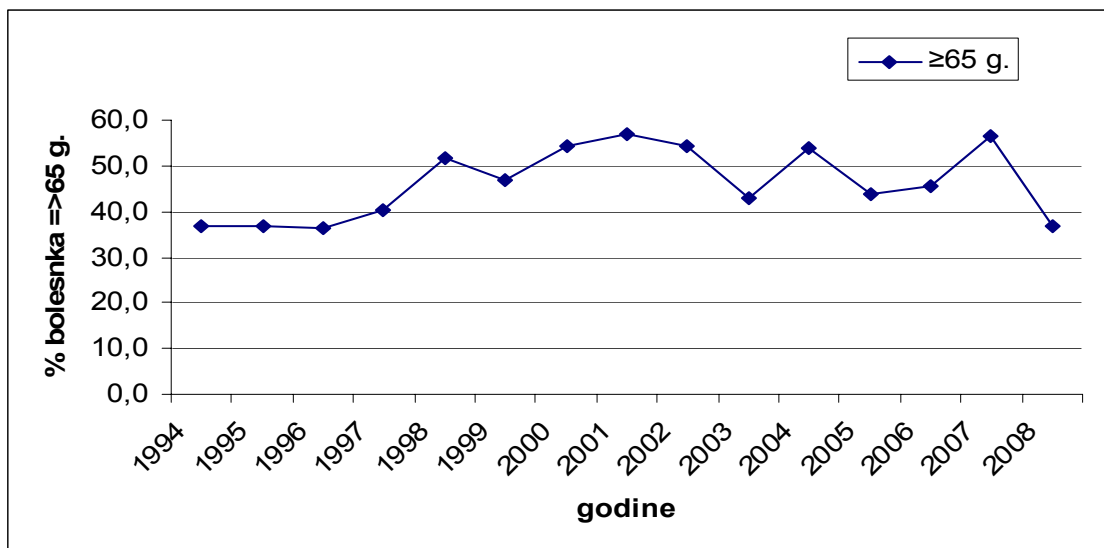
U promatranom razdoblju po godinama je postupno rastao apsolutni broj promatranih bolesnika liječenih u JIM, a u okviru toga i apsolutni broj bolesnika iz starije promatrane dobne skupine. Tijekom promatranih godina značajno se mijenjao omjer promatranih dobnih skupina ($p=0.037$), pri čemu se udio bolesnika starije životne dobi kretao od najmanjeg 36.2% godine 1996. do najvećeg 56.5% godine 2007. (Slika 2).



$p=0.037$, Cochran-Mantel-Haenszel test

Slika 2: Raspodjela odraslih mehanički ventiliranih bolesnika liječenih zbog teških infekcija u jedinici intenzivne medicine u razdoblju od 1994-2008. g, prema dobnim skupinama

U promatranom razdoblju nije utvrđen trend porasta udjela bolesnika starije životne dobi među promatranim bolesnicima ($p=0.161$) (Slika 3).



$p=0.161$, Cochran-Armitage test

Slika 3: Kretanje udjela bolesnika ≥ 65 godina u razdoblju od 1994-2008. g.

5.3. OSNOVNE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESNIKA

Da bismo utvrdili usporedivost dviju promatranih dobnih skupina usporedili smo ih s obzirom na demografske i kliničke značajke bolesnika.

Usporedba promatranih dobnih skupina bolesnika prema njihovim osnovnim demografskim i kliničkim značajkama pri prijemu u JIM je prikazana u Tablici 1.

Promatrane dobne skupine su se značajno razlikovale prema većini promatranih demografskih i kliničkih obilježja.

U skupini bolesnika 18-64 godine su sa 63.9% udjela prevladavali muškarci, dok su u skupini bolesnika ≥ 65 godina sa 50.9% udjela prevladavale žene ($p < 0.0001$).

Dobne skupine su se značajno razlikovale i prema težini predležćih bolesti i stanja ($p = 0.0050$).

Promatrane dobne skupine su se značajno razlikovale prema vrsti infekcije zbog koje su zaprimljeni u JIM; bolesnici 18-64 godine su imali češće infekcije sa zahvaćanjem SŽS-a, uključujući i sepse sa zahvaćenim SŽS-om i tetanus (55.0% vs. 42.6%) dok su bolesnici ≥ 65 godina češće imali infekcije ostalih sijela, bez zahvaćenosti SŽS-a (57.4% vs. 45.0%) ($p < 0.0001$).

Bolesnici starije dobne skupine su imali značajno veći prosječni APACHE II skor kod primitka u JIM (22.3 vs. 19.1) ($p < 0.0001$), ali kada se izvršila prilagodba APACHE II skora, tj njegovo umanjeње za bodove koje donosi dob, razlika između promatranih dobnih skupina nije bila statistički značajna (17.5 vs. 16.9) ($p = 0.1056$), što upućuje na to da su bolesnici iz obje promatrane dobne skupine bili podjednako teško bolesni kod primitka u JIM.

Prosijek GCS je bio značajno niži u dobnj skupini 18-64 godine (10.1 vs 10.9) ($p = 0.0009$) (u toj dobnj skupini su zabilježene i češće infekcije SŽS-a).

Tablica 1: Osnovne demografske i kliničke značajke bolesnika pri prijemu u jedinicu intenzivne medicine, prema dobnim skupinama

	<i>18- 64 godine (N=584)</i>	<i>≥65 godina (N=509)</i>	<i>Ukupno (N=1093)</i>	<i>p</i>
Dob (godine)				
Srednja vrijednost	47.6	74.9	60.3	
Standardna devijacija	12.8	6.5	17.1	
Spol	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<.0001*
Ženski	211 (36.1%)	259 (50.9%)	470 (43.0%)	
Muški	373 (63.9%)	250 (49.1%)	623 (57.0%)	
Predležće kronične bolesti/stanja (po Knausu)				0.0050*
Zdrav	213 (36.5%)	141 (27.7%)	354 (32.4%)	
Blaža kronična bolest	215 (36.8%)	224 (44.0%)	439 (40.2%)	
Teška kronična bolest	126 (21.6%)	105 (20.6%)	231 (21.1%)	
Terminalno stanje	30 (5.1%)	39 (7.7%)	69 (6.3%)	
Vrsta infekcije				<.0001*
Infekcija SŽS-a ¹	321 (55.0%)	217 (42.6%)	538 (49.2%)	
Ostale teške infekcije	263 (45.0%)	292 (57.4%)	555 (50.8%)	
APACHE II				<.0001**
Srednja vrijednost	19.1	22.3	20.6	
Standardna devijacija	8.1	8.8	8.5	
APACHE II prilagođen za dob				0.1056**
Srednja vrijednost	17.5	16.9	17.2	
Standardna devijacija	7.9	8.7	8.3	
Glasgow Coma Score				0.0009**
Srednja vrijednost	10.1	10.9	10.5	
Standardna devijacija	4.3	4.1	4.2	

¹ SŽS – središnji živčani sustav; uključuje i sepsu sa zahvaćenim SŽS-om te tetanus

* Hi-kvadrat test

** Wilcoxon rank-sum test

Usporedba promatranih dobnih skupina prema pojedinim kliničkim obilježjima i učinjenim zahvatima je prikazana u Tablici 2.

U obje promatrane dobne skupine je čestoća primjene CVK bila podjednaka, CVK je primjenjen u 94.0% bolesnika iz mlađe i u 95.1% bolesnika iz starije promatrane dobne skupine ($p=0.437$), ali je u bolesnika starije dobne skupine CVK bio primjenjivan značajno duže, za prosječno 2.7 dana (15.8 vs. 13.1 dan) ($p=0.005$).

Također, u starijoj promatranoj dobnoj skupini je zabilježeno značajno duže trajanje mehaničke ventilacije, za prosječno 3.5 dana (srednja vrijednost: 16.2 vs. 12.7 dana) i značajno duže trajanje liječenja u JIM, za prosječno 4.4 dana (srednja vrijednost: 22.9 vs. 18.5 dana) ($p=0.0052$ i $p=0.0049$).

U starijoj promatranoj dobnoj skupini zabilježen je značajno veći broj bolničkih infekcija mokraćnog sustava – ukupno 141 epizoda u 114/509 (22.4%) bolesnika u odnosu na 94 epizode u 84/584 (14.4%) bolesnika u mlađoj promatranoj dobnoj skupini ($p=0.0052$).

Promatrane dobne skupine se nisu značajno razlikovale po broju bolnički stečenih upala pluća – zabilježene su 72 epizode u 67/509 (13.2%) bolesnika u starijoj vs. 90 epizoda u 81/584 (13.9%) bolesnika u mlađoj promatranoj dobnoj skupini. ($p=0.9168$).

Pripadnici starije promatrane dobne skupine su imali značajno nižu stopu preživljavanja u JIM u odnosu na mlađu promatranu dobnu skupinu, 47.2 vs. 57.2% ($p=0.0010$) te su imali 49.2% veći ukupni rizik smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike iz mlađe promatrane dobne skupine; HR: 1.492 (95% CI: 1.175-1.845).

Navedeni podatci su pokazali da su se promatrane dobne skupine značajno razlikovale kako u nizu značajki prilikom prijema u JIM tako i u svim kliničkim značajkama važnim za ocjenu ishoda liječenja u JIM. Bolesnici iz starije promatrane dobne skupine su imali znatno duže uveden CVK, bili su znatno duže mehanički ventilirani i duže liječeni u JIM te je njihova stopa preživljavanja u JIM bila značajno niža u odnosu na bolesnike iz mlađe promatrane dobne skupine. To pokazuje da se prilikom ispitivanja utjecaja dobi na učestalost nastanka BIK kao i utjecaja dobi na ishod liječenja moraju uzeti u obzir navedene razlike i da se mora izvršiti „poravnanje” uspoređivanih skupina u odnosu na čimbenike koji utječu na promatrani ishod.

Tablica 2: Pojedina klinička obilježja i učinjeni zahvati u promatranih bolesnika tijekom liječenja u jedinici intenzivne medicine (JIM), prema dobnim skupinama

	<i>18- 64 godine (N=584)</i>	<i>≥65 godina (N=509)</i>	<i>p</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	
Bolesnici s primjenjenim CVK¹	549 (94.0)	484 (95.1)	0.437*
	<i>SV² (SD³)</i>	<i>SV (SD)</i>	
Primjena CVK (dani)	13.1 (12.2)	15.8 (14.6)	0.0069**
Mehanička ventilacija (dani)	12.7 (14.1)	16.2 (20.4)	0.0052**
Liječenje u JIM (dani)	18.5 (18.1)	22.9 (26.4)	0.0049**
Broj epizoda bolničkih infekcija mokraćnog sustava	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	0.0052*
0	500 (85.6)	395 (77.6)	
1	75 (12.8)	92 (18.1)	
2	8 (1.4)	19 (3.7)	
3	1 (0.2)	2 (0.4)	
5	0	1 (0.2)	
Broj epizoda bolničkih upala pluća			0.9168*
0	503 (86.1)	442 (86.8)	
1	74 (12.7)	63 (12.4)	
2	5 (0.9)	3 (0.6)	
3	2 (0.3)	1 (0.2)	
Ishod liječenja u JIM			0.0010*
Preživio	334 (57.2)	240 (47.2)	
Umro	250 (42.8)	268 (52.7)	

¹ centralni venski kateter

² srednja vrijednost

³ standardna devijacija

* Hi-kvadrat test

** Wilcoxon rank-sum test

5.4. UČESTALOST BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA

Od promatranih 1093 bolesnika BIK je zabilježena u njih 256/1093 (23.4%). Kod 256 bolesnika s BIK su zabilježene ukupno 353 epizode BIK; 186/256 (72.7%) bolesnika je imalo po jednu epizodu, a preostalih 70/256 (27.3%) bolesnika je imalo 2-5 epizoda BIK tijekom liječenja u JIM.

Podatci o učestalosti BIK u odnosu na promatrane dobne skupine prikazani su u Tablici 3.

U starijoj promatranoj dobnoj skupini zabilježen je granično statistički značajno veći udio bolesnika koji su tijekom boravka u JIM imali BIK - 133/509 (26.1%) vs. 123/584 (21.1%) ($p=0.0484$). Bolesnici iz starije promatrane dobne skupine su imali za 32.6% veći rizik nastanka BIK u odnosu na bolesnike iz mlađe promatrane dobne skupine; HR: 1.326 (95% CI: 1.001-1.795).

Promatrane dobne skupine se nisu značajno razlikovale po raspodjeli broja epizoda BIK ($p=0.0914$).

Pošto se primjena CVK kod bolesnika liječenih u JIM smatra najznačajnijim rizičnim čimbenikom za nastanak BIK, učestalost pojave BIK prikazali smo i u odnosu na dužinu primjene CVK. U starijoj promatranoj dobnoj skupini utvrđen je granično značajno veći prosječni broj epizoda BIK na 1000 dana primjene CVK (17.7 vs. 16.4 epizoda BIK) ($p=0.0464$), dok se prosječan broj epizoda BIK na 1000 dana liječenja u JIM nije značajno razlikovao među promatranim dobnim skupinama (12.4 vs. 12.3 epizoda BIK) ($p=0.0966$).

Tablica 3: Pojava bolničkih infekcija krvotoka (BIK) u promatranih bolesnika, s obzirom na dobne skupine

	<i>18-64 godine (N=584)</i>	<i>≥65 godina (N=509)</i>	<i>Ukupno (N=1093)</i>	<i>p</i>
Bolnička infekcija krvotoka (BIK)	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	0.0484*
Ne	461 (78.9%)	376 (73.9%)	837 (76.6%)	
Da	123 (21.1%)	133 (26.1%)	256 (23.4%)	
Broj epizoda BIK				0.0914**
0	461 (78.9%)	376 (73.9%)	837 (76.6%)	
1	96 (16.4%)	90 (17.7%)	186 (17.0%)	
2	20 (3.4%)	31 (6.1%)	51 (4.7%)	
3	6 (1.0%)	7 (1.4%)	13 (1.2%)	
4	1 (0.2%)	3 (0.6%)	4 (0.4%)	
5	-	2 (0.4%)	2 (0.2%)	
Broj epizoda BIK na 1000 dana CVK¹				0.0464***
Srednja vrijednost	16.4	17.7	17.0	
Standardna devijacija	43.8	36.3	40.4	
Broj epizoda BIK na 1000 dana liječenja u JIM²				0.0966***
Srednja vrijednost	12.3	12.4	12.4	
Standardna devijacija	32.6	26.9	30.1	

¹ CVK – centralni venski kateter

² JIM – jedinica intenzivne medicine

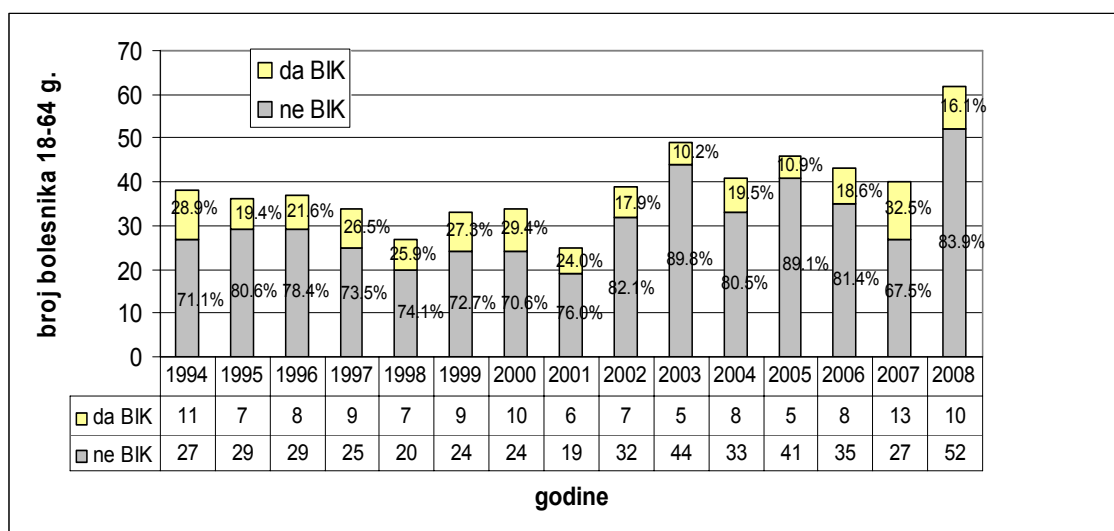
*Hi-kvadrat test

**Fisher-ov exact test

***Wilcoxon rank-sum test

S ciljem dobivanja uvida u kretanje udjela bolesnika s BIK po godinama praćenja, učinjena je analiza čiji rezultati pokazuju da u promatranim godinama nije bilo trenda promjene udjela bolesnika s BIK u ukupnom promatranom uzorku bolesnika ($p=0.0626$).

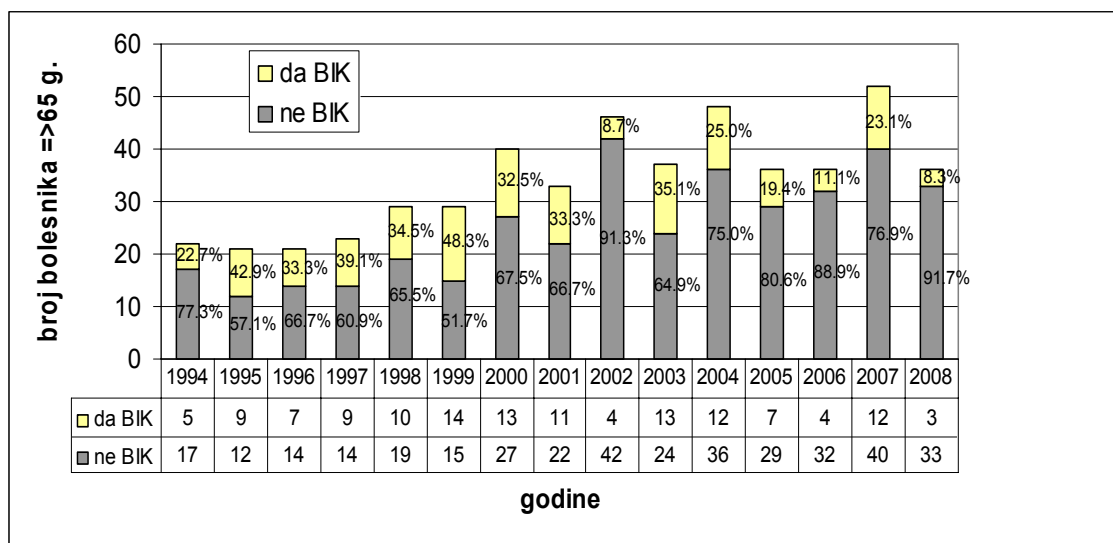
Nakon stratifikacije po dobi utvrđeno je da se u promatranom razdoblju udio bolesnika s BIK u mlađoj promatranj dobnoj skupini kretao od najvećeg 32.5% godine 2007. do najmanjeg 10.2% godine 2003. U mlađoj promatranj dobnoj skupini nije primjećen trend promjene udjela bolesnika s BIK ($p=0.1207$) (Slika 4).



