



## **Središnja medicinska knjižnica**

**Santini, Marija (2011) *Ishod liječenja bolesnika starije životne dobi oboljelih od teških infekcija u jedinici intenzivne medicine [Outcome of treatment of elderly patients suffering from severe infections in the intensive care unit].* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/1477>

University of Zagreb Medical School Repository

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

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Santini**

**Ishod liječenja bolesnika starije  
životne dobi oboljelih od teških  
infekcija u jedinici intenzivne  
medicine**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2011. godine**

Disertacija je izrađena u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb. Ona predstavlja dio istraživanja obuhvaćenih znanstveno-istraživačkim projektima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske („Načela primjene antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja“ i „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u jedinicama intenzivne medicine“).

Voditelj rada: prof. dr. sc. Bruno Baršić

### *Zahvala*

Na početku ovog rada želim zahvaliti ljudima koji su mi pomogli u njegovoj izradi.

Prvenstveno zahvaljujem svojoj kćeri Nives i suprugu Nenadu koji su me svakodnevno obasipali nadom i vedrinom.

Zahvaljujem se i svim ostalim članovima svoje obitelji koji su mi tijekom pisanja rada pomagali u obvezama svakodnevnog života i tako mi podarili dragocjeno vrijeme za rad.

Zahvaljujem svojim kolegama koji rade u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, a koji su godinama vrijedno sudjelovali u formiranju korištene baze podataka.

Zahvaljujem gospodinu Marku Jablanu, profesoru hrvatskog jezika i književnosti na lektoriranju rada.

Zahvaljujem svojem dugogodišnjem mentoru, prof. dr. sc. Bruni Baršiću, na neizmjernom entuzijazmu i strpljenju. Zahvaljujem Bogu što ga je nadahnuo za ljubav prema statistici. Bez ove bi iskre izrada ovog rada vjerojatno bila nemoguća.

Hvala,

Vaša Marija Santini

## Sadržaj

1.	Uvod i svrha rada.....	1
2.	Ciljevi i hipoteza.....	5
3.	Materijali i metode.....	6
4.	Rezultati.....	12
5.	Rasprava.....	50
6.	Zaključak.....	62
7.	Sažetak.....	63
8.	Summary.....	64
9.	Popis literature.....	65
10.	Životopis.....	68
11.	Popis slika.....	69
12.	Popis tablica.....	70

## **Popis oznaka i kratica**

APACHE II score - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CI - confidence interval (interval pouzdanosti)

GCS - Glasgow Coma Score

JIM - jedinica intenzivne medicine

MV - mehanička ventilacija

ODIN score - Organ Dysfunction and/or Infection Score

OR - odds ratio (omjer šansi)