$p=0.1207$, Cochran-Armitage test

Slika 4: Udio bolesnika s bolničkim infekcijama krvotoka (BIK) u dobnoj skupini 18-64 g. u promatranom razdoblju

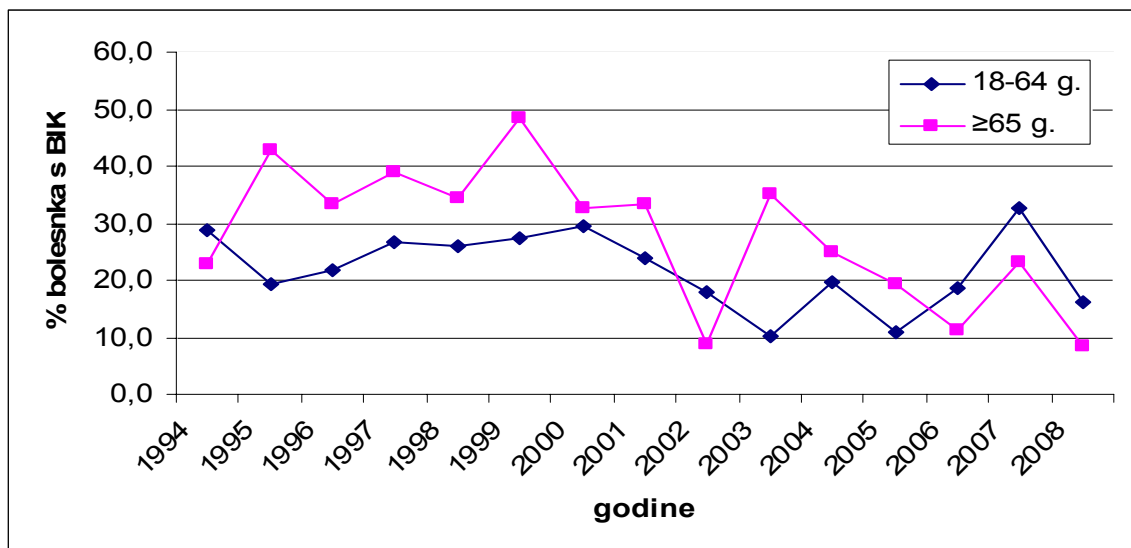
Udio bolesnika s BIK se u starijoj promatranoj dobnoj skupini kretao od najvećeg 48.3% godine 1999. do najmanjeg 8.3% godine 2008. i zabilježen je trend značajnog pada udjela bolesnika s BIK među bolesnicima starije promatrane dobne skupine u promatranom razdoblju ($p=0.0002$) (Slika 5).



$p=0.0002$, Cochran-Armitage test

Slika 5: Udio bolesnika s bolničkim infekcijama krvotoka (BIK) u dobnoj skupini ≥ 65 g. u promatranom razdoblju

Kretanje udjela bolesnika s BIK u dvije promatrane dobne skupine u promatranom razdoblju je prikazano na Slici 6.



$p=0.1207$, Cochran-Armitage test (18-64 g.)

$p=0.0002$, Cochran-Armitage test (≥ 65 g.)

Slika 6: Udio bolesnika s bolničkom infekcijom krvotoka (BIK) u dobnoj skupini 18-64 g. i dobnoj skupini ≥ 65 g. u promatranom razdoblju

Podatci su pokazali da je u starijoj promatranoj dobnoj skupini zabilježen granično značajno veći udio bolesnika s BIK te da su oni imali za 32.6% veći rizik nastanka BIK i granično značajno veći prosječan broj BIK na 1000 dana primjene CVK, no kroz promatrane godine je utvrđen trend značajnog pada udjela bolesnika s BIK među bolesnicima starije životne dobi, što nije zamjećeno u mlađoj promatranoj dobnoj skupini.

5.5. ČIMBENICI POVEZANI S NASTANKOM BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA

5.5.1. UTVRĐIVANJE ČIMBENIKA POVEZANIH S NASTANKOM BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA – BIVARIJANTNA ANALIZA

Da bismo analizirali čimbenike koji utječu na nastanak BIK i prema njima učinili poravnanje u multivarijantnoj analizi, usporedili smo grupe bolesnika s i bez BIK bivarijantnom analizom.

Odnos pojedinih demografskih i kliničkih značajki bolesnika pri prijemu u JIM s pojavom BIK prikazan je u Tablici 4.

Bolesnici s BIK bili su značajno stariji u odnosu na bolesnike bez BIK; prosječna dob u grupi bolesnika s BIK iznosila je 62.9 godina vs. 59.5 godina u grupi bolesnika bez BIK ($p=0.0169$).

Bolesnici s BIK su bili značajno češće ženskog spola (53.1%), dok su u skupini bolesnika bez BIK prevladavali muškarci (60.1%) ($p=0.0002$).

Skupine bolesnika bez i s BIK nisu se statistički značajno razlikovale prema predležecim bolestima i stanjima (po Knausu) pri primitku u JIM ($p=0.0827$).

S obzirom na sijelo primarne infekcije zbog koje su bolesnici bili zaprimljeni u JIM utvrđena je značajna razlika između skupine s i skupine bez BIK; u skupini bolesnika bez BIK prevladavali su bolesnici s primarnim infekcijama bez zahvaćenosti SŽS-a (53.9%), dok su u skupini bolesnika s BIK prevladavali bolesnici koji su primarno zaprimljeni u JIM zbog teške infekcije sa zahvaćenim SŽS-om, uključujući i sepse sa zahvaćenim SŽS-om i tetanus (59.4%) ($p=0.0002$).

Statistički značajna razlika je utvrđena među skupinama s i bez BIK u odnosu na APACHE II skor kod primitka; srednja vrijednost skora je bila veća u skupini bolesnika bez BIK i iznosila je 21.1 vs. 19.9 u grupi bolesnika s BIK ($p=0.0004$).

Nakon prilagodbe APACHE II skora za dob također je razlika između skupina bez i s BIK bila statistički značajna; srednja vrijednost prilagođenog skora je bila veća u skupini bolesnika bez BIK i iznosila je 17.7 vs. 15.3 u grupi bolesnika s BIK ($p<.0001$).

Promatrane skupine bez i s BIK su se značajno razlikovale i prema GCS pri primitku u JIM, s nižim prosječnim vrijednostima GCS u skupini bolesnika bez BIK; 10.2 vs. 11.2 ($p=0.0005$).

Tablica 4: Odnos pojedinih demografskih i kliničkih značajki bolesnika pri prijemu u jedinicu intenzivne medicine s pojavom bolničkih infekcija krvotoka (BIK)

	<i>Bolnička infekcija krvotoka</i>		<i>Ukupno (N=1093)</i>	<i>p</i>
	<i>NE (N bolesnika=837)</i>	<i>DA (N bolesnika=256)</i>		
Dob (godine)				0.0169*
Srednja vrijednost	59.5	62.9	60.3	
Standardna devijacija	17.6	15.1	17.1	
Dobna skupina	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	0.0484**
18-64 godine	461 (55.1%)	123 (48.0%)	584 (53.4%)	
≥65 godina	376 (44.9%)	133 (52.0%)	509 (46.6%)	
Spol				0.0002**
Ženski	334 (39.9%)	136 (53.1%)	470 (43.0%)	
Muški	503 (60.1%)	120 (46.9%)	623 (57.0%)	
Kronične bolesti/stanja (po Knausu)				0.0827**
Zdrav	276 (33.0%)	78 (30.5%)	354 (32.4%)	
Blaža kronična bolest	320 (38.2%)	119 (46.5%)	439 (40.2%)	
Teška kronična bolest	188 (22.5%)	43 (16.8%)	231 (21.1%)	
Terminalno stanje	53 (6.3%)	16 (6.3%)	69 (6.3%)	
Vrsta infekcije				0.0002**
Infekcija SŽS-a ¹	386 (46.1%)	152 (59.4%)	538 (49.2%)	
Ostale teške infekcije	451 (53.9%)	104 (40.6%)	555 (50.8%)	
APACHE II				0.0004*
Srednja vrijednost	21.1	19.0	20.6	
Standardna devijacija	8.6	8.1	8.5	
APACHE II prilagođen za dob				<.0001*
Srednja vrijednost	17.7	15.3	17.2	
Standardna devijacija	8.3	8.1	8.3	
Glasgow Coma Score				0.0005*
Srednja vrijednost	10.2	11.2	10.5	
Standardna devijacija	4.2	4.2	4.2	

¹ SŽS – središnji živčani sustav; uključuje i sepe sa zahvaćenim SŽS-om, kao i tetanus,

* Wilcoxon rank-sum test

** Hi-kvadrat test

Navedeni rezultati su pokazali da su bolesnici koji su tijekom liječenja u JIM imali BIK bili prosječno značajno stariji od onih koji nisu imali BIK, da su značajno češće bili ženskog spola, češće su primarno bolovali od infekcijske bolesti sa zahvaćenošću SŽS-a, a usporedba APACHE II skorova i GCS pokazuje da su oni pri prijemu u JIM bili klinički blaže bolesni od bolesnika koji tijekom liječenja u JIM nisu oboljeli od BIK.

Odnos pojedinih kliničkih značajki bolesnika tijekom liječenja u JIM s pojavom BIK je prikazan u Tablici 5.

Bolesnici s BIK su imali značajno duže prosječno trajanje primjene CVK (25.6 vs. 10.9 dana) ($p < .0001$) te su bili prosječno značajno duže mehanički ventilirani nego bolesnici bez BIK (28.3 vs. 10.1 dan) ($p < .0001$) a također su bili prosječno značajno duže liječeni u JIM (38.4 vs. 15.1 dan) ($p < .0001$).

Promatrane skupine su se značajno razlikovale prema broju epizoda bolničkih infekcija mokraćnog sustava ($p < .0001$); među bolesnicima s BIK zabilježeno je ukupno 116 epizoda bolničkih infekcija mokraćnog sustava u 93/256 (36.3%) bolesnika, dok je u 106/837 (12.7%) bolesnika bez BIK zabilježeno 119 epizoda bolničkih infekcija mokraćnog sustava.

Promatrane skupine su se značajno razlikovale prema broju epizoda bolničkih upala pluća ($p < .0001$); među bolesnicima s BIK zabilježene su ukupno 94 epizode bolničke upale pluća u 80/256 (31.3%) bolesnika sa BIK, dok je u bolesnika bez BIK zabilježeno ukupno 68 epizoda bolničkih upala pluća u 68/837 (8.1%) bolesnika bez BIK.

Među bolesnicima s BIK bio je značajno veću udio bolesnika koji su preživjeli liječenje u JIM (59.8% vs. 50.3%) ($p = 0.0079$).

Navedeni rezultati pokazuju da su bolesnici koji su tijekom liječenja u JIM oboljeli od BIK imali značajno duže primjenjen CVK, da su bili značajno duže mehanički ventilirani i duže liječeni u JIM, da su značajno češće imali bolničku infekciju mokraćnog sustava i bolničku upalu pluća, no usprkos tome, bivarijantna analiza je pokazala da su bolesnici s BIK imali nižu stopu smrtnosti u odnosu na bolesnike koji tijekom liječenja u JIM nisu imali BIK.

Tablica 5: Odnos pojedinih kliničkih značajki bolesnika tijekom liječenja u jedinici intenzivne medicine s pojavom bolničkih infekcija krvotoka (BIK)

	<i>Bolnička infekcija krvotoka</i>		<i>Ukupno (N=1093)</i>	<i>p</i>
	<i>NE (N bolesn.=837)</i>	<i>DA (N bolesn.=256)</i>		
Trajanje primjene CVK¹ (dani)				<.0001*
N	835 ^{xx}	256	1091 ^{xx}	
Srednja vrijednost	10.9	25.6	14.3	
Standardna devijacija	9.6	17.4	13.4	
Trajanje mehaničke ventilacije (dani)				<.0001*
N	836 ^x	255 ^x	1091 ^{xx}	
Srednja vrijednost	10.1	28.3		
Standardna devijacija	10.3	26.4		
Trajanje liječenja u JIM² (dani)				<.0001*
Srednja vrijednost	15.1	38.4	20.5	
Standardna devijacija	14.3	32.8	22.5	
Broj epizoda bolničkih infekcija mokraćnog sustava	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<.0001**
0	731 (87.3)	164 (64.1)	895 (81.9)	
1	94 (11.2)	73 (28.5)	167 (15.3)	
2	11 (1.3)	16 (6.2)	27 (2.5)	
3	1 (0.1)	2 (0.8)	3 (0.3)	
5	0	1 (0.4)	1 (0.1)	
Broj epizoda bolničkih upala pluća				<.0001**
0	769 (91.9)	176 (68.8)	945 (86.5)	
1	68 (8.1)	69 (26.9)	137 (12.5)	
2	0	8(3.1)	8 (0.7)	
3	0	3 (1.2)	3 (0.3)	
Ishod liječenja u JIM				0.0079***
Preživio	421 (50.3)	153 (59.8)	574 (52.5)	
Umro	416 (49.7)	103 (40.2)	519 (47.5)	

¹ CVK – centralni venski kateter, ² JIM – jedinica intenzivne medicine

^x za jednog bolesnika nedostaje podatak, ^{xx} za dva bolesnika nedostaju podatci

* Wilcoxon rank-sum test, **Cochran-Mantel-Haenszel test, ***Hi-kvadrat test

Također, predhodno navedeni podatci su upućivali na inhomogenost grupa s obzirom na rizične čimbenike koji mogu utjecati na učestalost BIK. Zbog toga nije bilo moguće provesti zaključivanje o utjecaju dobi na učestalost BIK bez prethodne prilagodbe ostalih rizičnih čimbenika, što je provedeno multivarijantnom logističkom regresijskom analizom, čiji su rezultati navedeni u poglavlju 7.5.2.

S ciljem utvrđivanja razlika pojavnosti BIK u odnosu na promatrane dobne skupine, učinjena je bivarijantna usporedba pojedinih kliničkih čimbenika u bolesnika s BIK, s obzirom na dobnu skupinu. Rezultati te usporedbe su prikazani u Tablici 6.

Prva epizoda BIK se u mlađoj promatranoj dobnoj skupini javljala prosječno 20.5 dana nakon prijema bolesnika u JIM, a u starijoj promatranoj dobnoj skupini se javljala prosječno 23.3 dana nakon prijema (medijani: 15.5 vs. 19.0 dana), no ta se razlika nije pokazala statistički značajnom ($p=0.2044$) (Tablica 6).

U najvećem broju slučajeva su u obje promatrane dobne skupine BIK bile primarne, bez bakteriološkog dokaza ishodišta – u 63.2% slučajeva u mlađoj i u 59.0% slučajeva u starijoj promatranoj dobnoj skupini. Najčešće definirano ishodište BIK je u obje promatrane dobne skupine bio dišni sustav – u 15.2% u mlađoj i u 20.0% u starijoj dobnoj skupini. Na drugom mjestu po učestalosti je ishodište BIK bio CVK – u 14.6% u mlađoj i u 19.2% u starijoj promatranoj dobnoj skupini. Na trećem mjestu po učestalosti je ishodište BIK bio mokraćni sustav – u 7.0% u mlađoj i u 9.2% u starijoj promatranoj dobnoj skupini, dok je koža kao ishodište BIK bila definirana u svega 2.6% bolesnika starije dobne skupine. Prema ishodištu BIK promatrane dobne skupine se nisu statistički značajno razlikovale ($p=0.1384$) (Tablica 6).

U većini epizoda BIK (61.2%) je primjenjeno empirijsko antibiotsko liječenje bilo neodgovarajuće; u mlađoj promatranoj dobnoj skupini u 62.7%, i u starijoj promatranoj dobnoj skupini u 60.0% epizoda. Odgovarajuće empirijsko liječenje je primjenjeno u 34.0% epizoda; u mlađoj dobnoj skupini u 34.2% a u starijoj dobnoj skupini u 33.8% epizoda BIK. Empirijsko antibiotsko liječenje je bilo djelomično odgovarajuće u 4.8% epizoda; u mlađoj dobnoj skupini u 3.2% a u starijoj dobnoj skupini u 6.2% epizoda BIK. Razlika u prikladnosti upotrijebljenog empirijskog antibiotskog liječenja BIK među promatranim dobnim skupinama nije bila statistički značajna ($p=0.422$) (Tablica 6).

Tablica 6: Epidemiologija i prikladnost empirijskog liječenja bolničkih infekcija krvotoka (BIK) u promatranih bolesnika, s obzirom na dobne skupine

	<i>18-64 godine</i> (<i>N bolesnika=123</i>) <i>N BIK=158</i>	<i>≥65 godina</i> (<i>N bolesnika=133</i>) <i>N BIK=195</i>	<i>Ukupno</i> (<i>N bolesnika=256</i>) <i>N BIK=353</i>	<i>P</i>
Dan boravka u JIM¹ kod nastanka prve BIK				0.2044*
Srednja vrijednost	20.5	23.3	22.1	
Standardna devijacija	16.1	22.4	19.8	
Medijan	15.5	19.0	17.0	
Ishodište BIK	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	0.1384**
Dišni sustav	24 (15.2)	39 (20.0)	63 (17.8)	
CVK ²	23 (14.6)	18 (19.2)	41 (11.6)	
Mokraćni sustav	11 (7.0)	18 (9.2)	29 (8.2)	
Koža	0	5 (2.6)	5 (1.4)	
Primarne BIK	100 (63.2)	115 (59.0)	215 (61.0)	
Prikladnost empirijskog liječenja BIK				0.422**
Odgovarajuće	54 (34.2)	66 (33.8)	120 (34.0)	
Neodgovarajuće	99 (62.7)	117 (60.0)	216 (61.2)	
Djelomično odgovarajuće	5 (3.2)	12 (6.2)	17 (4.8)	

¹ JIM – jedinica intenzivne medicine

² CVK – centralni venski kateter

*Wilcoxon rank-sum test

**Hi-kvadrat

Dodatna analiza razloga neadekvatnosti empirijskog antibiotskog liječenja učinjena je na ukupno 108 epizoda BIK iz obje uspoređivane dobne skupine za koje su postojali detaljniji podatci. Rezultati su pokazali da je razlog neadekvatnosti empirijskog antibiotskog liječenja bila neosjetljivost izoliranog soja na primjenjeni antibiotik u 54/108 (50%) epizoda BIK, dok je u 54/108 (50%) epizoda uzrok neadekvatnosti empirijskog liječenja bila primjena odgovarajućeg antibiotika nakon više od 24 h od početka simptoma BIK.

Navedeni rezultati su pokazali da se u obje dobne skupine prva BIK prosječno pojavljivala nakon oko 3 tjedna liječenja u JIM, u obje dobne skupine se u visokom udjelu (nešto manje od 2/3) bolesnika ishodište BIK nije uspjelo utvrditi a među utvrđenim ishodištima je u obje promatrane dobne skupine dišni sustav minimalno prednjačio ispred CVK te je u obje dobne skupine empirijski započeto antibiotsko liječenje bilo neadekvatno u gotovo 2/3 bolesnika.