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II

SD - standardna devijacija

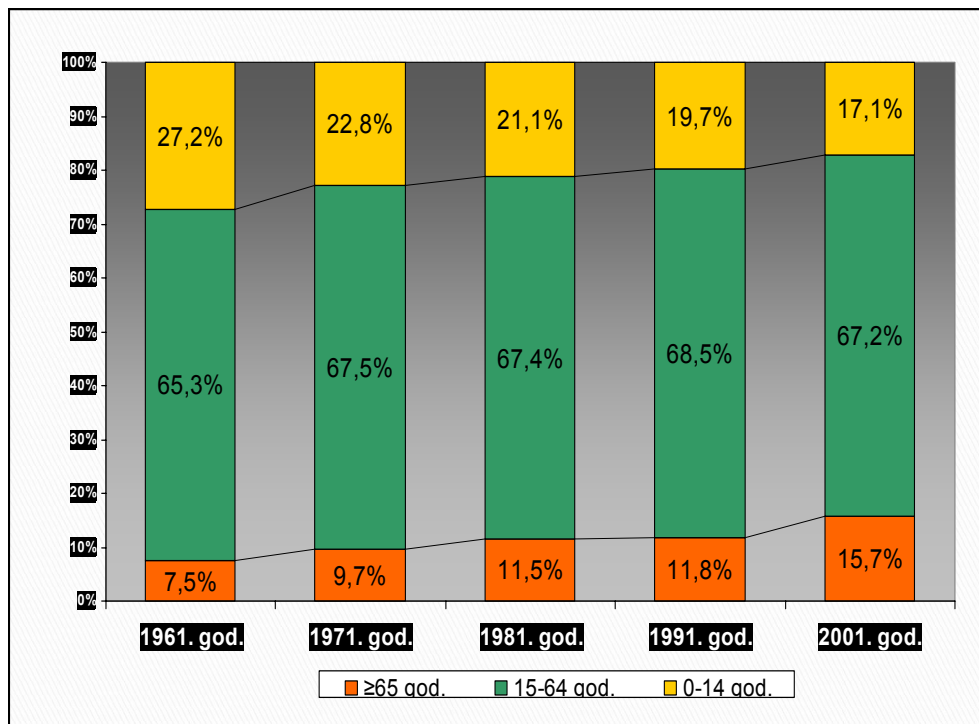
SŽS - središnji živčani sustav

## 1. Uvod i svrha rada

Starenje stanovništva predstavlja pojavu koju od sredine dvadesetog stoljeća bilježe brojne svjetske države, a povećanje očekivanog trajanja života za 30 godina u razvijenim zemljama, smatra se jednim od najvećih postignuća dvadesetog stoljeća. Prema procjenama Europskog populacijskog komiteta, očekuje se da će 2030. godine svaki treći stanovnik Europe biti stariji od 50 godina <sup>1</sup>.

Republika Hrvatska također pripada skupini država koje bilježe sve veći udio stanovnika starije životne dobi. Prema popisima stanovništva, koje provodi Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, udio osoba u dobi  $\geq 65$  godina, od 1961. godine do 2001. godine, porastao je sa 7.5% na 15.7%, dok je udio djece pao sa 27.2% na 17.1% (**Slika 1.**) <sup>2</sup>. Hrvatska se, stoga, kao i brojne druge europske zemlje, suočava s novim, dobno uvjetovanim potrebama svojih stanovnika, koje se prije svega očituju na području zdravstva.

**Slika 1. Dobna raspodjela stanovništva Republike Hrvatske prema Popisima stanovništva od 1961. god. do 2001. god.**



Poznato je da starije osobe imaju više kroničnih bolesti. Prevalencija kroničnih bolesti u starijih osoba se tijekom zadnjih desetljeća povećava, što je posljedica bolje edukacije stanovništva i većeg korištenja zdravstvenih usluga<sup>3-4</sup>. Na ovaj način brojne „tihe“ kronične bolesti (npr. arterijska hipertenzija ili šećerna bolest tip 2) bivaju ranije dijagnosticirane i kvalitetnije liječene. Napredak medicine zasigurno vodi prema dugotrajnijem morbiditetu, većem korištenju resursa zdravstvenog sustava, ali i prema boljem funkcionalnom statusu starijih osoba, koji se u zadnjim desetljećima opisuje u visoko razvijenim zemljama<sup>5</sup>. Ipak, još uvijek veliki broj osoba starije dobi ima privremeno ili trajno funkcionalni status koji zahtijeva zbrinjavanje u ustanovama za specijaliziranu skrb ili u rehabilitacijskim centrima čiji su kapaciteti ograničeni<sup>6</sup>.

Dobne promjene stanovništva imaju utjecaj i na intenzivnu medicinu. Stariji bolesnici u jedinicama intenzivne medicine (JIM) čine sve veći udio bolesnika koji koriste sve veći udio sredstava<sup>7-8</sup>. Liječnici u intenzivnim jedinicama moraju uzeti u obzir brojne nove aspekte liječenja starijih bolesnika (specifična patologija i patofiziologija bolesti, moguća atipična očitovanja i komplikacije, invazivnost dijagnostičkih i terapijskih postupaka u odnosu na kratkoročne i dugoročne ishode liječenja te želje bolesnika). Često se postavlja pitanje utjecaja dobi na kratkoročno i dugoročno preživljenje te konačno funkcionalno stanje bolesnika nakon teške bolesti. Podaci o utjecaju dobi na navedene ishode su kontradiktorni i ovise o ustroju istraživanja, promatranim ostalim rizičnim čimbenicima, tj. o statističkoj analizi<sup>9</sup>. Medicinska literatura dobro poznaje i predrasude, odnosno negativne stavove prema pacijentima starije životne dobi, koji se često objedinjuju pod pojmom engleskog naziva *ageism*. Posljedica ovih stavova jest uskraćivanje intenzivnog liječenja određenom broju starih bolesnika, osobito bolesnicima s brojnim komorbiditetima. Zato kod razmatranja rezultata objavljenih istraživanja treba uzeti u obzir da je prikaz ishoda liječenja moguće preoptimističan, jer su za liječenje često odabrane starije osobe s prethodno najboljim zdravstvenim stanjem.