5.5.2. UTVRĐIVANJE ČIMBENIKA POVEZANIH S NASTANKOM BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA - MULTIVARIJANTNA ANALIZA

Prije provođenja multivarijantne analize su bivarijantnom analizom ispitani čimbenici koji mogu utjecati na nastanak BIK, koji su zatim uključeni u model zajedno s promatranim dobnim skupinama (Tablice 4 i 5). Zavisna varijabla uključena u model je bio nastanak BIK u promatranih bolesnika liječenih u JIM, a nezavisne varijable uključene u model su bile spol, dobna skupina, vrsta infekcije s obzirom na zahvaćenost SŽS-a, APACHE II skor umanjen za bodove dobi, GCS te trajanje primjene CVK. Trajanje primjene CVK uključeno je u model iako se može pretpostaviti da nastanak BIK može utjecati i na produljenje korištenja CVK. Međutim, pošto se prva BIK u promatranih bolesnika u prosjeku javljala nakon tri tjedna boravka u JIM, smatramo da je duljina primjene CVK opravdano uključena u model, tim više što se nakon postavljanja dijagnoze BIK u promatranjoj ustanovi CVK vadi. Zbog interakcije s trajanjem primjene CVK, trajanje primjene mehaničke ventilacije je isključeno iz analize logističkom regresijom.

Rezultati analize povezanosti pojedinih čimbenika s nastankom BIK logističkom regresijom su prikazani u Tablici 7.

Rezultati analize su pokazali da starija životna dob u promatranih bolesnika nije bila povezana s češćom pojavom BIK. Također, pojava BIK nije ovisila o spolu niti o vrsti primarne infekcije (infekcije sa zahvaćenim SŽS-om u odnosu na infekcije ostalih sijela). Najznačajniji čimbenik povezan s nastankom BIK bilo je trajanje primjene CVK. Rezultati pokazuju da sa svakim danom primjene CVK raste vjerojatnost nastanka BIK za 9%.

Zanimljivo, analizom je utvrđena negativna povezanost APACHE II skora umanjenog za bodove koje donosi dob i nastanka BIK. To upućuje da bolesnici s nižim za dob prilagođenim APACHE II skorom vjerojatno zbog dužeg preživljavanja u JIM imaju veću vjerojatnost nastanka BIK, dok oni s višim APACHE II skorom ranije umiru. To smo potvrdili ponavljanjem analize kod bolesnika koji su preživjeli boravak u JIM, što je prikazano u Tablici 8. U grupi bolesnika koji su preživjeli liječenje u JIM APACHE II skor prilagođen za bodove dobi više nije bio povezan s vjerojatnošću nastanka BIK (OR: 0.978, 95% CI: 0.950-1.006) (Tablica 8).

Tablica 7: Rezultati analize povezanosti pojedinih čimbenika s nastankom bolničkih infekcija krvotoka logističkom regresijom

	Vjerojatnost nastanka bolničke infekcije krvotoka		
	<i>Omjer šansi</i>	<i>95% granice pouzdanosti prema Waldu</i>	
Dob 18-64 g. / ≥65 g.	0.992	0.712	1.381
Žene / muškarci	1.294	0.934	1.795
Infekcije SŽS¹ / ostale infekcije	1.166	0.833	1.633
APACHE II umanjen za bodove dobi	0.972	0.951	0.992
Trajanje primjene CVK² (dani)	1.090	1.075	1.105

¹ SŽS – središnji živčani sustav (uključujući i sepse sa zahvaćenim SŽS i tetanus)

² CVK – centralni venski kateter

Tablica 8: Rezultati analize povezanosti pojedinih čimbenika s nastankom bolničke infekcije krvotoka logističkom regresijom, u bolesnika koji su preživjeli liječenje u jedinici intenzivne medicine

	Vjerojatnost nastanka bolničke infekcije krvotoka		
	<i>Omjer šansi</i>	<i>95% granice pouzdanosti prema Waldu</i>	
Dob 18-64 g. / ≥65 g.	1.459	0.944	2.256
Žene / muškarci	0.830	0.538	1.281
Infekcije SŽS¹ / ostale infekcije	0.734	0.466	1.155
APACHE II umanjen za bodove dobi	0.978	0.950	1.006
Trajanje primjene CVK² (dani)	1.088	1.067	1.110

¹ SŽS – središnji živčani sustav (uključujući i sepse sa zahvaćenim SŽS i tetanus)

² CVK – centralni venski kateter

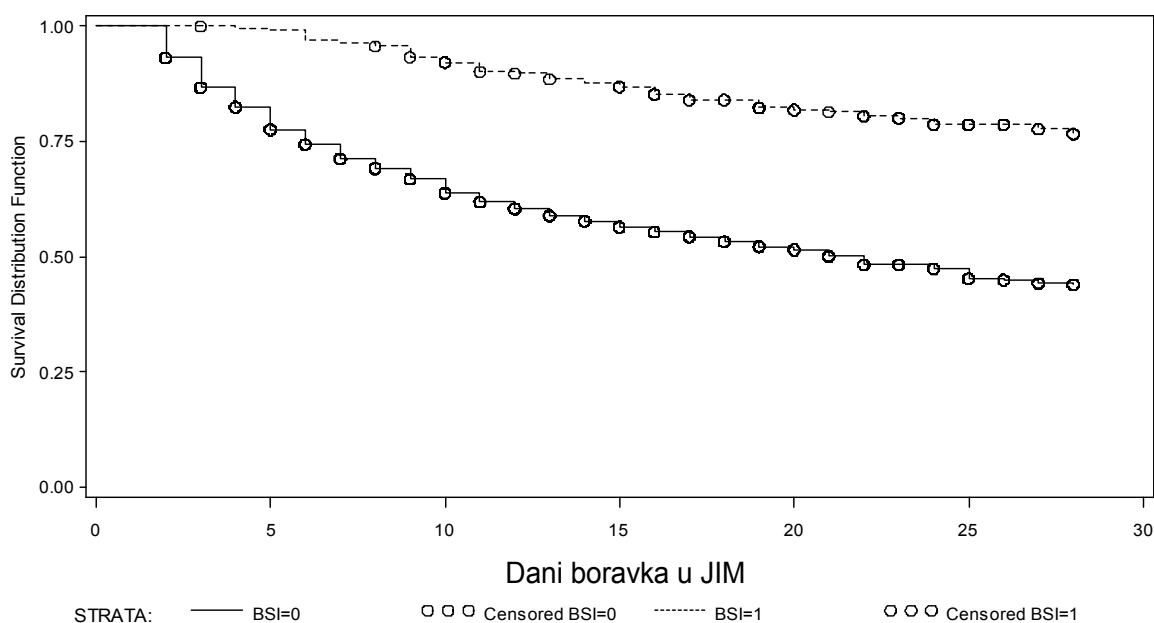
5.6. UTJECAJ POJAVE BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA NA ISHOD LIJEČENJA

5.6.1. ANALIZA 28-DNEVNOG PREŽIVLJAVANJA

Kao što je predhodno navedeno (Tablica 5) stopa preživljavanja je bila značajno viša u grupi bolesnika s BIK (59.8 vs. 50.3%) ($p=0.0079$).

Sukladno tome izračunavanje 28-dnevnog preživljavanja je pokazalo da je vjerojatnost 28-dnevnog preživljavanja bila značajno viša među bolesnicima koji su tijekom liječenja u JIM imali BIK te je u bolesnika s BIK vjerojatnost 28-dnevnog preživljavanja iznosila 77%, dok je kod bolesnika bez BIK ona iznosila 43% ($p<0.001$) (Slika 7).

28-dnevna vjerojatnost preživljavanja u JIM (ukupni uzorak) BIK + vs. BIK -



$p<0.001$, log-rank test

Slika 7: 28-dnevno preživljavanje u bolesnika liječenih u jedinici intenzivne medicine (JIM), s obzirom na prisutnost bolničke infekcije krvotoka (BIK, BSI)

Zbog neočekivanog rezultata rađena je i Cox regresijska analiza kako bi se uklonilo opterećenje rezultata uvjetovano ostalim kliničkim razlikama između bolesnika s i bez BIK, no i nakon poravnanja za ostale promatrane čimbenike ostala je prisutna značajna razlika u 28-dnevnom preživljavanju između grupa bolesnika s i bez BIK ($p < .0001$) (Tablica 9).

Tablica 9: Odnos 28-dnevne smrtnosti i promatranih rizičnih čimbenika na ukupnom uzorku Cox regresijskom analizom

Promatrani čimbenici	<i>SS</i> ⁴	<i>P>Hi kvadrat</i>	<i>Omjer rizika</i>
Dob 18-64 g. / ≥65 g.	1	0.1410	1.004
Kronične bolesti/stanja (po Knausu)	1	0.9183	1.005
APACHE II umanjen za bodove dobi	1	<.0001	1.047
GCS ¹	1	0.2430	1.016
Infekcije SŽS ² / ostale infekcije	1	0.0010	1.395
BIK ³ da/ne	1	<.0001	0.381

¹ GCS - Glasgow coma score

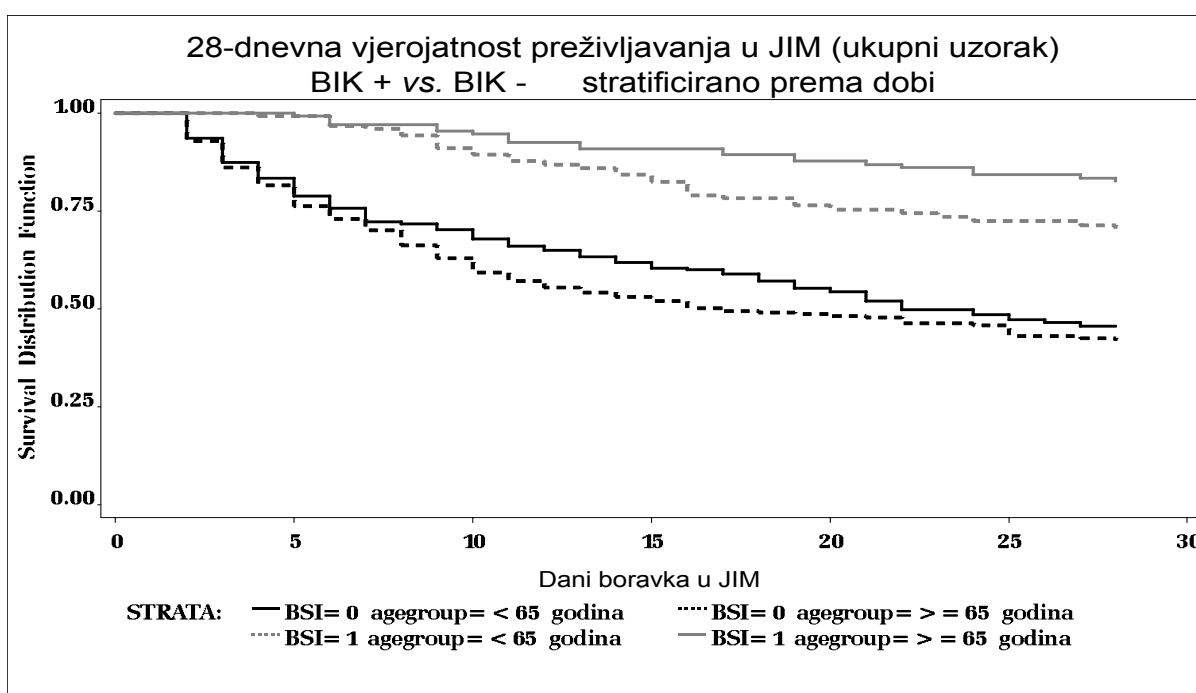
² SŽS - središnji živčani sustav (uključujući i sepsu sa zahvaćenim SŽS i tetanus)

³ BIK - bolnička infekcija krvotoka

⁴ SS – stupnjevi slobode

Na Slici 8 je prikazana vjerojatnost 28-dnevnog preživljavanja u JIM nakon stratifikacije bolesnika prema dobnim skupinama i prema prisutnosti BIK. Rezultati pokazuju da su najveću vjerojatnost preživljavanja imale osobe starije životne dobi koje su tijekom boravka u JIM imale BIK. Sve je to upućivalo na opterećenje naših rezultata selekcijom bolesnika pa je bilo potrebno provesti proces pseudorandomizacije na temelju vjerojatnosti nastanka BIK.

Usporedbom bolesnika dobi 18-64 i onih ≥ 65 godina koji su tijekom liječenja u JIM imali BIK nije utvrđena značajna razlika u 28-dnevnoj smrtnosti; vjerojatnost preživljavanja je u starijoj promatranoj skupini iznosila 82.5%, a u mlađoj 70% ($p=0.389$) (Slika 8).



$p=0.389$, log-rank test

Slika 8: 28-dnevno preživljavanje u jedinici intenzivne medicine (JIM) nakon stratifikacije bolesnika prema dobnim skupinama i prema prisutnosti bolničke infekcije krvotoka (BIK, BSI)

5.6.2. ANALIZE ISHODA LIJEČENJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU

Rezultati predhodno navedene bivarijatne i multivarijantne analize su pokazali da na ishod liječenja uz pojavu BIK mogu djelovati i drugi čimbenici koji remete statističko zaključivanje o utjecaju pojave BIK na smrtnost i trajanje liječenja u JIM. Čak i nakon multivarijatne analize ostala je neravnoteža između uspoređivanih grupa s obzirom na čimbenike koji utječu na učestalost pojave BIK.

Da bismo smanjili opterećenje koje proizlazi iz opservacijskog ustroja studije, proveli smo proces „pseudorandomizacije“ izračunavanjem vjerojatnosti nastanka BIK za svakog bolesnika te stvaranjem parova bolesnika s i bez BIK prema vrijednosti logit-a vjerojatnosti nastanka BIK. Vjerojatnost nastanka BIK („propensity score“) izračunata je logističkom regresijskom analizom prekomjerno parametriziranog modela u koji su uključeni svi promatrani čimbenici koji bi mogli doprinjeti učestalosti pojave BIK: dob, spol, vrsta primarne infekcije s obzirom na zahvaćenost SŽS-a, težina predležućih kroničnih bolesti (referentna vrijednost = odsustvo kroničnih bolesti), APACHE II, APACHE II umanjen za bodove dobi i GCS te njihove interakcije. Dobiveni model imao je visoku eksplanatornu vrijednost ($c=0.801$), što znači da je objašnjavao preko 80% nastanka BIK.

Svakom bolesniku koji je tijekom liječenja u JIM imao BIK pridodan je jedan bolesnik koji tijekom liječenja nije imao BIK, ukoliko im se logit vjerojatnosti nastanka BIK podudarao unutar dviju desetina standardne devijacije logit-a nastanka BIK. Na taj način smo dobili 212 parova bolesnika, sačinjenih od po jednog bolesnika s i jednog bolesnika bez BIK. Prije daljnjeg zaključivanja ispitana je uravnoteženost grupa ispitivanjem standardizirane razlike za svaku varijablu. Kao pokazatelji neravnoteže uzete su vrijednosti veće od 0.1. Test je pokazao da su grupe bilo dobro uravnotežene (rezultati nisu prikazani).

U Tablici 10 su prikazane osnovne demografske i kliničke značajke usklađenih parova bolesnika bez i s BIK.

Tablica 10: Osnovne demografske i kliničke značajke usklađenih parova bolesnika bez i s bolničkom infekcijom krvotoka

	<i>Bolnička infekcija krvotoka</i>		<i>Ukupno (N=424)</i>	<i>p</i>
	<i>NE (N=212)</i>	<i>DA (N=212)</i>		
Dob (godine)				0.8812*
Medijan	63.0	65.0	64.0	
25 percentila	52.0	52.5	52.0	
75 percentila	74.0	73.5	74.0	
Dobna skupina	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	0.5600**
18-64 g.	111 (52.4%)	105 (49.5%)	216 (50.9%)	
≥65 g.	101 (47.6%)	107 (50.5%)	208 (49.1%)	
Spol				0.8459**
Ženski	102 (48.1%)	104 (49.1%)	206 (48.6%)	
Muški	110 (51.9%)	108 (50.9%)	218 (51.4%)	
Predležće kron. bolesti/stanja				0.9900**
Zdrav	71 (33.5%)	68 (32.1%)	139 (32.8%)	
Blaža kron. bolest	89 (42.0%)	92 (43.4%)	181 (42.7%)	
Teža kron. bolest	38 (17.9%)	38 (17.9%)	76 (17.9%)	
Terminalno stanje	14 (6.6%)	14 (6.6%)	28 (6.6%)	
Primarna infekcija (SŽS¹ da/ne)				0.6955**
Sa zahvaćenim SŽS	121 (57.1%)	117 (55.2%)	238 (56.1%)	
Bez zahvaćenog SŽS	91 (42.9%)	95 (44.8%)	186 (43.9%)	
APACHE II				0.7969*
Medijan	19.0	18.0	19.0	
25 percentila	13.0	13.5	13.0	
75 percentila	24.0	24.0	24.0	
APACHE II minus bodovi dobi				0.8036*
Medijan	16.0	15.0	16.0	
25 percentila	10.0	9.0	9.0	
75 percentila	20.0	21.0	20.0	
Glasgow coma score				0.4061*
Medijan	12.0	13.0	13.0	
25 percentila	7.0	8.0	7.0	
75 percentila	15.0	15.0	15.0	
Primjena CVK² (dani)				0.8534*
Medijan	20.0	20.5	20.0	
25 percentila	11.0	11.0	11.0	
75 percentila	28.0	28.5	28.0	

* Wilcoxon rank-sum test

** Hi kvadrat test

¹ SŽS - središnji živčani sustav (uključujući i sepse sa zahvaćenim SŽS i tetanus)

² CVK – centralni venski kateter

Iz podataka u Tablici 10 je vidljivo da su parovi bolesnika bili potpuno usklađeni glede promatranih rizičnih čimbenika za nastanak BIK (za sve promatrane čimbenike $p > 0.05$, standardizirana razlika < 0.1). Zbog toga je njihovom analizom bilo moguće pouzdanije zaključivati koliko BIK utječu na tijek hospitalizacije i ishod liječenja.

U Tablici 11 je prikazana usporedba usklađenih parova bolesnika bez i s BIK prema čimbenicima koji su važni za procjenu ishoda liječenja u JIM.

Podatci u Tablici 11 pokazuju da među usklađenim parovima bolesnika nije bilo značajne razlike u preživljavanju bolesnika s i bez BIK ($p = 0.5513$), ali su bolesnici s BIK bili značajno duže mehanički ventilirani i duže liječeni u JIM ($p = 0.0013$ i $p = 0.0024$).

Tablica 11: Kliničke značajke usklađenih parova bolesnika bez i s bolničkom infekcijom krvotoka, važne za procjenu ishoda liječenja

	<i>Bolnička infekcija krvotoka</i>		<i>Ukupno</i> (<i>N=424</i>)	<i>p</i>
	<i>NE</i> (<i>N=212</i>)	<i>DA</i> (<i>N=212</i>)		
Trajanje MV¹ (dani)				0.0013*
Medijan	15.0	20.0	17.0	
25 percentila	8.0	10.0	9.0	
75 percentila	25.0	29.0	27.0	
Trajanje liječenja u JIM² (dani)				0.0024*
Medijan	23.0	28.0	25.0	
25 percentila	11.5	17.0	14.0	
75 percentila	35.0	41.0	37.5	
Ishod liječenja u JIM	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	0.5513**
Živ	125 (59.0%)	131 (61.8%)	256 (60.4%)	
Umro	87 (41.0%)	81 (38.2%)	168 (39.6%)	

* Wilcoxon rank-sum test

** Hi kvadrat test

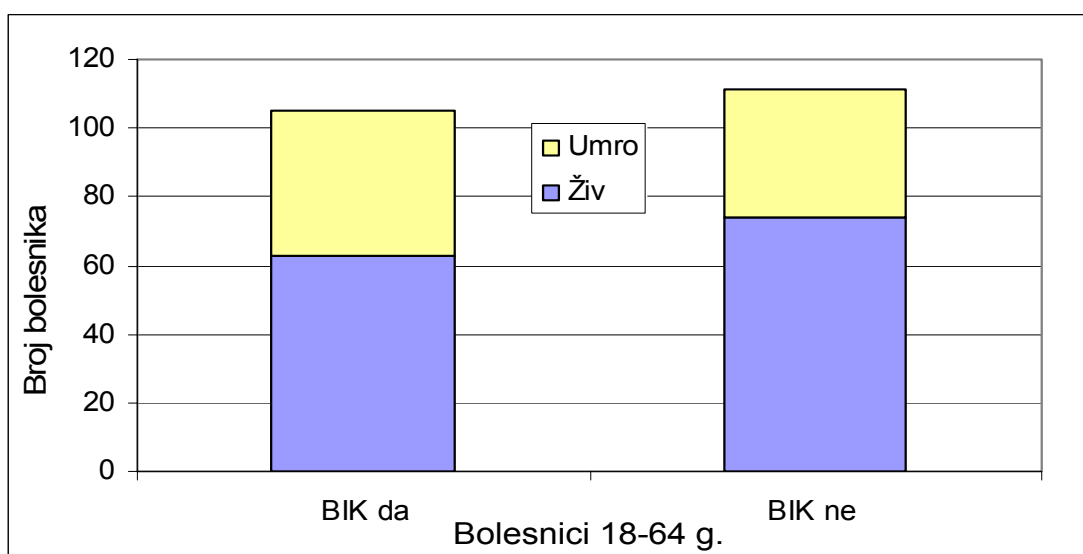
¹ MV – mehanička ventilacija

² JIM – jedinica intenzivne medicine

5.6.2.1. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU

Preživljavanje bolesnika dobi 18-64 g. unutar usklađenih parova bolesnika prema prisutnosti BIK je prikazano na Slici 9.

Rezultati analize usklađenih parova s obzirom na dobnu skupinu i preživljenje pokazuju da kod mlađih bolesnika pojava BIK nije imala značajnog učinka na smrtnost ($p=0.3256$); u mlađoj dobnoj skupini je stopa smrtnosti bila nešto veća među bolesnicima s BIK - umrlo je 42/105 (40.0%) bolesnika s BIK i 37/111 (33.3%) bolesnika bez BIK.

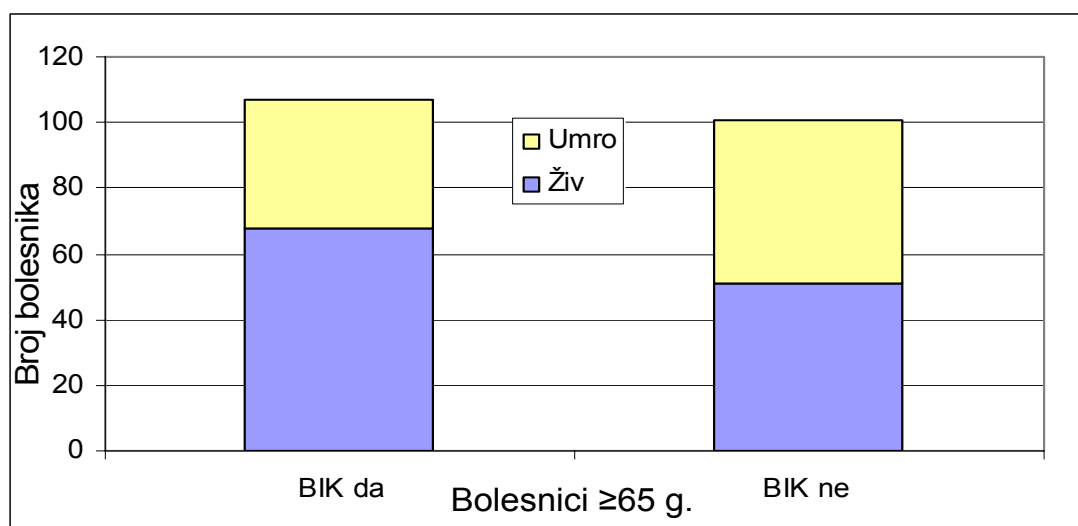


$p=0.3256$, Cochran-Mantel-Haenszel test

Slika 9: Preživljavanje bolesnika dobi 18-64 g. unutar usklađenih parova bolesnika, prema prisutnosti bolničke infekcije krvotoka (BIK)

Preživljavanje bolesnika dobi ≥ 65 g. unutar usklađenih parova bolesnika prema prisutnosti BIK je prikazano na Slici 10.

Kod bolesnika iz starije promatrane dobne skupine je zabilježeno suprotno – kod njih je bila izražena tendencija više smrtnosti kod bolesnika koji tijekom liječenja u JIM nisu imali BIK ($p=0.0686$); u starijoj dobnoj skupini je umrlo 50/101 (49.5%) bolesnika bez BIK i 39/107 (36.4%) bolesnika s BIK. Bolesnici iz starije promatrane dobne skupine koji su tijekom liječenja u JIM imali BIK su imali 42% manji rizik smrtnog ishoda (HR: 0.5850, 95% CI: 0.3361-1.0182), ali statistička značajnost nije postignuta.



$p=0.0686$, Cochran-Mantel-Haenszel test

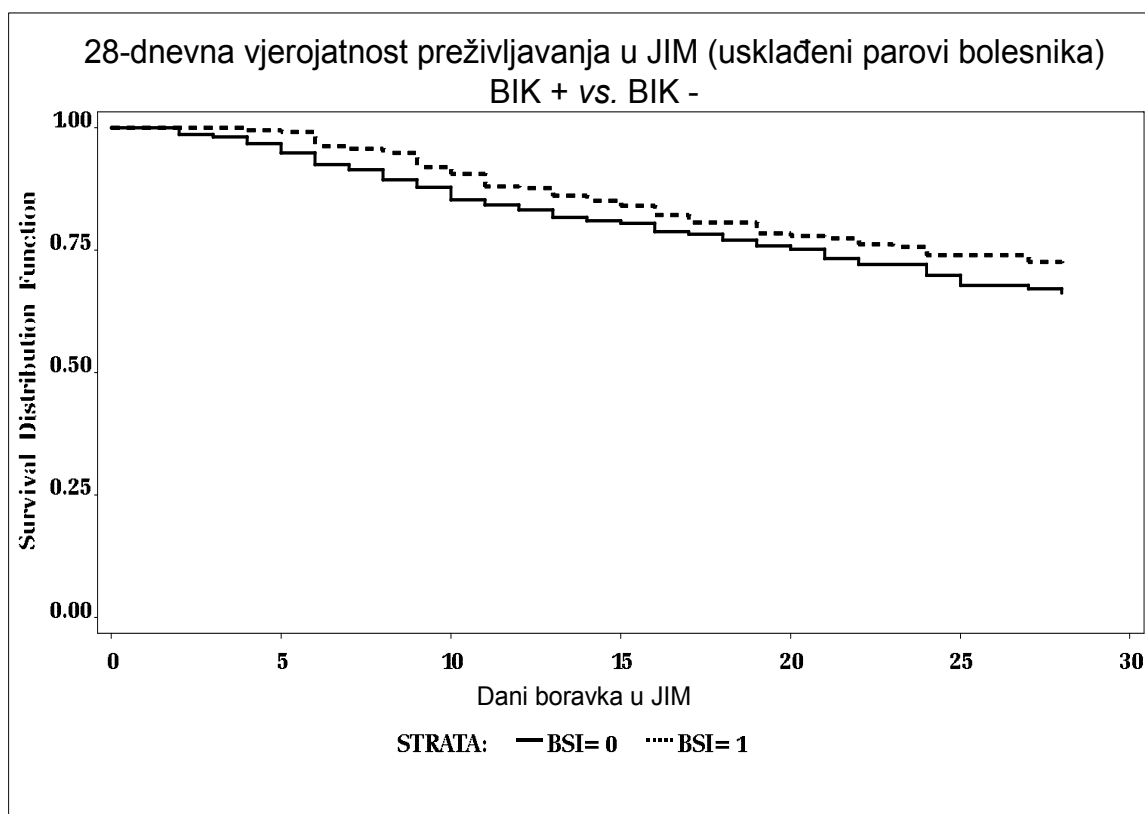
Slika 10: Preživljavanje bolesnika dobi ≥ 65 g. unutar usklađenih parova bolesnika, prema prisutnosti bolničke infekcije krvotoka (BIK)

5.6.2.2. ANALIZA 28-DNEVNOG PREŽIVLJAVANJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU

Na Slici 11 je prikazana vjerojatnost 28-dnevnog preživljavanja unutar usklađenih parova bolesnika, s obzirom na prisutnost BIK.

Vjerojatnost preživljavanja unutar 28 dana liječenja u JIM je bila veća kod bolesnika koji su imali BIK (71.2%) u odnosu na one koji nisu imali BIK (63.9%) no ta razlika nije bila statistički značajna ($p=0.070$).

Cox proporcijski hazardni model pokazao je da nakon stratifikacije usklađenih parova bolesnika prema vjerojatnosti nastanka BIK nije bilo statistički značajne razlike u riziku smrti unutar 28 dana među bolesnicima s i bez BIK ($p=0.1001$).

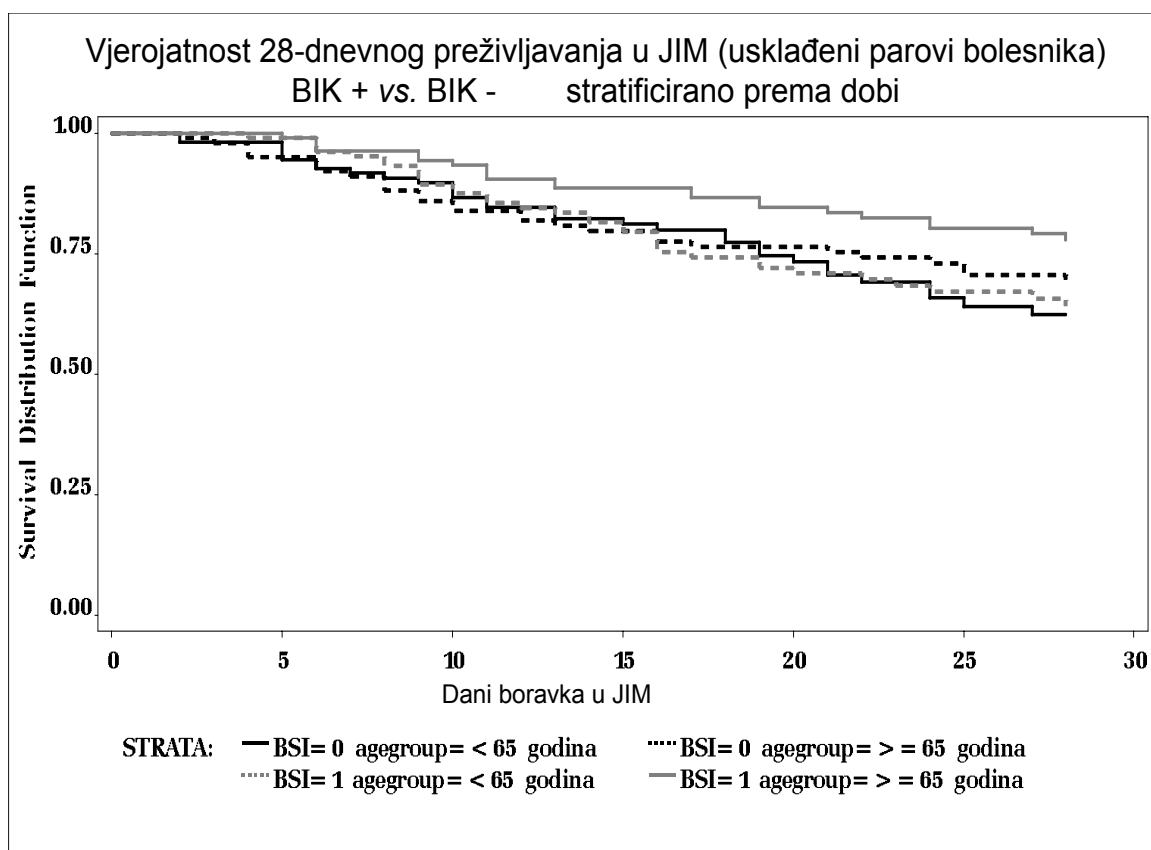


$p=0.070$, log-rank test

Slika 11: 28-dnevno preživljavanje usklađenih parova bolesnika liječenih u jedinici intenzivne medicine (JIM), s obzirom na prisutnost bolničke infekcije krvotoka (BIK, BSI)

Na Slici 12 je prikazana vjerojatnost 28-dnevnog preživljavanja usklađenih parova bolesnika u JIM nakon stratifikacije bolesnika prema dobnim skupinama i prema prisutnosti BIK.

Na slici se vidi da je vjerojatnost 28-dnevnog preživljavanja bila najveća u grupi bolesnika starije životne dobi koji su tijekom liječenja u JIM imali BIK, a najmanja u grupi mlađih bolesnika koji tijekom liječenja u JIM nisu imali BIK. Razlike u vjerojatnosti 28-dnevnog preživljavanja između prikazanih grupa bolesnika su bile granično statistički značajne ($p=0.047$).



$p=0.047$, log-rank test

Slika 12: 28-dnevno preživljavanje usklađenih parova bolesnika liječenih u jedinici intenzivne medicine (JIM), nakon stratifikacije bolesnika prema dobnim skupinama i prema prisutnosti bolničke infekcije krvotoka (BIK, BSI)

5.6.2.3. ANALIZA TRAJANJA LIJEČENJA NA PSEUDORANDOMIZIRANOM UZORKU

Nakon što smo analizirajući usklađene parove bolesnika ustanovili veću (negativnu) povezanost prisutnosti BIK i 28-dnevne smrtnosti kod bolesnika starije dobi, postavili smo pitanje da li postoje razlike između mlađih i starijih bolesnika s i bez BIK u odnosu na trajanje liječenja u JIM.

Rezultati usporedbe usklađenih parova bolesnika prema trajanju liječenja u JIM, s obzirom na prisutnost BIK i s obzirom na pripadnost dobnoj skupini su prikazani na Slici 13.

Usporedbom mlađih i starijih bolesnika s BIK utvrđeno je značajno duže prosječno trajanje liječenja u JIM kod starijih bolesnika s BIK: 27.5 vs. 36.3 dana ($p=0.0054$).

Usporedbom mlađih i starijih bolesnika bez BIK nije nađena značajna razlika u prosječnom trajanju liječenja u JIM: 25.0 vs. 27.6 dana ($p=0.3379$).

Dakle, značajan utjecaj dobi na trajanje liječenja u JIM zamjećen je samo u grupi bolesnika s BIK, u smislu dužeg liječenja bolesnika iz starije promatrane dobne skupine.

Usporedbom mlađih bolesnika bez i s BIK nije nađena značajna razlika u trajanju liječenja u JIM: 25.0 vs. 27.5 dana ($p=0.3710$).

Usporedbom starijih bolesnika bez i s BIK utvrđeno je značajno duže prosječno trajanje liječenja u JIM u starijih bolesnika s BIK: 36.3 vs. 27.6 dana ($p=0.0042$).

Dakle, učinak prisutnosti BIK na produljenje boravka u JIM je uočen kod bolesnika starije dobi, ali ne i kod bolesnika iz mlađe promatrane dobne skupine.

	<i>Trajanje liječenja u JIM¹ (dani)</i> <i>SV² (SD³)</i>	
	<i>Bolnička infekcija krvotoka</i>	
<i>Dobna skupina</i>	<i>DA</i>	<i>NE</i>
<i>18-64 g.</i>	27.5 (18.9)	25.0 (21.7)
<i>≥65 g.</i>	36.3 (26.3)	27.6 (16.3)

p=0.3710 (horizontal arrow between 18-64 g. cells)
 p=0.0056 (vertical arrow between 18-64 g. and ≥65 g. DA cells)
 p=0.3379 (vertical arrow between 18-64 g. and ≥65 g. NE cells)
 p=0.0042 (horizontal arrow between ≥65 g. cells)

¹ JIM – jedinica intenzivne medicine

² SV- srednja vrijednost

³ SD – standardna devijacija

Slika 13: Rezultati usporedbe usklađenih parova bolesnika t-testom prema trajanju liječenja u jedinici intenzivne medicine (JIM), s obzirom na prisutnost bolničke infekcije krvotoka i s obzirom na pripadnost dobnoj skupini

5.7. ETIOLOGIJA BOLNIČKIH INFEKCIJA KRVOTOKA

Udjeli pojedinih uzročnika koji su uzrokovali BIK u promatranim dobnim skupinama prikazani su na Slici 14.

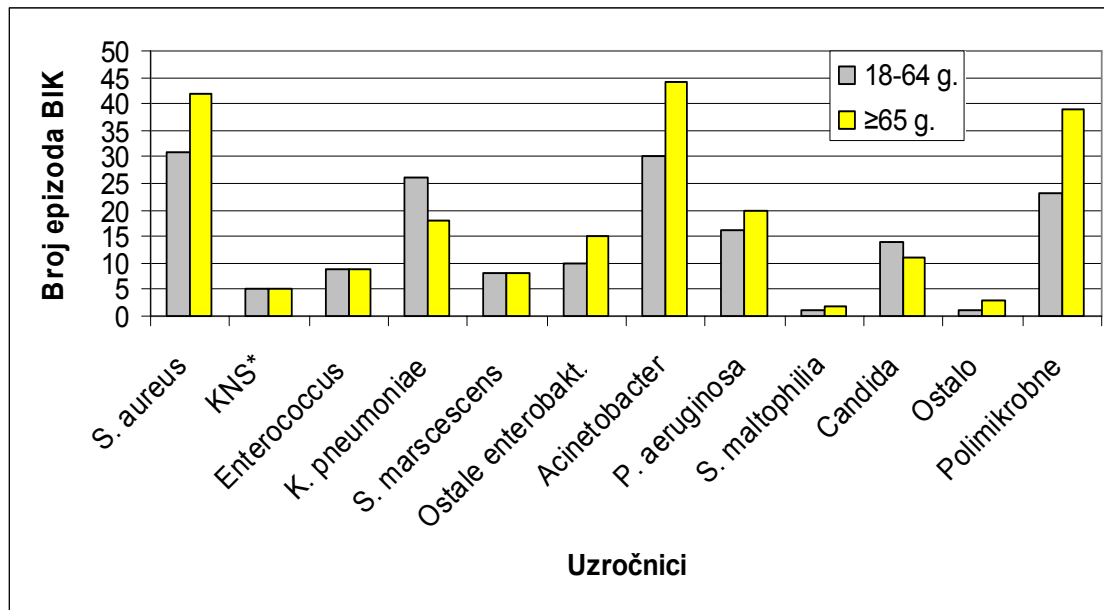
Razlika u raspodjeli pojedinih uzročnika prema dobnim skupinama nije se pokazala statistički značajnom ($p=0.4940$).