Iako se kao vrlo značajan rizični čimbenik za konačan ishod liječenja navodi priroda osnovne bolesti<sup>10</sup>, malobrojna su istraživanja koja ispituju utjecaj dobi u teškim infekcijama<sup>11-13</sup>. Ova istraživanja ukazuju da su za konačan ishod značajne i starija dob i prisutnost infekcija, koje neminovno prate stariju životnu dob s brojnim specifičnostima (specifični predisponirajući čimbenici, promijenjen upalni odgovor, prethodno postojeća organska oštećenja, smanjena funkcionalna rezerva, novonastala organska oštećenja kao posljedica teške infekcije).



Kako bismo doznali na koji način starija životna dob utječe na korištenje resursa intenzivne medicine te preživljenje intenzivnog liječenja u specifičnoj populaciji oboljelih od teških infekcija, odlučili smo provesti retrospektivnu analizu prospektivno formirane baze podataka o odraslim bolesnicima oboljelim od teških infekcija liječenim u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja, od 1994. god. do 2008. god..

## 2. Ciljevi i hipoteza

OPĆI CILJ: Istražiti utjecaj dobi na intenzivno liječenje starijih bolesnika oboljelih od teških infekcija.

SPECIFIČNI CILJEVI: Istražiti utjecaj starije dobi na učestalost primjene i trajanje mehaničke ventilacije, trajanje liječenja u JIM, učestalost pojave bolničkih infekcija i preživljenje liječenja u JIM.

HIPOTEZA: Veći broj starijih bolesnika, liječenih u intenzivnoj jedinici zbog teških infekcija, značajno utječe na korištenje resursa JIM (broj mehanički ventiliranih bolesnika, trajanje mehaničke ventilacije, trajanje liječenja u jedinici intenzivnog liječenja), ali i na veći broj bolničkih infekcija te na veću smrtnost.

### 3. Materijali i metode

Radi se o kohortnoj opservacijskoj retrospektivnoj analizi prospektivno sakupljenih podataka i prospektivno formirane baze podataka o bolesnicima liječenim u užem dijelu Zavoda za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, od 1. siječnja 1994. god. do 31. prosinca 2008. god. Uži dio Zavoda predstavlja šesterokrevetnu jedinicu intenzivne medicine u sveučilišnoj bolnici namijenjenoj tercijarnoj zdravstvenoj skrbi za oboljele od infektivnih bolesti. Tijekom ispitivanog petnaestogodišnjeg perioda Klinika je bila opremljena s oko 250 kreveta.

Istraživana baza podataka formirana je za potrebe znanstveno-istraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske („Načela primjene antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja“ i „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u jedinicama intenzivne medicine“) te obuhvaća ukupno 2.453 bolesnika.

Kako tijekom navedenog razdoblja nisu primjenjivane eksperimentalne dijagnostičke ili terapijske mjere te nije tražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju od strane uključenih bolesnika ili njihovih skrbnika. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, 19. studenoga 2008. god. i od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 22. travnja 2010. god.