Najzastupljenija grupa uzročnika BIK su bile nefermentirajuće gram-negativne bakterije koje su uzrokovale 47/158 (29.7%) BIK u dobnj skupini 18-64 g. i 66/196 (33.9%) BIK u dobnj skupini ≥ 65 g. Iza njih su po učestalosti bile enterobakterije koje su uzrokovale 44/158 (27.9%) BIK u mlađoj promatranj dobnj skupini i 41/195 (21.0%) BIK u starijoj promatranj dobnj skupini. Na trećem mjestu su po učestalosti bile gram-pozitivne bakterije koje su uzrokovale 29/158 (18.3%) BIK u mlađoj i 35/195 (18.0%) BIK u starijoj promatranj dobnj skupini.

Također je utvrđen visok udio polimikrobnih BIK; 23/158 (14.6%) u mlađoj i 39/195 (20.0%) u starijoj promatranj dobnj skupini. Kandida se kao uzročnik BIK u mlađoj promatranj dobnj skupini pojavljivala u 14/158 (8.9%) a u starijoj u 11/195 (5.6%) slučajeva. Navedeni podatci prikazani su u Tablici 12.

Među „Ostale uzročnike“ ubrojen je u mlađoj promatranj dobnj skupini jedan soj *Trichosporon beigeli*, a u starijoj dobnj skupini ubrojeni su po jedan *Aerococcus viridans*, *Bacteroides* i *Flavobacterium meningosepticum* soj.

Među 10 „Ostalih enterobakterija“ u mlađoj promatranj dobnj skupini ubrojena su: četiri *Escherichia coli*, četiri *Enterobacter aerogenes*, jedan *Enterobacter cloacae* i jedan *Salmonella enteritidis* soj, a među 15 „Ostalih enterobakterija“ u starijoj promatranj dobnj skupini ubrojena su tri *E. coli*, četiri *Proteus mirabilis*, dva *Enterobacter aerogenes*, tri *Enterobacter cloacae*, jedan *Citrobacter diversus* i dva *Morganella morganii* soja.



*KNS – koagulaza-negativni stafilokoki

p=0.4940, Hi-kvadrat test

Slika 14: Raspodjela pojedinih uzročnika bolničkih infekcija krvotoka (BIK) s obzirom na dobne skupine

Udjeli pojedinih uzročnika BIK i njihova antimikrobna osjetljivost prema promatranim dobnim skupinama su prikazani u Tablici 12.

U ukupnom uzorku udio MRSA među *S. aureus* sojevima iznosio je 33/40 (82.5%). Udio MRSA je u obje promatrane dobne skupine bio podjednak; u mlađoj promatranjoj dobnoj skupini je taj udio iznosio 14/17 (82.4%), a u starijoj promatranjoj skupini 19/23 (82.6%). Nije zabilježen niti jedan soj *S. aureusa* rezistentan na vankomicin.

Neosjetljivost na ampicilin zabilježena je u 4/14 (28.6%) sojeva enterokoka u ukupnom uzorku; po dva su soja neosjetljiva na ampicilin zabilježena u obje promatrane dobne skupine. Nije zabilježen niti jedan soj enterokoka neosjetljiv na vankomicin.

Unutar grupe enterobakterija ukupno je udio sojeva neosjetljivih na cefalosporine 3. generacije + sojeva koji stvaraju ESBL (sojevi do 1999. i sojevi nakon 1999. godine) iznosio 50/85 (58.8%). U mlađoj promatranjoj dobnoj skupini je taj udio iznosio 30/44 (68.2%), a u starijoj promatranjoj dobnoj skupini 20/41 (48.8%).

Tablica 12: Uzročnici bolničkih infekcija krvotoka (BIK) i njihova antimikrobna osjetljivost, s obzirom na dobne skupine

	<i>18-64 godine</i> (<i>N bolesnika=123</i>) (<i>N BIK=158</i>)	<i>≥65 godina</i> (<i>N bolesnika=133</i>) (<i>N BIK=195</i>)	<i>Ukupno</i> (<i>N bolesnika=256</i>) (<i>N BIK=353</i>)
Uzročnici	<i>N (%BIK)</i>	<i>N (%BIK)</i>	<i>N (%BIK)</i>
Gram-pozitivni	29 (18.3)	35 (18.0)	64 (18.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (10.8)	23 (11.8)	40 (11.3)
MRSA ¹	14 (8.9)	19 (9.7)	33 (9.3)
KNS ²	5 (3.2)	5 (2.6)	10 (2.8)
<i>Enterococcus sp.</i>	7 (4.4)	7 (3.6)	14 (4.0)
ARE ³	2 (1.3)	2 (1.0)	4 (1.1)
Enterobakterije	44 (27.9)	41 (21.0)	85 (24.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26 (16.5)	18 (9.2)	44 (12.5)
<i>Serratia marscescens</i>	8 (5.1)	8 (4.1)	16 (4.5)
Ostale enterobakterije	10 (6.3)	15 (7.7)	25 (7.1)
CEF 3 neosjetljivi ⁴	14 (8.9)	6 (3.1)	20 (5.7)
ESBL ⁵	16 (10.1)	14 (7.2)	30 (8.5)
Nefermentirajuće gram-negativne bakterije	47 (29.7)	66 (33.9)	113 (32.0)
<i>Acinetobacter sp.</i>	30 (19.0)	44 (22.6)	74 (20.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (10.1)	20 (10.3)	36 (10.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.6)	2 (1.0)	3 (0.8)
MDR ⁶	5 (3.2)	11 (5.6)	16 (4.5)
<i>Candida sp.</i>	14 (8.9)	11 (5.6)	25 (7.1)
Ostali uzročnici	1 (0.6)	3 (1.5)	4 (1.1)
Polimikrobne sepse	23 (14.6)	39 (20.0)	62 (17.6)

¹ MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, ² KNS – koagulaza negativni stafilokoki, ³ ARE– enterokoki rezistentni na ampicilin, ⁴ CEF 3 neosjetljivi – sojevi neosjetljivi na cefalosporine 3. generacije (za sojeve do 1999. godine), ⁵ ESBL – „Extended-spectrum beta-lactamase“ – sojevi koji proizvode beta-laktemaze proširenog spektra (za sojeve od 1999. godine), ⁶ MDR – „Multidrug resistant“ – neosjetljiv na po jedan antibiotik iz tri ili više različitih grupa antimikrobnih lijekova

Udjeli sojeva neosjetljivih na antibiotike prema pojedinim uzročnicima ili grupama uzročnika u ukupnom uzorku bolesnika s BIK su prikazani u Tablici 13.

Unutar grupe nefermentirajućih gram-negativnih bakterija ukupno je udio MDR sojeva iznosio 16/113 (14.2%). Navedeni udio je u mlađoj promatranoj dobnoj skupini iznosio 5/47 (10.6%), a u starijoj promatranoj dobnoj skupini 11/66 (16.7%).

Prema udjelu MRSA, ESBL+CEF 3 neosjetljivih i MDR sojeva među odgovarajućim grupama uzročnika BIK se promatrane dobne skupine bolesnika nisu značajno razlikovale. Za udio MRSA je omjer rizika bio 1.003 (95% CI: 0.395-2.549), za udio ESBL+CEF 3 neosjetljivih je omjer rizika bio 0.444 (95% CI: 0.184-1.073), za udio MDR je omjer rizika bio 1.680 (95% CI: 0.542-5.205).

Navedeni rezultati pokazuju da se uspoređivane dobne skupine nisu značajno razlikovale prema uzročnicima BIK, niti su se uzročnici BIK u promatranim dobnim skupinama značajno razlikovali prema antimikrobnoj osjetljivosti. Vodeći uzročnici BIK-a su u obje promatrane dobne skupine bile nefermentirajuće gram-negativne bakterije (32.0% BIK), koje po učestalosti slijede enterobakterije (24.1% BIK) pa gram-pozitivni uzročnici (18.1% BIK). U ukupnom uzorku je udio MRSA među sojevima *S. aureus* iznosio 82.5%, ukupno je 28.6% enterokoka bilo neosjetljivo na ampicilin, među enterobakterijama je udio CEF 3 neosjetljivih + ESBL sojeva iznosio 58.8%, a unutar grupe nefermentirajućih gram-negativnih bakterija je udio MDR sojeva iznosio 14.2%.

Tablica 13: Udjeli sojeva neosjetljivih na antibiotike među pojedinim uzročnicima, u ukupnom uzorku bolesnika s bolničkim infekcijama krvotoka (BIK)

Uzročnik BIK N	Sojevi uzročnika neosjetljivi na antibiotike N (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> 40	MRSA ¹ 33 (82.5)
<i>Enterococcus spp.</i> 14	ARE ² 4 (28.6)
Enterobacteriaceae 85	CEF 3 R ³ + ESBL ⁴ 50 (58.8)
Nefermentirajući gram-negativni uzročnici 113	MDR ⁵ 16 (14.2)

¹ MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

² ARE– enterokoki neosjetljivi na ampicilin

³ CEF 3 R – sojevi neosjetljivi na cefalosporine 3. generacije (za sojeve do 1999. godine)

⁴ ESBL – „Extended-spectrum beta-lactamase“ – sojevi koji proizvode beta-laktemaze proširenog spektra (za sojeve od 1999. godine)

⁵ MDR – „Multidrug resistant“ – sojevi neosjetljivi na po jedan antibiotik iz tri ili više različitih grupa antimikrobnih lijekova

6. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da starija životna dob nije bila povezana s većom vjerojatnošću nastanka BIK u promatranih teških, mehanički ventiliranih infektoloških bolesnika (OR: 0.992, 95% CI: 0.712-1.381), čime naša hipoteza o pozitivnoj povezanosti starije životne dobi i učestalosti BIK nije potvrđena.

Nedavno je objavljeno jedno veće retrospektivno istraživanje australskih autora, rađeno na 6339 bolesnika iz dvije JIM, od kojih je 330 bolesnika tijekom liječenja imalo BIK (Prowle et al, 2011.), čiji je zaključak bio da je u bolesnika starije životne dobi vjerojatnost nastanka BIK bila manja nego u mlađih promatranih odraslih bolesnika. Kao moguće tumačenje toga rezultata autori navode slabije izražen upalni odgovor u bolesnika starije životne dobi, što može imati za posljedicu rjeđe vađenje hemokultura i subdijagnosticiranje BIK.⁶⁰

Rezultate slične navedenim rezultatima australskih autora objavila je i velika retrospektivna kohortna studija belgijskih autora (Blot et al, 2009.) koja je obuhvatila 15-godišnji period do godine 2006. u kojem je bilo zabilježeno 1228 BIK nastalih u 984 bolesnika liječenih u JIM.⁴⁵ Navedena studija je istraživala epidemiologiju i ishod BIK u bolesnika starije životne dobi liječenih zbog teških kardioloških i drugih internističkih bolesti, nakon kirurških zahvata ili zbog teških opekotina te je zaključila da incidencija BIK/1000 dana provedenih u JIM signifikantno pada s dobi; ona je iznosila 8.4‰ kod bolesnika starih 45-64 g, zatim 5.5‰ kod bolesnika 65-74 g, i 4.6‰ kod bolesnika ≥ 75 g. ($p < 0.001$).⁴⁵

Nekoliko dosadašnjih istraživanja se bavilo odnosom starije životne dobi i incidencije domicilnih sepsi. Veliko retrospektivno kohortno istraživanje američkih autora (Angus et. al, 2001.) provedeno za godinu 1995. u 847 bolnica iz sedam saveznih država SAD na 192 980 bolesnika koji su zadovoljavali kriterije bolovanja od teške sepse je utvrdilo da incidencija teške sepse u promatranih hospitaliziranih bolesnika raste s dobi.⁶¹ Među promatranim hospitaliziranim bolesnicima svih dobnih skupina s teškom sepsom njih 60% je bilo ≥ 65 g. Autori su izračunali da je incidencija teške sepse bila 3.0/1000 stanovnika te su zaključili da je ona značajno rasla s dobi; od 0.2/1000 kod djece do 26.2/1000 u populaciji stanovnika > 85 g.⁶¹ Girard et al. (2005.) pretpostavljaju da bolesnici starije životne dobi imaju veći rizik za nastanak domicilne

sepsa, zbog niza rizičnih čimbenika prisutnih u bolesnika starije životne dobi (predležće kronične bolesti, češći agresivni zahvati, boravak u ustanovama za skrb, slabljenje imunološkog sustava, malnutricija, smanjena pokretnost), no oni ne izračunavaju taj rizik.⁶² Navedene čimbenike rizika za nastanak infekcija prisutne u starijoj životnoj dobi detaljno opisuju Gavazzi i Krause 2002. koji zaključuju da su zbog njihove prisutnosti osobe starije životne dobi prijemčljivije za infekcije i da u njih infekcije imaju lošiji ishod.⁴¹

Više se dosadašnjih istraživanja bavilo procjenom odnosa dobi i nastanka bolnički stečenih infekcija različitih sijela, no one su dale oprečne rezultate. U studiji turskih autora (Erbay et al, 2003.) kao i u studiji švedskih autora (Appelgren et al, 2001.) starija životna dob se nije pokazala kao čimbenik rizika za nastanak bolničkih infekcija, kao niti u studiji američkih autora (Stephan et al. 2001.) koja je rađena na uzorku u JIM liječenih kirurških bolesnika i koja je ocjenjivala rizik nastanka bolničkih infekcija u bolesnika >75 g.^{8,17,63} Studija prevalencije bolnički stečenih infekcija u 1417 JIM iz 17 europskih zemalja (Vincent et al, 1995.) i studija prevalencije nozokomijalnih infekcija u četiri JIM u Švicarskoj (Pittet et al, 1999.) nisu utvrdile stariju životnu dob kao nezavisni čimbenik rizika za nastanak bolničkih infekcija.^{14, 64} Suprotno tome, nekoliko je europskih i američkih studija utvrdilo da je dob >60 g. bila značajan čimbenik rizika za razvoj bolnički stečenih infekcija (Craven et al. 1988, Smith PW. 1989, Gross et al, 1997. i Legras et al, 1998.).⁶⁵⁻⁶⁸ Također, u jednoj starijoj studiji (Saviteer et al. 1988.) je utvrđeno da incidencija nozokomijalnih infekcija progresivno raste s dobi bolesnika te da bolesnici starije životne dobi imaju veći rizik za nastanak bolničkih infekcija po danu provedenom na bolničkom liječenju nego mlađi bolesnici.⁶⁹ Velika retrospektivna studija (Emori et al, 1991.) na 101 479 prijavljenih bolnički stečenih infekcija zabilježenih u 75 398 bolesnika starih ≥ 15 godina s bolničkim infekcijama, hospitalno liječenih u SAD od godine 1986.-1990. je zaključila da je 54% bolnički stečenih infekcija bilo zabilježeno među bolesnicima starim ≥ 65 g. te su među njima u toj dobnoj skupini BIK činile 8% od svih bolnički stečenih infekcija.²⁹ Ista je studija također zaključila da su bolesnici ≥ 65 g. imali veći rizik za nastanak bolnički stečene infekcije po danu boravka na bolničkom liječenju.²⁹

Zaključno možemo reći da anatomske, fiziološke i epidemiološke rizične čimbenici za nastanak infekcija prisutni u bolesnika starije životne dobi vjerojatno utječu na povećanje njihove sklonosti za nastanak domicilnih infekcija, no njihov

utjecaj na vjerojatnost razvoja bolnički stečenih infekcija je prema rezultatima dosadašnjih istraživanja dvojbena. Rezultati malobrojnih dosadašnjih istraživanja koja su se bavila odnosom starije životne dobi i nastanka BIK, kao i rezultati naše studije, upućuju na zaključak da ti čimbenici rizika koji opterećuju bolesnike starije životne dobi vjerojatno imaju znatno manju ulogu kod nastanka BIK, i da su zbog razlika u epidemiologiji i patogenezi infekcija stečenih tijekom boravka u JIM, za nastanak BIK vjerojatno ključni čimbenici od strane okoline i postupaka liječenja u JIM, o kojima ovisi izloženost bolesnika bolničkoj infekciji, bez obzira na njihovu dob (otvorena ulazna mjesta infekcije, horizontalni prijenos, vrsta i antimikrobna osjetljivost prisutnih uzročnika itd.).

Kao jedini čimbenik koji je bio pozitivno povezan s vjerojatnosti nastanka BIK se u ovom istraživanju pokazalo trajanje primjene CVK (OR: 1.090, 95% CI: 1.075-1.105); rezultati su pokazali da sa svakim danom primjene CVK u bolesnika raste vjerojatnost nastanka BIK za 9%, bez obzira na njihovu dob. CVK je bio prosječno značajno duže primjenjivan u bolesnika starije životne dobi u odnosu na mlađe promatrane bolesnike (15.8 vs. 13.1 dan) ($p=0.0069$) te su bolesnici starije životne dobi imali značajno veći prosječan broj BIK na 1000 dana primjene CVK (17.7 vs. 16.4 epizoda) ($p=0.0464$).

Veliki broj predhodnih studija se bavio odnosom primjene CVK i nastupa primarnih BIK i s CVK povezanih BIK, pri čemu se za „s CVK povezanu BIK“ koristila definicija CDC-a, koja zahtjeva bakteriološki dokaz uzročnika na CVK.⁷⁰ Kako je zaključio Maki u studiji iz 1981. g, i 2/3 primarnih BIK su uzrokovane infekcijom CVK.⁷¹ Primjena CVK je jasno prepoznata kao najvažniji čimbenik rizika za nastanak primarnih BIK (Richet et al, 1999, Rojo et al, 1999).^{72,73} U SAD se s CVK povezane BIK javljaju u 3-7% bolesnika kod kojih je CVK korišten, što znači da se te infekcije javljaju u oko 200 000 ljudi u SAD godišnje (Raad I, 1998.), dok prema procjenama CDC-a ta brojka u SAD iznosi 80 000 ljudi godišnje.^{70,74} Slične podatke je objavila prospektivna studija koja se odnosi na jednu suburbanu kiruršku i internističku JIM u SAD (Warren et al, 2001.); tamo je 4% bolesnika kod kojih je CVK bio primijenjen razvilo primarnu BIK, odnosno incidencija primarne BIK je bila 3.4/1000 CVK dana.⁵ Studija rađena na bolesnicima iz 15 bolnica Novog Južnog Wales-a (McLaws i Taylor, 2003.) je zaključila da je incidencija s CVK povezanih BIK 5/1000

CVK dana.⁷⁵ Novija prospektivna studija iz Nizozemske (van der Kooi et al, 2007.) provedena u JIM iz 19 bolnica, s uključenih 2 644 bolesnika je objavila da se s CVK povezana BIK javljala u 3% bolesnika s primjenjenim CVK, odnosno da je incidencija BIK bila 4/1000 CVK dana te da je trajanje korištenja CVK bilo glavni čimbenik rizika za nastanak s CVK povezane BIK; bolesnici koji su imali CVK ≥ 10 dana su imali 8.4 puta veći rizik nastanka BIK u odnosu na bolesnike koji su CVK imali uveden do 4 dana.⁷⁶

U ovoj studiji smo na 1000 CVK dana izrazili incidenciju BIK svih ishodišta, a ne samo BIK povezanih s CVK, i ona je za ukupni uzorak iznosila 17.0/1000 CVK dana. Ako uzmemo u obzir da je CVK bio dokazan kao ishodište u 41/353;11.6% epizoda BIK, može se izračunati da je u naših bolesnika incidencija s CVK povezanih BIK bila 1.97/1000 CVK dana, što je niža incidencija od onih u predhodno navedenim studijama. Mogućim razlogom za to smatramo dosljedno pridržavanje mjera preporučenih za smanjenje rizika nastanka s CVK povezanih BIK (dosljedno i propisno pranje ruku, korištenje svih propisanih fizičkih barijera prilikom uvođenja CVK, dezinfekcija kože klorheksidinom, izbjegavanje femoralnog pristupa, što skorije vađenje nepotrebnih CVK), koje su se u velikoj prospektivnoj studiji američkih autora koja je obuhvatila 103 JIM i ukupno 375 757 CVK dana (Pronovost et al, 2006.) pokazale kao vrlo učinkovite u smanjenju incidencije s CVK povezanih BIK; nakon samo 3 mjeseca praćenja je medijan incidencije s CVK povezanih BIK pao s 2.7/1000 na 0/1000 CVK dana ($p < 0.002$), a nakon 16-18 mjeseci praćenja je prosjek incidencije s CVK povezanih BIK pao s početnih 7.7/1000 na 1.4/1000 CVK dana.⁷⁷ Drugi razlog niske incidencije s CVK povezanih BIK kod naših, primarno infektoloških bolesnika bi mogla biti česta predhodna primjena antimikrobnih lijekova zbog osnovne bolesti, koja je mogla utjecati na smanjenje stope bakteriološkog dokaza uzročnika iz vrha CVK. Navedeno bi moglo biti i razlogom visokog udjela bolesnika s primarnom BIK koji je među našim bolesnicima iznosio 215/353;61%, dok se u drugim dosadašnjim studijama taj udio kretao od 20-30% (Banerjee et al, 1991, Brun-Buisson et al, 1996, Renaud et al, 2001.).⁷⁸⁻⁸⁰

Sama težina bolesti pri prijemu u JIM, izražena kroz APACHE II skor korigiran za bodove koje donosi dob, prvotno se u našoj studiji u analizi logističkom regresijom pokazala značajno negativno povezana s vjerojatnošću nastanka BIK (OR: 0.972, 95%

CI: 0.951-0.992), što bi značilo da su pri prijemu blaže bolesni bolesnici imali veću vjerojatnost nastanka BIK tijekom liječenja u JIM. Uzevši u obzir podatak da se u naših promatranih bolesnika prva epizoda BIK javljala prosječno nakon oko tri tjedna boravka u JIM, naša je pretpostavka bila da je takav rezultat posljedica toga što su inicijalno klinički teže bolesni bolesnici ranije umirali, pa tijekom boravka u JIM nisu stigli razviti BIK. Tu su pretpostavku potvrdili rezultati dodatne multivarijantne analize u podskupini bolesnika koji su preživjeli liječenje u JIM, u kojoj APACHE II skor umanjen za bodove dobi više nije imao značajan utjecaj na vjerojatnost nastanka BIK (OR: 0.978, 95% CI: 0.950-1.006). Navedeni podaci odudaraju od rezultata drugih studija, koje su utvrdile da je težina bolesti pri prijemu, izražena kroz APACHE II skor, predstavljala čimbenik rizika za nastanak BIK (Laupland et al, 2004, Magnason et al, 2008, Pratikaki et al, 2009.).⁸¹⁻⁸³ Retrospektivna studija australskih autora (Prowle et al, 2011.) je utvrdila da je APACHE III skor pri prijemu čimbenik koji je bio značajno pozitivno povezan s rizikom nastanka BIK.⁶⁰ Suprotno tome, jedna starija velika multicentrična europska studija (Vincent et al, 1995.) nije našla povezanost između težine bolesti pri prijemu u JIM iskazane APACHE II skorom i rizika za nastanak infekcija u JIM; kao čimbenike rizika navedena studija je definirala dijagnozu traume pri prijemu, prisutnost određenih kroničnih bolesti, upotrebu CVK i urinarnog katetera, prisutnost pneumonije nastale u JIM, prisutnost neurološkog oštećenja, produženi boravak u JIM, primjenu mehaničke ventilacije i visoki intenzitet skrbi.¹⁴ Kao čimbenik najjače povezan s nastankom BIK u JIM navedena studija je utvrdila primjenu CVK (OR: 4.6, 95% CI: 3.12-6.81).¹⁴

Među bolesnicima promatranim u ovom istraživanju je BIK zabilježena u njih 253/1093;23.4%, odnosno 12.4/1000 dana liječenja u JIM. Europska studija prevalencije nozokomijalnih infekcija u JIM koja je uključila podatke iz 1417 JIM iz 17 europskih zemalja (Vincent et al, 1995.), u kojima je na dan studije liječeno 10 038 bolesnika starijih od 10 g, je zaključila da je u JIM stečena infekcija bila prisutna u 2064 bolesnika, što čini prevalenciju od 20.6%, a među tim infekcijama su BIK činile 12% i nalazile su se po učestalosti na tečem mjestu, iza bolnički stečenih infekcija dišnog i mokraćnog sustava.¹⁴ Iz niza studija (Pittet et al, 1994, Vallés et al, 1997, Fagon et al, 1996, Rello et al, 1994, Pittet et al, 1996.) se doznaje da se incidencija BIK stečenih u JIM kreće od 2.7-7.4 na 100 prijema u JIM.^{15,84-88} U novoobjavljenoj retrospektivnoj

studiji australskih autora (Prowle et al, 2011.) se incidencija BIK u promatranim godinama (1998.-2009.) kretala u rasponu od 4.4-8.1%.⁶⁰ U Izraelu je zabilježena pojava 2.43 epizode BIK na 100 dana provedenih u JIM (Mnatzaganian et al, 2005.), pri čemu su BIK bile značajno češće među bolesnicima koji su bili liječeni u JIM u odnosu na bolesnike koji su zadovoljavali kriterije za liječenje u JIM ali su bili liječeni na običnim odjelima (2.43 vs. 0.76 epizoda BIK na 100 bolesničkih dana, $p < 0.001$) te su bolesnici liječeni u JIM imali 3.1 puta veću vjerojatnost nastanka BIK.¹³ U multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 24 francuske bolnice je incidencija BIK na običnim odjelima bila 0.44/100 prijema, dok je u JIM bila deseterostruko veća: 4.1/100 prijema u JIM (Brun-Buisson et al, 1996.).⁷⁹ U jednoj švicarskoj JIM je u desetogodišnjem periodu zabilježen trostruki porast incidencije BIK: sa 6.7/1000 na 18.4/1000 otpusta (Pittet i Wenzel, 1995.).⁸⁹ Vrlo visoku incidenciju BIK – 44/1000 dana liječenja u JIM javljaju autori iz Egipta (Ahmed et al, 2009.).⁹⁰

Smatramo da je relativno visok udio bolesnika s BIK među našim bolesnicima (23.4%) posljedica između ostalog i kriterija uključivanja bolesnika u studiju; naša je studija naime analizirala samo subpopulaciju teških, mehanički ventiliranih bolesnika, a prema rezultatima velike multicentrične europske studije prevalencije nozokomijalnih infekcija, koja je uključila podatke iz 1417 JIM iz 17 europskih zemalja (Vincent et al, 1995.), mehanička ventilacija je univarijantnom analizom utvrđena kao jedan od 14 utvrđenih čimbenika povezanih s rizikom za nastanak nozokomijalnih infekcija, kao i u prospektivnoj američkoj studiji iz jedne ustanove (Warren et al, 2001) te u novoobjavljenoj studiji australskih autora (Prowle et al, 2011.).^{14,5,60} Uz to, naši su bolesnici imali primjenom CVK, čija je dužina primjene nedvojbeno značajan čimbenik rizika za nastanak BIK, u gotovo 95% slučajeva, dok je u drugim studijama primjena CVK (iako podatci o učestalosti primjene znatno variraju) bila znatno rjeđa nego kod naših bolesnika: 29.1% (Warren et al, 2001), 61% (van der Kooi et al, 2007.).^{5,76} Također, iako je ponekad teško odrediti smjer uzročno-posljedične veze između nastanka BIK i dužine liječenja u JIM, treba napomenuti da je prosječno trajanje liječenja u JIM u naših promatranih bolesnika bilo dugo, prosječno oko 21 dan. Dosadašnje su studije utvrdile povezanost dužine liječenja u JIM i nastanka infekcija stečenih u JIM; velika multicentrična europska studija (Wincent et al, 1995) je utvrdila da vjerojatnost nastanka infekcija stečenih u JIM značajno raste s danom boravka u JIM te da bolesnici koji se liječe u JIM 21 dan i duže imaju 33 puta veći rizik za nastanak u

JIM stečenih infekcija nego bolesnici koji se u JIM liječe 1-2 dana.¹⁴ Jedna manja retrospektivna brazilska studija (Marra et al, 2006.), koja se odnosila samo na BIK uzrokovane s *Pseudomonas aeruginosa*, je zaključila da nakon 21 dana boravka u JIM polovina bolesnika dobije BIK.⁹¹ Stoga, ako se pojava BIK izrazi na broj dana liječenja u JIM, u naših su se bolesnika javljale 12.4 epizode BIK na 1000 dana liječenja u JIM, čime se naši rezultati uklapaju u rezultate drugih studija u kojima se pojava BIK kreće u rasponu od 5-19/1000 dana liječenja u JIM (Pittet et al, 1994, Rello et al, 1994. i Laupland et al, 2002.).^{84,87,92}

U naših promatranih bolesnika se prva epizoda BIK javljala relativno kasno, prosječno 22.1 dan nakon prijema u JIM. Jedna prospektivna studija američkih autora (Warren et al, 2001.) je zaključila da se u njihovoj JIM, u kojoj su liječeni internistički i kirurški bolesnici, prva epizoda BIK (čija je incidencija bila 4/1000 CVK dana) prosječno pojavljivala nakon 15 dana boravka u JIM, no polovina ih se javila unutar prvih 8 dana boravka u JIM.⁵ Sličan podatak je objavila studija brazilskih autora koja je promatrala 127 bolesnika s BIK uzrokovanom s *P. aeruginosa* ili enterokokom (Marra et al, 2006.), koja je ustanovila da se BIK pojavljivala prosječno nakon 15 dana boravka u JIM kod bolesnika <65 g, i prosječno nakon 16.5 dana kod bolesnika ≥65 godina, i ta razlika u vremenu pojavljivanja između mlađih i starijih bolesnika nije bila statistički značajna (p=0.66).⁷ Sličan podatak je objavila i retrospektivna studija belgijskih autora (Blot et al, 2002.) koja je proučavala utjecaj kandidemije na ishod liječenja u 73 bolesnika, i koja je zaključila da je medijan pojave kandidemije u njihovih bolesnika bio 15 dana boravka u JIM, iako se u drugom radu (Flanagan i Barnes, 1998.) navodi da se kandidemija općenito viđa relativno kasno, nakon 14-30 dana boravka u JIM, što se pripisuje činjenici da se kandidemija kao oportunistička infekcija, javlja obično u teško bolesnih, imunosuprimiranih i bolesnika s dugotrajnom antibiotskom terapijom te dugotrajnim boravkom u JIM.^{93,94} Australski su autori (Prowle et al, 2011.) objavili da je u njihovih bolesnika medijan pojavljivanja prve epizode BIK bio nakon 7 dana boravka u JIM, pri čemu su, za razliku od našeg istraživanja, oni promatrali bolesnike koji su liječeni u JIM duže od 72 sata.⁶⁰ Također, oni su zaključili da ako se BIK javila rano tijekom boravka u JIM, kada je općenito stopa smrtnosti u JIM najveća, onda je i negativni učinak prisutnosti BIK na preživljavanje bio jače izražen.⁶⁰ Sličan je bio i zaključak retrospektivne francuske studije rađene nakon sparivanja izloženih i

neizloženih bolesnika prema dužini boravka u JIM prije nastupa BIK i prema težini bolesti mjerene TRIO skorom (Garrouste-Orgeas et al, 2006.); u navedenom istraživanju je rizik smrti povezan s BIK bio najveći kod bolesnika s rano nastalom BIK (nastalom između 4.-6. dana boravka u JIM) (OR: 2.75, 95% CI: 1.35-4.88, p=0.0034).¹⁵ Kasno pojavljivanje prve epizode BIK u naših primarno teških, infektoloških bolesnika bi moglo biti posljedica česte predhodne primjene antibiotika zbog osnovne bolesti, čime se može dijelom prevenirati i/ili u određenoj mjeri odgoditi nastup BIK.

Rezultati ispitivanja ishoda liječenja na pseudorandomiziranom uzorku su u našem istraživanju pokazali da prisutnost BIK u bolesnika starije životne dobi nije imala negativan utjecaj na stopu smrtnosti niti na 28-dnevno preživljavanje, čime je odbačena hipoteza o negativnom utjecaju BIK na preživljavanje bolesnika starije životne dobi.

U bolesnika starije životne dobi s BIK je primjećena tendencija niže smrtnosti te su oni imali 42% manju šansu smrtnog ishoda u usporedbi s bolesnicima starije životne dobi bez BIK, no statistička značajnost nije postignuta.

Većina dosadašnjih studija je utvrdila negativan utjecaj prisutnosti BIK na preživljavanje u JIM (Garrouste-Orgeas et al, 2006, Prowle et al, 2011, Brun-Buisson et al, 1996, Renaud et al, 2001, Pittet et al, 1994, Vallés et al, 1997, Rello et al, 1994, Girou et al, 1998, Higuera et al, 2007. i Thompson DS, 2008.).^{15,60,79,80,84,85,87,95-97} U studiji australskih autora (Prowle et al, 2011.) je prisutnost BIK bila nezavisno povezana s rizikom smrti (HR: 2.89, 95% CI: 2.41-3.46, p<0.001), dok su druge dvije studije (Garrouste-Orgeas et al, 2006. i Renaud et al, 2001.) utvrdile da prisutnost BIK povisuje rizik smrti za tri odnosno više od četiri puta.^{60,15,80} Prowle et al. (2011.) zaključuju da iako prisutnost BIK znatno negativno utječe na preživljavanje bolesnika koji dobiju BIK, zbog niske incidencije BIK (5%) njihova pojava ima atributivnu smrtnost u ukupnoj populaciji u JIM od tek 1%.⁶⁰ Blot et al, 2009. zaključuju da iako je incidencija BIK bila najniža u bolesnika ≥ 75 g, u toj dobnoj skupini je prisutnost BIK imala najjače izraženi negativan utjecaj na preživljavanje.⁴⁵

Također, rezultati dosadašnjih studija su pokazali da je ishod liječenja ovisio i o ishodištu BIK; primarne i s CVK povezane BIK su imale mnogo manji negativni učinak na preživljavanje nego sekundarne BIK. Retrospektivna studija sparenih

izloženih i neizloženih bolesnika belgijskih autora (Blot et al, 2005.) koja je obuhvatila 10-godišnji period i 176 bolesnika sa s CVK povezanom BIK je zaključila da su s CVK povezane BIK imale vrlo malu atributivnu stopu smrtnosti (1.8%).¹⁶ Također retrospektivna studija francuskih autora koja je obuhvatila 96 parova bolesnika (Renaud et al, 2001.) je objavila da je atributivna stopa smrti za s CVK povezane BIK bila 11.5%, za primarne BIK zajedno sa s CVK povezanim BIK 20.4%, a za sekundarne BIK 55%.⁸⁰

Neke su dosadašnje studije utvrdile da odnos BIK i preživljavanja ovisi i o vrsti uzročnika i osjetljivosti uzročnika na antibiotike. Studija australskih autora (Prowle et al, 2011.) je zaključila da su *Candida*, *Staphylococcus aureus* i gram-negativne bakterije bile nezavisno povezane s povišenim rizikom smrti.⁶⁰ Značajan negativan utjecaj na preživljavanje kod BIK uzrokovanih s MRSA je utvrdila i studija belgijskih autora (Blot et al, 2002.), koji su objavili da su BIK uzrokovane s MRSA imale atributivnu stopu smrti 23.4%, dok je s druge strane atributivna stopa smrti kod MSSA BIK iznosila svega 1.3%.²⁴ Meta-analiza američkih autora (Cosgrove et al, 2002.) je utvrdila da bolesnici s MRSA bakterijemijom imaju veću vjerojatnost za smrtni ishod nego bolesnici s MSSA bakterijemijom, omjer šansi je bio 1.93, dok je nešto kasnija retrospektivna kohortna analiza iste grupe autora (Cosgrove et al, 2005.) rađena na 348 bolesnika sa *S. aureus* bakterijemijom zaključila da rezistencija na meticilin *S. aureus* nije bila povezana s većom stopom smrtnosti, ali je bila povezana sa značajno dužim trajanjem i većim troškovima liječenja.^{98,99} Jedna je studija (Tacconelli et al, 2006.) zaključila da je negativan utjecaj MRSA BIK bio jače izražen u bolesnika starije životne dobi, koji su imali 3.7 puta veći rizik smrtnog ishoda tijekom MRSA BIK nego mlađi promatarani bolesnici.¹⁰⁰ S druge strane, čitav niz retrospektivnih studija belgijskih autora provedenih na istoj kohorti bolesnika (Blot et al, 2002.-2003.) nije našao značajnu atributivnu stopu smrti kod s CVK povezanih BIK uzrokovanih s gram-negativnim bakterijama (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* i *Enterobacter*) te su isti autori u jednom radu zaključili da nije bilo značajne razlike u smrtnosti kod s CVK povezanih BIK izazvanih dobro osjetljivim u odnosu na one uzrokovane rezistentnim sojevima gram-negativnih bakterija (41.8% vs. 45.0%); bez obzira na antimikrobnu osjetljivost, njihova smrtnost je bila u okvirima na temelju APACHE II skora predviđene smrtnosti pri prijemu.^{20-23,101,102} Studija brazilskih autora koja je istraživala 127 bolesnika s BIK uzrokovanom s

P. aeruginosa i enterokokom (Marra et al, 2006.) je također zaključila da BIK uzrokovane navedenim uzročnicima nisu imale negativan utjecaj na preživljavanje.⁷

Smatramo da su bolje preživljavanje i bolje 28-dnevno preživljavanje naših bolesnika koji su tijekom liječenja u JIM imali BIK posljedica toga što je glavna smrtnost promatrane skupine bolesnika vjerojatno otpadala na raniju smrtnost uzrokovanu osnovnom bolešću i njenim komplikacijama. Smatramo da postoje čimbenici koji su utjecali na preživljavanje a koji nisu bili obuhvaćeni ovim istraživanjem. Predpostavljamo da su ti čimbenici, vezani uz osnovnu infektološku bolest, bili naročito utjecajni u bolesnika starije životne dobi, jer je među njima zabilježena značajno viša ukupna stopa smrtnosti u odnosu na promatranu mlađu skupinu odraslih bolesnika (52.7% vs. 42.8%, p=0.001), dok u analizi preživljavanja na pseudorandomiziranom uzorku nije utvrđen negativan utjecaj prisutnosti BIK na preživljavanje bolesnika starije životne dobi. Naša razmišljanja su u skladu sa zaključcima francuske studije čiji autori (Pequignot et al, 1999.) navode da stopa mortaliteta od vanbolnički stečenih infektivnih bolesti eksponencijalno raste s dobi za bolesnike ≥ 65 g.¹⁰³ Također, studija francuskih autora (Gavazzi et al, 2002.) zaključuje da je dob bila nezavisni faktor rizika za smrtni ishod samo kod bolesnika >85 g. s domicilnom sepsom, dok takav utjecaj nije imala u bolesnika s BIK, a grčki su autori (Vosylius et al, 2005.) svojom prospektivnom kohortnom studijom zaključili da je dijagnoza infektivne bolesti pri prijemu bila (uz dijagnozu kome, težinu bolesti pri prijemu i infekciju stečenu tijekom liječenja u JIM) nezavisni čimbenik rizika za bolničku smrtnost.^{18,104} Stoga zaključujemo da su naši bolesnici koji su preživjeli rane, zbog osnovne bolesti najkritičnije dane, kasnije tijekom boravka u JIM dobijali BIK, no ona nije imala znatnijeg utjecaja na njihovo preživljavanje. Razlog tome može biti taj što je velika većina naših bolesnika imala primarnu i s CVK povezanu BIK (ukupno 72.6% epizoda BIK) za koje je većina predhodno navedenih studija zaključila da ili nemaju utjecaja na preživljavanje, ili je njihov negativni utjecaj malen. Također, udio MRSA kao mogućeg rizičnog uzročnika je u našem uzorku bio relativno malen; MRSA je među našim bolesnicima uzrokovao 9.3% svih epizoda BIK. Usporedbe radi, u studiji američkih autora (Cosgrove et al, 2005.) od 348 bolesnika s domicilnom ili bolničkom *S. aureus* bakterijemijom, njih 28% je imalo MRSA infekciju te prema nacionalnim rezultatima nadzora bolničkih infekcija (NNISS, 2001.), MRSA je sa svojim 29%-tnim

porastom incidencije u četverogodišnjem razdoblju, i s udjelom od 55% među svim nozokomijalnim infekcijama u JIM, predstavljao rastući problem u SAD.^{99,105}

Iako retrospektivnim istraživanjem nije moguće utvrditi smjer uzročno-posljedičnog odnosa prisutnosti BIK i dužine liječenja u JIM, mnoge su studije, pa tako i naša, istraživale dužinu liječenja u JIM kao jednu od varijabli ishoda. Analiza naših podataka donjela je zanimljive rezultate; značajno duže liječenje u JIM je utvrđeno samo u bolesnika starije životne dobi s BIK, kada smo ih usporedili sa mlađim promatranim bolesnicima koji su također tijekom liječenja u JIM imali BIK (36.3 vs. 27.5 dana, $p=0.0056$) i kada smo ih usporedili sa bolesnicima starije životne dobi koji tijekom boravka u JIM nisu imali BIK (36.3 vs. 27.6 dana, $p=0.0042$).