Podatke o bolesnicima i njihovom liječenju kroz navedeni period prikupljali su liječnici zaposleni u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Podaci su svakodnevno izravno unošeni u računalo s formiranom bazom podataka u programu Microsoft Access. Baza obuhvaća osnovne demografske podatke o bolesnicima, podatke o etiologiji i lokalizaciji osnovne bolesti zbog koje je bolesnik zaprimljen u JIM – infekcije iz opće populacije i bolničke infekcije stečene u drugoj ustanovi ili na drugom odjelu Klinike, podatke o težini stanja bolesnika kod prijema u jedinicu intenzivnog liječenja (APACHE II zbroj bodova i GCS), podatke o provedenim invazivnim zahvatima (mehanička ventilacija, primjena centralnog venskog katetera i urinarnog katetera, itd.), podatke o bolničkim infekcijama stečenim u JIM (sepsa, pneumonije i infekcije urotrakta), podatke o trajanju liječenja u JIM te o vitalnom statusu kod otpusta iz JIM (smrtni ishod ili preživljenje). Pojam mehanička ventilacija se odnosi na primjenu invazivne mehaničke ventilacije, jer u navedenom razdoblju Zavod nije bio opremljen uređajima za neinvazivnu mehaničku ventilaciju.

Kako navedena baza služi za izradu različitih izvješća o radu te drugih znanstvenih radova, podaci se učestalo provjeravaju, a sve uočene greške i nedostaci se promptno ispravljaju. Glavni korektiv predstavlja elektronička baza podataka Pismohrane Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, s kojom se podaci uspoređuju kod objavljivanja izvješća.

Tijekom navedenog razdoblja u Klinici nisu postojale pismene preporuke glede kliničkih ili dobrih kriterija za primitak u JIM. Odluka o primitku pacijenta u

JIM, iz hitne službe ili o premještanju s drugih odjela ili iz drugih ustanova, ovisila je o procjeni liječnika intenzivista zaposlenog u Zavodu.

**Kriteriji za uključivanje** bolesnika u analizu bili su: dob  $\geq 18$  godina, oba spola, infekcija kao osnovna dijagnoza. Uključeno je 2.152 od ukupno 2.453 liječenih bolesnika (87.7%).

**Kriteriji za isključivanje** bolesnika iz analize bili su: dob  $< 18$  god., liječeni zbog neinfektivnih bolesti. Isključen je 301 bolesnik (12.3%).

### **Varijable:**

#### **– Prediktorne varijable:**

- dob - izražena kao kontinuirana varijabla te kao ordinarna skala prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. god.: mladi (18-59 god.), mlađe starije osobe (60-74 god.), starije osobe (75-84 god.) i najstarije osobe ( $\geq 85$  god.)<sup>14</sup>,
- spol (muški i ženski),
- pethodni funkcionalni status – klasifikacija prema Knausu<sup>15</sup>:
  - A – dobro zdravlje, bez funkcionalnog ograničenja,
  - B – blago do srednje ograničenje aktivnosti zbog kronične bolesti,
  - C – kronična bolest s ozbiljnim, ali ne onesposobljavajućim ograničenjem aktivnosti,

- D – teško ograničenje aktivnosti zbog kronične bolesti (osobe smještene u institucije i osobe trajno u krevetu);

koja je korištena i u dosadašnjim istraživanjima<sup>16-17</sup>,

- infekcija kao razlog liječenja u JIM – klasifikacija prema anatomskoj lokalizaciji:

- infekcije središnjeg i perifernog živčanog sustava: bakterijske, virusne i ostale,

- ostale teške infekcije:

- primarna sepsa (isključujući one koje zahvaćaju SŽS),

- sekundarna sepsa - infekcije respiratornog sustava, gastrointestinalne, hepatobilijarne, abdominalne, urinarne, infekcije kože i potkožnog tkiva (isključujući one koje zahvaćaju SŽS),

- druge infekcije (leptospiroza, hemoragijska vrućica),

- postojanje bolničke infekcije kod dolaska – prema CDC kriterijima<sup>18</sup>,

- stanje svijesti, tj. stupanj neurološke deterioracije kod primitka u JIM prema GCS,