Čitav niz dosadašnjih studija je utvrdio značajno duže trajanje liječenja u JIM i liječenja u bolnici u bolesnika s BIK (Warren et al, 2001, Pittet et al, 1994, Valles et al, 1997. i Girou et al, 1998.); u prvonavedenoj prospektivnoj studiji to produženje boravka u JIM je iznosilo prosječno čak 25 dana.^{5,84,85,95} Renaud et al, 2001. su promatrajući 111 bolesnika s BIK iz 15 francuskih JIM zaključili da u preživjelih bolesnika navedene infekcije produžuju liječenje u JIM za 9.5 dana, bez obzira na ishodište BIK (primarna, s CVK povezana ili sekundarna BIK).⁸⁰

Nalaz značajno produženog liječenja u JIM samo kod bolesnika starije životne dobi s BIK u našem istraživanju može biti znak sporijeg oporavka bolesnika s BIK koji su starije životne dobi, ali pošto je analiza dužine liječenja rađena i na bolesnicima koji su preživjeli i na bolesnicima koji su umrli, moguće je da smo dobili prividno kraće trajanje liječenja u bolesnika starije životne dobi bez BIK, zbog njihovog ranijeg umiranja od komplikacija osnovne bolesti, što ih je onemogućilo da kasnije tijekom boravka u JIM dobiju BIK i što je skratilo prosječno trajanje njihovog liječenja.

Iako prema podacima Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske naše društvo progresivno stari,¹ među našim bolesnicima liječenim u JIM nismo utvrdili porast udjela bolesnika starije životne dobi u promatranom 15-godišnjem razdoblju, no oni su činili znatnih 46.6% od promatranih bolesnika. Navedeni podatci nisu u skladu s demografskim podacima iz europske (Jakob i Rothen, 1997.) i američke studije (Groeger et al, 1993.) koje su navele da je prosječna dob bolesnika liječenih u JIM rasla sa starenjem njihove opće populacije.^{2,3}

Udio bolesnika starije životne dobi među našim promatranim bolesnicima je bio u skladu s podacima iz drugih dosad objavljenih studija; njihov se udio u JIM kretao u rasponu od 12.5% do 58% (Castillo-Lorente et al, 1997, Groeger et al, 1993.).^{3,106} Prema studiji američkih autora (Angus et al, 2000.) bolesnici ≥ 65 g. su koristili gotovo 2/3 dana liječenja u JIM, a isti su autori u studiji iz 2001. g. objavili podatak da su bolesnici >70 g. činili 36% bolesnika liječenih u JIM u šestogodišnjem razdoblju do 1998. g. te je 10% njih bilo liječeno u JIM duže od 30 dana.^{61,107} Belgijski autori (Blot et al, 2009.) su zaključili da je u promatranom 15-godišnjem razdoblju do 2006. g. padao apsolutni broj bolesnika ≥ 45 g. liječenih u JIM za oko 10%, ali je među njima rastao broj bolesnika ≥ 75 g. za 33%, dok su francuski autori (Somme et al, 2003.) iznijeli podatak da je u njihovoj JIM 24.2% bolesnika koji su bili liječeni od godine 1991.-1996. bilo ≥ 75 g. te su oni koristili 21.8% od svih dana liječenja u JIM.^{45,108}

Među našim bolesnicima je u promatranom razdoblju zabilježen trend značajnog pada udjela bolesnika s BIK među bolesnicima starije životne dobi ($p=0.0002$), no pretpostavljamo da je takav trend posljedica znatno većeg udjela bolesnika s BIK među bolesnicima starije životne dobi u odnosu na mlađe promatrane bolesnike u prvom dijelu promatranog razdoblja, do godine 2001, dok nakon navedene godine ti udjeli kod mlađih i starijih promatranih bolesnika postaju sve sličniji. Od godine 2002. dolazi i do jasnog povećanja apsolutnog broja promatranih bolesnika liječenih u JIM; do tada je godišnje liječeno većinom do 60, a od 2002. g. je u JIM liječeno uglavnom više od 80 promatranih bolesnika godišnje, iako nije došlo do povećanja kapaciteta promatrane JIM. Navedeni podatci ukazuju na promjene poslovanja promatrane JIM od godine 2002, koje su uključile veći protok bolesnika i dosljedno provođenje mjera prevencije bolničkih infekcija, što bi moglo biti uzrokom smanjenja udjela bolesnika s BIK među bolesnicima starije životne dobi, s posljedičnim izjednačavanjem tog udjela među bolesnicima iz obje promatrane dobne skupine.

Rezultati našeg istraživanja su također pokazali da između promatranih dobnih skupina bolesnika nije bilo značajne razlike u raspodjeli uzročnika BIK, niti u njihovim profilima osjetljivosti na antibiotike. Navedeni rezultati odudaraju od rezultata predhodnih studija koje su promatrane i bolnički i vanbolnički stečene infekcije krvotoka te su zaključile da se u starijoj dobi uzročnici infekcija krvotoka razlikuju u odnosu na one u mlađih bolesnika (Yoshikawa TT, 2000, Leibovici et al, 1993.) i da u

starijih bolesnika općenito nalazimo širi spektar uzročnika infekcija (Gavazzi i Krause, 2002.).^{41,42,109} Promatrajući tri dobne podskupine bolesnika starijih od 65 g. (65-75 g, 76-85 g. i ≥ 85 g.) autori retrospektivne studije koja je obuhvatila podatke o bolnički i vanbolnički stečenim infekcijama krvotoka iz 46 francuskih bolnica tijekom 1998. g. (Gavazzi et al, 2002.) su zaključili da je u najstarijoj promatranoj dobnoj skupini (≥ 85 g.) značajno veći udio bolesnika s gram-negativnim uzročnicima infekcija krvotoka nego u mlađim promatranim dobnim podskupinama.¹⁸

Među našim bolesnicima su kao uzročnici BIK jasno prednjačile gram-negativne bakterije; one su uzrokovale 56.1% svih epizoda BIK što je nešto veći udio gram-negativnih bakterija nego u studiji francuskih autora (Gavazzi et al, 2002.) koji su promatrali i bolnički i vanbolnički stečene infekcije krvotoka u bolesnika ≥ 65 g. i koji su utvrdili gram-negativne uzročnike u 50% bolesnika.¹⁸ Gram-negativni uzročnici su prednjačili u uzrokovanju BIK i u Brazilu, gdje su prema jednoj studiji (Sander et al, 2001.) uzrokovale nešto manje od 60% epizoda BIK.¹¹⁰ Još veći udio gram-negativnih uzročnika BIK su utvrdili indijski autori (Taneja et al, 2010.) kod kojih je od 253 epizoda BIK stečenih u JIM njih oko 82% bilo uzrokovano gram-negativnim bakterijama.¹¹¹ Suprotno tome, postoji veliki broj studija koje su istraživale etiologiju BIK u kojima su kao uzročnici prevladavale gram-pozitivne bakterije, s različitim udjelima; njihov je udio iznosio 52.5% (Garrouste-Orgeas et al, 2006.) zatim 56% (Erbay et al, 2003.), 61% (Smith et al, 1991.), 62% (Richards et al, 2000.), 69% (Ahmed et al, 2009.) pa sve do 76% (Warren et al, 2001.).^{5,8,15,26,90,112} Zanimljiv je zaključak nizozemskih autora (van der Kooi et al, 2007.) koji su utvrdili da *Staphylococcus aureus* uzrokuje 60% s CVK povezanih BIK u prva dva tjedna primjene CVK, a nakon tog vremena mu udio među uzročnicima pada na 41%, a raste udio enterobakterija, što ukazuje na mogućnost da se etiologija BIK mijenja s trajanjem primjene CVK.⁷⁶

U našoj populaciji bolesnika su gram-pozitivni uzročnici uzrokovali svega 18.1% epizoda BIK. Smatramo da su razlike u zastupljenosti gram-pozitivnih uzročnika BIK između naših bolesnika i bolesnika u predhodno navedenim studijama uzrokovani razlikama u uzorku bolesnika; u našu su studiju uključeni samo teški primarno infektološki bolesnici, dok su u predhodno navedene studije bili osim internističkih uključeni i kirurški, traumatološki i bolesnici s opekotinama, koji zbog oštećenja cjelovitosti kože imaju veću vjerojatnost nastanka BIK uzrokovane gram-pozitivnim

uzročnicima koji ulaze u krvotok s kože. Drugi razlog malog udjela gram-pozitivnih bakterija u naših bolesnika može biti relativno kasni nastup prve epizode BIK (prosječno nakon tri tjedna boravak u JIM) i dugo korištenje CVK (prosječno 2 tjedna), jer kako je u predhodno navedenoj studiji nizozemskih autora zaključeno, s vremenom i dužinom primjene CVK se udio BIK uzrokovanih sa *S. aureus* smanjuje, a raste udio epizoda BIK uzrokovanih enterobakterijama.

Najčešće izolirani uzročnici BIK su među našim bolesnicima bili *Acinetobacter baumannii* (20.9% epizoda BIK) i *Klebsiella pneumoniae* (12.5% epizoda BIK). Slične, ali nešto manje udjele navedenih bakterija izvještavaju izraelski autori (Mnatzaganian et al, 2005.) koji su istraživali sve vrste bolnički stečenih infekcija; udio navedenih uzročnika u JIM stečenih infekcija je bio 16.6% za *A. baumannii* i 10.9% za *K. pneumoniae*, dok znatno više udjele navedenih gram-negativnih bakterija javljaju indijski autori (Taneja et al, 2010.); u njihovom uzorku bolesnika s 253 epizode BIK stečene u JIM njih 26.2% je bilo uzrokovano s *K. pneumoniae*, a 25.8% s *A. baumannii*.^{13,111} Sa svega 7 uzrokovanih epizoda BIK, *E. coli* je kao uzročnik u naših bolesnika bila od minornog značaja, čime se naši rezultati uklapaju u rezultate prijašnjih studija koje su zaključile da *E. coli* nije uobičajeni uzročnik BIK u odraslih bolesnika te se rijetko izolira iz kultura vrha CVK (Maki et al, 1973, Duggan et al, 1985.), dok je za razliku od nalaza naše studije u uzorku indijskih autora (Taneja et al, 2010.) *E. coli* uzrokovala 10.6% od 253 epizode, a u uzorku brazilskih autora (Sander et al, 2001.) čak 11.3% od 2008 epizoda BIK.^{110,111,113,114}

Iako su se BIK u naših bolesnika javljale relativno kasno, prosječno nakon tri tjedna boravka u JIM, sa 7.1% uzrokovanih epizoda BIK je incidencija kandidemije u naših bolesnika bila niža nego u drugim do sada objavljenim studijama. U studiji američkih autora (Smith et al, 1991.) je 15% primarnih BIK bilo uzrokovano s *C. albicans*.²⁶ Možemo zaključiti da među našim promatranim bolesnicima za sada ne primjećujemo porast udjela infekcija uzrokovanih kandidom, kao što je to slučaj u nizu zemalja: u studiji iz Izraela kandida je uzrokovala 21.5% svih infekcija stečenih u JIM (Mnatzaganian et al, 2005.), u multicentričnoj studiji iz 17 europskih zemalja kandida je uzrokovala 17% svih bolnički stečenih infekcija (Vincent et al, 1995.), dok je u SAD od godine 1980.-1990. udio gljivičnih infekcija među svim bolnički stečenim infekcijama porastao s 6% na 10.4% (Beck-Sagué et al, 1993.).^{13,14,115}

Iako je *S. aureus* sa 40/353;11.3% izolata bio po učestalosti tek treći pojedinačni uzročnik BIK u naših bolesnika, udio MRSA je među *S. aureus* izolatima iznosio 82.5%, što spada među najviše postotke zabilježene u Europi. U multicentričnoj studiji iz 17 europskih zemalja (Vincent et al, 1995.) je udio MRSA među *S. aureus* izolatima BIK iznosio 72.4%, a najviši udjeli MRSA su u toj studiji zabilježeni u Italiji (81%) i u Francuskoj (78.4%),¹⁴ dok je u studiji belgijskih autora (Blot et al, 2002.) udio MRSA iznosio 55.3%, a u studiji egipatskih autora (Ahmed et al, 2009.) je udio MRSA među *S. aureus* izolatima BIK iznosio 65%.^{24,90} U SAD je prema nacionalnim podacima nadzora (NNIS 2001.) MRSA bio uzročnik 55% od svih bolničkih infekcija, uz porast incidencije od 29% u četverogodišnjem razdoblju.¹⁰⁵

Od kada je godine 1986. zabilježen prvi soj enterokoka neosjetljiv na vankomicin te od kada je godine 1996. g. zabilježen prvi *S. aureus* soj intermedijarno osjetljiv na vankomicin, neosjetljivost navedenih uzročnika na vankomicin postaje postupno rastući problem u mnogim dijelovima svijeta, uz znatne geografske varijacije. U jednoj studiji iz SAD (Bar et al, 2006.) je u 17/50;34% izolata enterokoka koji su bili uzročnici BIK zabilježena neosjetljivost na vankomicin (60% izolata je bilo *E. faecalis* a 34% *E. faecium*).¹¹⁶ Prema rezultatima naše studije neosjetljivost gram-pozitivnih uzročnika na vankomicin još nije zabilježena u populaciji naših promatranih bolesnika. Enterokoki su u naših bolesnika uzrokovali 4% BIK, što je veći udio od onog nađenog u Brazilu – 2.7% (Sander et al, 2001.), a manji od njihovog udjela u populaciji bolesnika u SAD, gdje su enterokoki uzrokovali gotovo 10% BIK (Jones et al, 1998.).^{110,117} Međutim, udio ARE je među našim izolatima enterokoka bio visok - 28.6%, dok je u studiji švedskih autora taj udio iznosio 8.1% među svim bolničkim izolatima enterokoka godine 1995. (Torell et al, 2001.).¹¹⁸

Udio ESBL i sojeva neosjetljivih na cefalosporine III generacije je među enterobakterijama u naših bolesnika iznosio 58.8%, što je niži udio nego u drugim objavljenim studijama; udio ESBL među gram-negativnim uzročnicima BIK od 64.7% (Ahmed et al, 2009.), udio ESBL među *K. pneumoniae* izolatima BIK od 70.7% (Taneja et al, 2010.) dok je studija brazilskih autora (Sander et al, 2001.) utvrdila udio ESBL sojeva među izolatima *K. pneumoniae* koji su uzrokovali bolničke infekcije općenito, od 50.3%.^{90,110,111}

Udio MDR sojeva je među nefermentirajućim gram negativnim bakterijama u naših bolesnika iznosio 14.2% tj. 4.5% od svih epizoda BIK, što odgovara podatku iz

novije studije belgijskih autora (Blot et al, 2009.) gdje je njihov udio u epizodama BIK iznosio 5.7%.⁴⁵ U studiji također belgijskih autora (Depuydt et al, 2006.) je u 129 epizoda sekundarnih BIK s ishodištem u bolnički stečenim upalama pluća udio MDR nefermentirajućih gram-negativnih bakterija bio znatno veći i iznosio je 13.2%.¹¹⁹

Zaključno možemo reći da prema uzročnicima naša JIM spada među JIM u kojima kao uzročnici BIK prevladavaju gram-negativne bakterije, i da prema profilu neosjetljivosti na antibiotike naši gram negativni sojevi koji uzrokuju BIK ne odudaraju od onih opisanih u drugim studijama, dok je udio neosjetljivih među gram-pozitivnim uzročnicima veći nego u drugim studijama, osim što u promatranom razdoblju nismo imali zabilježene neosjetljivosti na vankomicin.

U obje promatrane dobne skupine naših bolesnika je zabilježen visok postotak primjenjene neodgovarajućeg empirijskog antibiotskog liječenja (ukupno 61.2%). Više je dosadašnjih studija utvrdilo da je antimikrobna neosjetljivost čimbenik rizika za odgođenu primjenu odgovarajućeg antimikrobnog liječenja (Depuydt et al, 2006, Dupont et al, 2003, Kollef et al, 1999.).^{27,120,121} Među bolesnicima sa sekundarnim BIK, čije je ishodište bilo u bolnički stečenim upalama pluća, koje su vrlo često uzrokovane neosjetljivim sojevima, je također zabilježen visok udio primjene neodgovarajućeg antimikrobnog liječenja od 62% (Depuydt et al, 2006.).²⁷ U nizu studija belgijskih autora, koji su istraživali BIK izazvane nizom gram-negativnih uzročnika (Blot et al, 2002.-2003.), je udio primjenjene odgovarajućeg antimikrobnog liječenja bio visok, iznad 90%.²⁰⁻²³

Učinak odgođene primjene odgovarajućeg antimikrobnog liječenja na preživljavanje bolesnika s BIK je dvojben; neke studije su zaključile da rana primjena odgovarajućeg antimikrobnog liječenja nije bila povezana s boljim preživljavanjem (Depuydt et al, 2006.), ili nisu našle da kašnjenje s odgovarajućom terapijom umanjuje stopu preživljavanja (Blot et al, 2002), dok su neke studije zaključile da je rano odgovarajuće antimikrobno liječenje bilo ključno za preživljavanje kod nekih jače virulentnih uzročnika, npr. kod bakterijemija uzrokovanih s *P. aeruginosa* (Bodey et al, 1985, Vidal et al, 1996.).^{27,101,122,123}

Zaključno možemo reći da iako je udio primjene neodgovarajućeg antimikrobnog liječenja u naših bolesnika bio visok, nije primjećen negativan utjecaj prisutnosti BIK na njihovo preživljavanje.

Najveći nedostatak ovog istraživanja je njegov opservacijski ustroj koji iako je pogodan za opisivanje epidemiologije BIK, zbog mogućnosti međusobnog utjecaja niza različitih čimbenika nije pogodan za ocjenu ishoda liječenja, što smo pokušali premostiti stvaranjem pseudorandomiziranog uzorka, koji nam je omogućio pouzdanije zaključivanje o odnosu prisutnosti BIK i ishoda liječenja. Nedostatak ovog istraživanja je i manjak detaljnijih podataka o vrsti primarne infekcije zbog koje su bolesnici bili liječeni u JIM, o njenom kliničkom tijeku, primjenjenim mjerama intenzivnog liječenja, i primjenjenom antimikrobnom liječenju osnovne bolesti, čime bi se moglo pokušati objasniti veću smrtnost među bolesnicima koji tijekom boravka u JIM nisu imali BIK. Također, nedostatak ovog istraživanja je i izostanak praćenja bolesnika nakon otpusta iz JIM, što onemogućava uvid u njihovu kasnu smrtnost, kao i uvid u kvalitetu njihovog života nakon preživljavanja liječenja u JIM.

7. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog rada pokazuju da starija životna dob nije bila povezana s većom vjerojatnošću nastanka BIK te da prisutnost BIK nije imala negativan utjecaj na preživljavanje bolesnika starije životne dobi u JIM, čime predhodno postavljena hipoteza o većoj učestalosti i lošijem ishodu BIK u bolesnika starije životne dobi nije potvrđena.

U promatranom razdoblju nije uočen trend porasta udjela bolesnika starije životne dobi među promatranim bolesnicima liječenim u JIM te nije bilo razlike u epidemiologiji niti u antimikrobnoj osjetljivosti uzročnika BIK između uspoređivanih dobnih skupina bolesnika.

8. SAŽETAK

Uvod: Infekcije nastale tijekom liječenja u jedinici intenzivne medicine (JIM) predstavljaju rastući problem suvremene medicine i malo se zna o odnosu starije životne dobi i u JIM nastalih infekcija.

Cilj: Utvrditi odnos starije životne dobi i rizika nastanka bolničkih infekcija krvotoka (BIK) u JIM, utvrditi njihov ishod i epidemiologiju.

Ustroj: Retrospektivno kohortno istraživanje.

Ustanova: JIM Klinike za infektivne bolesti, Zagreb.

Bolesnici: Mehanički ventilirani infektološki bolesnici oba spola ≥ 18 g, liječeni u JIM ≥ 48 h od 1994-2008.

Metode: Uni i bivarijantne analize, multivarijantna analiza, izračunavanje „propensity“ skorova.

Rezultati: Od 1093 bolesnika 46.6% je bilo ≥ 65 g, a 23.4% je imalo BIK. Dob bolesnika nije bila povezana s vjerojatnošću nastanka BIK (OR:0.992, 95%CI: 0.712-1.381). Iako su bili značajno duže liječeni u JIM, utvrđena je tendencija boljeg preživljavanja i 28-dnevnog preživljavanja u bolesnika ≥ 65 g. s BIK ($p=0.0686$ i $p=0.047$). Etiologija 353 BIK je bila podjednaka u promatranim dobnim skupinama ($p=0.4940$); nefermentirajuće gram-negativne bakterije: 32.0% (MDR 4.5%), enterobakterije: 24.1% (ESBL+CEF3 R 14.2%), gram-pozitivne bakterije: 18.1% (MRSA 9.3%, enterokoki rezistentni na ampicilin 1.1%), polimikrobne: 17.6%, kandida: 7.1%, ostalo: 1.1%.

Zaključak: Starija životna dob nije bila povezana s vjerojatnošću nastanka BIK. Bolesnici ≥ 65 g. s BIK su bili značajno duže liječeni u JIM, ali su imali bolje ukupno i 28-dnevno preživljavanje. Nije utvrđena razlika u etiologiji niti u antimikrobnoj osjetljivosti uzročnika BIK između promatranih dobnih skupina.

9. SUMMARY

TITLE: Intensive care unit acquired bloodstream infections – impact of the patient's age

Author: Mirjana Balen Topic

Year: 2011

Introduction: The intensive care units (ICU) acquired infections are the rising problem of the modern medicine and the little is known about the relationship between older age and ICU acquired infections.

Objective: To assess the relationship between the older age and risk for acquisition of ICU acquired bloodstream infections (BSI), determine their outcome and epidemiology.

Design: Retrospective cohort study.

Setting: ICU of the University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb.

Patients: Mechanically ventilated infectious disease patients of both sexes ≥ 18 yrs, treated in ICU ≥ 48 h from 1994-2008.

Methods: Uni-, bi- and multi-variate analysis, „propensity score“ calculation.

Results: Of 1093 patients 46.6% were ≥ 65 yrs. and 23.4% had BSI. The correlation between age and BSI acquisition was not found (OR:0.992, 95%CI: 0.712-1.381). Although showing significantly longer ICU stay, tendency of better survival and 28-days survival was found among patients ≥ 65 yrs. with BSI ($p=0.0686$, $p=0.047$). Etiology of 353 episodes of BSI was similar in both age-groups ($p=0.4940$); nonfermenting gram-negative bacteria: 32.0% (MDR 4.5%), enterobacteria: 24.1% (ESBL+CEF3 R 14.2%), gram-positive bacteria 18.1% (MRSA 9.3%, ARE 1.1%), polymicrobial: 17.6%, *Candida sp*: 7.1%, other: 1.1%.

Conclusions: No correlation between older age and BSI acquisition was found. Analyses showed significantly longer ICU stay, but better overall and 28-day survival among patients ≥ 65 yrs. with BSI. No differences were found in etiology and resistance pattern of BSI episodes between observed age-groups.

10. LITERATURA

1. Grizelj M, Akrap A. Projekcije stanovništva Republike Hrvatske: 2004.-2051. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2006, str. 13-18.
2. Jakob SM, Rothen HU. Intensive care 1980-1995: change in patient characteristics, nursing workload and outcome. *Intensive Care Med* 1997;23:1165-70.
3. Groeger JS, Kalpalatha K, Guntupalli, et al. Descriptive analysis of critical care units in the United States: Patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med* 1993;21:279-91.
4. Montuclard L, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, et al. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med* 2000;28:3389–95.
5. Warren DK, Zack JE, Elward AM, et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: A 21-month prospective study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1329–35.
6. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, et al. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect* 2006;63:124–32.
7. Marra AR, Bar K, Bearman GM, et al. Systemic inflammatory response syndrome in nosocomial bloodstream infections with *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus* species: Comparison of elderly and nonelderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:804–8.
8. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: A 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1482–8.
9. Lynch P, Jackson M, Preston GA, Soule BM. *Infection Prevention With Limited Resources*. Chicago: ETNA Communications;1997.
10. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.

11. Raka L, Zoutman D, Mulliqi G, et al. Prevalence of nosocomial infections in high-risk units in the university clinical center of Kosova. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:421–3.
12. Evans TM, Ortiz CR, LaForce FM. Prevention and control of nosocomial infection in the intensive care unit. U: Irvin RS, Cerra FB, Ripe JM, ur. *Intensive care medicine*. 4, izd. New York: Lippincott-Raven;1999, str. 1074-80.
13. Mnatzaganian G, Galai N, Sprung CL, et al. Increased risk of bloodstream and urinary infections in intensive care unit (ICU) patients compared with patients fitting ICU admission criteria treated in regular wards. *J Hosp Infect* 2005;59:331–42.
14. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639–44.
15. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: A reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006;42:1118–26.
16. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1591–8.
17. Stephan F, Cheffi A, Bonnet F. Nosocomial infections and outcome of critically ill elderly patients after surgery. *Anesthesiology* 2001;94:407–14.
18. Gavazzi G, Mallaret MR, Couturier P, et al. Bloodstream infection: Differences between young-old, old, and old-old patients. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1667–73.
19. Gastmeier P, Menzel K, Sohr D, et al. Usefulness of severity-of-illness scores based on admission data only in nosocomial infection surveillance systems. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:453–8.
20. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 2003;53:18–24.

21. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al. Absence of excess mortality in critically ill patients with nosocomial *Escherichia coli* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:912–15.
22. Blot SI, Vandewoude KH, Colardyn FA. Clinical impact of nosocomial *Klebsiella* bacteremia in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:471–3.
23. Blot SI, Vandewoude KH, Colardyn FA. Evaluation of outcome in critically ill patients with nosocomial *Enterobacter* bacteremia: results of a matched cohort study. *Chest* 2003;123:1208–13.
24. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, et al. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162:2229–35.
25. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, et al. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:976–81.
26. Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991;100:164–7.
27. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. *Intensive Care Med* 2006;32:1773–81.
28. De Waele JJ, Hoste EA, Blot SI. Blood stream infections of abdominal origin in the intensive care unit: characteristics and determinants of death. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:171–7.
29. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:289-93.
30. Lord JM, Butcher S, Killampali V, et al. Neutrophil ageing and immunesenescence. *Mech Ageing Dev* 2001;122:1521-35.
31. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000;31:578-85.
32. Ben-Yehuda A, Weksler ME. Host resistance and the immune system. *Clin Geriatr Med* 1992;8:701-11.

33. Goyns MH. Genes, telomeres and mammalian ageing. *Mech Ageing Dev* 2002;123:791-9.
34. Rajagopalan S. Tuberculosis and ageing: a global health problem. *Clin Infect Dis* 2001;33:1034-9.
35. Murasko DM, Bernstein ED, Gardner EM, et al. Role of humoral and cell-mediated immunity in protection from influenza disease after immunization of healthy elderly. *Exp Gerontol* 2002;37:427-39.
36. Saurwein-Teissl M, Lung TL, Marx F, et al. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8(+)CD28(-) T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol* 2002;168:5893-9.
37. Constans T, Bacq Y, Brechot JF, et al. Protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:263-8.
38. Lesourd BM, Mazari L, Ferri M. The role of nutrition in immunity in the aged. *Nutr Rev* 1998;56:113-25.
39. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999;281:2013-19.
40. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999;70:183-97.
41. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659–66.
42. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000;30:931-3.
43. Lee CC, Chen SY, Chang IJ, et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Medicine* 2007;86:138–44.
44. Nicolas F, Le Gall JR, Alperovitch A, et al. Influence of patients' age on survival, level of therapy and length of stay in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:9–13.
45. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: A comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med* 2009;37:1634-41.

46. Knaus WA, Drapper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
47. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
48. Johnson AP, Aucken HM, Cavendish S, et al. Dominance of EMRSA-15 and -16 among MRSA causing nosocomial bacteraemia in the UK: analysis of isolates from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *J Antimicrob Chemother* 2001;48:143-14.
49. Knothe H, Shah P, Kremery V, et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983;11:315-17.
50. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard - fifth edition. Approved document M7-A5. Wayne, Pennsylvania. NCCLS 2000.
51. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006;55:1619-29.
52. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:9-11.
53. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
54. Garner JS, Jarvis WR, Emori TB, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;6:128-140.
55. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1985;110:9-16.
56. Roberts FJ. Definition of polymicrobial bacteremia. *Rev Infect Dis* 1989;11:1029-1030.

57. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-9.
58. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am J Infect Control* 1998;26:522-33.
59. Shapiro MJ, Sandoval S. *Skin Wounds and Musculoskeletal Infection*. U: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M, ur. Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008., str. 1593-1604.
60. Prowle JR, Echeverri J, Ligabo EV, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011;15(2):R100.
61. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.
62. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: From epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005;40:719-727.
63. Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, et al. Risk factors for nosocomial intensive care infection: a long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:710-719.
64. Pittet D, Harbarth S, Ruef C, et al. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:37-42.
65. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1161-8.
66. Smith PW. Nosocomial infections in the elderly. *Infect Dis Clin North AM* 1989;3:763-77.
67. Gross PA, Levine JF, LoPresti A, Urdaneta M. *Infections in the elderly, prevention and control of nosocomial infections*, 2nd edition. Edited by Wenzel RP. Baltimore, Williams and Wilkins 1997, pp 1059-97.

68. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24:1040-6.
69. Saviteer SM, Samsa GP, Rutala WA. Nosocomial infections in the elderly. Increased risk per hospital day. *Am J Med* 1988;84:661-6.
70. CDC. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 2002;51(RR10):1-26.
71. Maki DG. Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview. *Am J Med* 1981;70:719-32.
72. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-55.
73. Rojo DE, Pinedo A, Clavijo E, et al. Analysis of risk factors associated with nosocomial bacteraemias. *J Hosp Infect* 1999;42:135-41.
74. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998;351:893-8.
75. McLaws ML, Taylor PC. The Hospital Infection Standardised Surveillance (HISS) programme: analysis of a two-year pilot. *J Hospit Infect* 2003;53(4):259-267.
76. van der Kooi TII, de Boer AS, Manniën J, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care unit in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 2007;33:271-8.
77. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32.
78. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system. Secular trends in primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991;91:86-9.
79. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, and the French Bacteremia-Sepsis Study Group. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:617-624.

80. Renaud B, Brun-Busson C, for the ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia. A Cohort and Case-Control Study in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1584-90.
81. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, et al. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004;32:992-7.
82. Magnason S, Kristinsson KG, Stefansson T, et al. Risk factors and outcome in ICU-acquired infections. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1238-45.
83. Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, et al. Risk factors for and influence of bloodstream infections on mortality: a 1-year prospective study in a Greek intensive-care unit. *Epidemiol Infect* 2009;137:727-35.
84. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1598-1601.
85. Vallés J, Leon C, Alvarez-Lerma F, and The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of SEMIUC. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
86. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866-9.
87. Rello J, Ricart M, Mirelis B, et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994;20:94-98.
88. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, et al. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis: a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:684-93.
89. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155:1177-84.
90. Ahmed SH, Daef EA, Bodary MS, et al. Nosocomial bloodstream infection in intensive care units at Assuit University Hospitals (Upper Egypt) with special reference to extended spectrum β -lactamase producing organisms. *BMC Res Notes* 2009;2:76.

91. Marra AR, Bearman GML, Wenzel RP, Edmond MB. Comparison of severity of illness scoring systems for patients with nosocomial bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis* 2006;6:132.
92. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, et al. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30:2462-7.
93. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002;113:480-5.
94. Flanagan PG, Barnes RA. Fungal infection in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1999;38:163-77.
95. Girou E, Stephan F, Novara A, et al. Risk factors and outcome of nosocomial infections: result of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1151-8.
96. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:31-5.
97. Thompson DS. Estimates of the rate of acquisition of bacteremia and associated excess mortality in a general intensive care unit: a 10 year study. *J Hosp Infect* 2008;69:56-61.
98. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality related to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;36:53-9.
99. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:166-74.
100. Taconelli E, Pop-Vicas AE, D'Agata EMC. Increased mortality among elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2006;64:251-6.
101. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, et al. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: Clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002;34:1600-06.

102. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med* 2003;29:471-5.
103. Pequignot F, Michel E, Le Toullec A, et al. Mortalité par maladies infectieuses en France. Tendances évolutives et situations actuelles. *Bull Epidémiolog Hebdomadaire* 1999;2:17-20.
104. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit. *Age Ageing* 2005;34:157-62.
105. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001;29:404-21.
106. Castillo-Lorente E, Rivera-Fernandez R, Vasquez-Mata G. Project for the epidemiological analysis of critical care patients: Limitation of therapeutic activity in elderly critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:1643-8.
107. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J Jr, Committee on Manpower for Pulmonary and Critical Care Societies (COMPACCS) Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an ageing population? *JAMA* 2000;284:2762-70.
108. Somme D, Maillet JM, Gisselbrecht M, et al. Critically ill old and the oldest-old patients in intensive care: short- and long-term outcomes. *Intensive Care Med* 2003;29:2137-43.
109. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream infections in patients older than eighty years. *Age Ageing* 1993;22 :431-42.
110. Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, et al. Pathogen Frequency and Resistance Patterns in Brazilian Hospitals: Summary of Results from Three Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis* 2001;5:200-14.
111. Taneja J, Mishra B, Thakur A, et al. Nosocomial blood-stream infections from expanded-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from GB Pant Hospital, New Delhi. *J Infect Dev Ctries* 2010;4(8):517-20.

112. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-15.
113. Maki DG, Goldmann DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med* 1973;79:867-87.
114. Duggan JM, Oldfield GS, Gnosh HK. Septicaemia as a hospital hazard. *J Hosp Infect* 1985;6:406-12.
115. Beck-Sagué CM, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
116. Bar K, Wisplinghoff H, Wenzel RP, et al. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci. *BMC Infect Dis* 2006;6:145.
117. Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: A worldwide problem. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:379-88.
118. Torell E, Cars O, Hambræus A. Ampicillin-resistant enterococci in a Swedish university hospital: nosocomial spread and risk factors for infection. *Scand J Infect Dis* 2001;33:182-7.
119. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:653-9.
120. Dupont H, Montravers P, Gauzit M, et al. Outcome of postoperative pneumonia in the Eole study. *Intensive Care Med* 2003;29:179-88.
121. Kollef M, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
122. Bodey G, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985;145:1621-9.
123. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. *Arch Intern Med* 1996;156:2121-6.

11. ŽIVOTOPIS

Mirjana Balen Topić je rođena 18.10.1966. godine u Zagrebu, udata je i majka je dvoje djece.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu je diplomirala godine 1991. Stručni liječnički ispit je položila godine 1992. Godine 1995. je nostrificirala diplomu na Univerzitetu Karl-Franzens u Grazu, Austrija.

U razdoblju od godine 1993. – 96. je radila kao predavač stručnih medicinskih predmeta pri Srednjoj školi za medicinske sestre, primalje i fizioterapeute u Vinogradskoj ulici u Zagrebu, zatim u Ambulanti turističke medicine u Poreču te kao sekundarac na kirurgiji Opće bolnice Našice. Godine 1996. je radila kao liječnik - gost u Klinici za traumatologiju u Grazu, Austrija.

Od godine 1997. je radila kao sekundarac, a od 1998. kao specijalizant infektologije u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu. Specijalistički ispit iz infektologije je položila godine 2003. Znanstveni magistarski rad s temom „Epidemiološke i kliničke osobitosti kampilobakterioza u hospitaliziranih bolesnika“ je obranila godine 2007. Trenutno radi kao specijalist infektolog u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu, pri Zavodu za gastrointestinalne infekcije, a od rujna godine 2008. je izabrana u suradničko zvanje asistenta pri Katedri za infektologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.