- težina bolesti zbog koje je bolesnik primljen u JIM - APACHE II zbroj bodova korigiran (umanjen) za bodove koje donosi dob,
  - kalendarska godina liječenja.
- **Varijable ishoda:**
- **Primarne varijable ishoda:**
    - primjena mehaničke ventilacije (MV) kroz  $\geq 24$ h,
    - trajanje MV (izraženo u danima),
    - trajanje hospitalizacije u JIM (izraženo u danima),
    - pojava bolničkih infekcija u JIM (pneumonija i sepsa) – prema CDC kriterijima<sup>18</sup>;
  - **Sekundarna varijabla ishoda:**
    - preživljenje u JIM – izraženo kao:
      - vitalni status kod završetka liječenja: smrtni ishod ili preživljenje,
      - analiza 30-dnevnog preživljenja - kratkoročno preživljenje u JIM kojeg uzimaju u obzir brojni raniji istraživači<sup>19-23</sup>,
      - rizik za smrtni ishod tijekom 35 dana od primtka u JIM.

Svi uključeni bolesnici praćeni su do završetka liječenja u JIM (do otpusta ili do smrtnog ishoda).

Rezultati u univarijatnoj analizi za kontinuirane varijable izraženi su kao prosjek  $\pm$  standardna devijacija (SD), medijan i interkvartile (25. - 75. percentila), a za kategoričke varijable kao frekvencije i postotci.

Klinička hipoteza, kako starija dob nije povezana s nepovoljnijim ishodom, testirana je u bivarijatnoj analizi utvrđivanjem razlika u primarnom i sekundarnom ishodu liječenja između bolesnika raznih dobnih skupina. Kategorijske varijable uspoređene su hi-kvadrat ili Fisherovim exact testom. Kontinuirane varijable uspoređene su t-testom ili analizom varijance (ukoliko su zadovoljeni uvjeti normalne distribucije i homogenosti varijanci). U slučaju nezadovoljenja uvjeta primjenjeni su neparametarski testovi.

Nakon identificiranja čimbenika povezanih s nepovoljnijim ishodom liječenja, utjecaj dobi na ishod liječenja ispitan je metodama multivarijatne analize. Ovisno o tome je li varijabla kategorijska ili kontinuirana, kako bi se ispitalo zadovoljenje preduvjeta za izvođenje testa, korišten je test logističke regresije za dihotomne varijable ili multivarijatna regresijska analiza za kontinuirane ishodne varijable uz prethodnu dijagnostiku modela. Ishodna varijabla 30-dnevne smrtnosti u JIM analizirana je konstruiranjem Kaplan-Meier krivulje. Razlike su ispitane log-rank testom, a multivarijatna analiza provedena je Coxovim regresijskim testom. Nul-hipoteza je odbačena, ukoliko je p-vrijednost u navedenim testovima  $<0.05$ .

Statistička analiza provedena je uporabom statističkog softwera SAS, verzija 9.2.



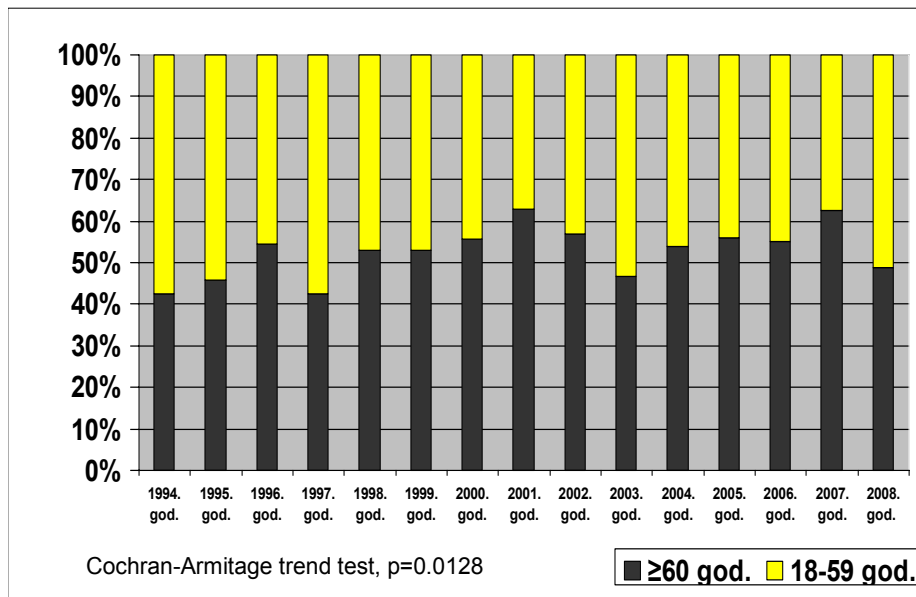
## 4. Rezultati

Tijekom promatranog petnaestogodišnjeg razdoblja u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ liječeno je ukupno 2.453 bolesnika od čega su kriterije za uključivanje u istraživanje (dob  $\geq 18$  godina i infekcija kao osnovna dijagnoza) ispunjavala 2.152 bolesnika (87.7%).

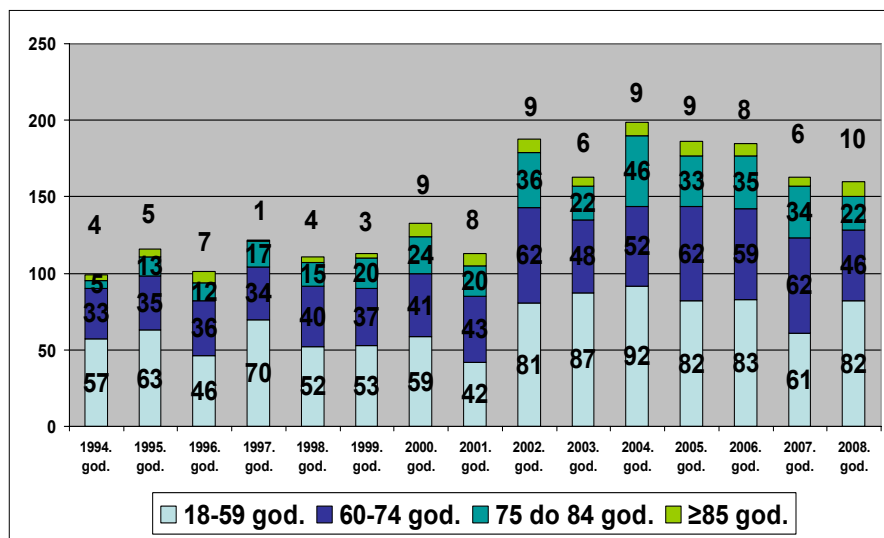
Sve prediktorne varijable i varijable ishoda za sve uključene bolesnike praćene su do završetka liječenja u JIM (do premještaja na drugi klinički odjel, premješanja u drugu ustanovu ili do smrtnog ishoda).

Osobe starije životne dobi ( $\geq 60$  godina) predstavljale su 1.152 od 2.152 (53.1%) uključena bolesnika. Na **Slici 2.** i **Slici 3.** grafički su prikazane promjene u udjelu i apsolutnim brojevima bolesnika starije životne dobi tijekom analiziranog petnaestogodišnjeg razdoblja. Značajnost trenda, u smislu porasta broja liječenih bolesnika starije dobi, potvrđena je Cochran-Armitage testom.

Slika 2. Promjene udjela bolesnika starije životne dobi ( $\geq 60$  god.) – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. - 2008. god.



Slika 3. Promjene apsolutnog broja liječenih bolesnika – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. - 2008. god.



Osnovne značajke svih uključenih bolesnika prikazane su u **Tablici 1.**

U ispitivanoj kohorti bolesnika bilo je 910 žena (42.3%) i 1.242 muškarca (57.7%). Prosječna dob svih uključenih bolesnika iznosila je  $58.2 \pm 18.2$  godina, minimum 18 godina, maksimum 99 godina. Dobna skupina mladih (18-59 god.) predstavljala je 1.010 bolesnika (46.9%), u skupini mlađih starijih osoba (60-74 god.) našlo se 690 bolesnika (32.1%), u skupini starijih osoba (75-84 god.) 354 bolesnika (16.4%), dok je skupina najstarijih osoba ( $\geq 85$  god.) obuhvatila 98 bolesnika (4.6%). Prema težini, prethodno postojećih kroničnih bolesti, raspodjela je bila sljedeća: 732 bolesnika (34%) bilo je prethodno zdravo, 835 bolesnika (38.8%) prethodno su imali kroničnu bolest s blažim ograničenjem aktivnosti, 430 bolesnika (20.0%) prethodno su bolovali od kroničnih bolesti sa srednje teškim ograničenjem aktivnosti, a 155 bolesnika (7.2%) bili su zaprimljeni u JIM s najtežim oblikom kronične bolesti.

Devetstopedesetčetiri bolesnika (44.3%) liječena su zbog infekcija živčanog sustava, dok je 1.198 bolesnika (55.7%) liječeno zbog ostalih teških infekcija. Među infekcijama živčanog sustava najzastupljenije su bile: meningitis (17.2%), encefalitis i encefalomijelitis (13.8%) te tetanus (5.6%). Među ostalim teškim infekcijama najzasupljenije su bile: primarna sepsa (17.1%), infekcije donjih dišnih putova (13.4%) i infekcije urinarnog sustava (7.4%).

Od ukupno 2.152 bolesnika, 1.229 (57.1%) prethodno su bili hospitalizirani. Trajanje prethodne hospitalizacije iznosilo je  $12.2 \pm 44.0$  dana. Stoosamdesetjedan bolesnik (8.4%) je zaprimljen u JIM s bolničkom infekcijom.

Prosječni GCS kod primitka iznosio je  $11.5 \pm 3.9$ . Prosječni APACHE II zbroj bodova, umanjen za bodove koje donosi dob, iznosio je  $14.3 \pm 8.6$  (minimum 0, maksimum 60).

Mehanička ventilacija primjenjena je u 1.192 bolesnika (55.4%). Prosječno trajanje hospitalizacije u JIM iznosilo je  $13.5 \pm 18.3$  dana, minimum 1, a maksimum 365 dana. Smrtni ishod zabilježen je u 667 (31.0%) bolesnika.

**Tablica 1. Osnovne značajke svih bolesnika (n=2152) liječenih zbog teških infekcija – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. - 2008. god.**

<b>Značajke</b>	<b>No. (%)</b>
<b>Dob izražena u godinama (prosjeak ± SD)</b>	58.2±18.2
<b>Dobne skupine:</b>	
18-59 god.	1.010 (46.9)
60-74 god.	690 (32.1)
75-84 god.	354 (16.4)
≥85 god.	98 (4.6)
<b>Muškarci</b>	1.242 (57.7)
<b>Prethodno zdravstveno stanje:</b>	
Zdrav	732 (34.0)
Kronična bolest s blagim ograničenjem aktivnosti	835 (38.8)
Kronična bolest sa srednje teškim ograničenjem aktivnosti	340 (20.0)
Kronična bolest s teškim ograničenjem aktivnosti	155 (7.2)
<b>Osnovna bolest zbog koje je bolesnik liječen u JIM:</b>	
Meningitis	371 (17.2)
Apsces mozga, empijem i ventrikulitis	97 (4.5)
Encefalitis i encefalomijelitis	296 (13.8)
Tetanus	121 (5.6)
Ostale infekcije živčanog sustava	68 (3.2)
Primarna sepsa	368 (17.1)
Infekcije donjih dišnih putova	288 (13.4)
Infekcije mokraćnog sustava	159 (7.4)
Infekcije kože i potkožnog tkiva	69 (3.2)
Endokarditis	66 (3.1)
Akutni gastroenterokolitis	59 (2.7)
Infekcije hepatobilijarnog sustava	4 (0.2)
Ostale intraabdominalne infekcije	12 (0.6)
Ostale infekcije	174 (8.1)
<b>Prethodno hospitalizirani bolesnici</b>	1.229 (57.1)
<b>Trajanje prethodne hospitalizacije u danima (prosjeak±SD)</b>	12.2±44.0
<b>Bolesnici s bolničkom infekcijom kod dolaska</b>	181 (8.4)
<b>GCS kod dolaska (prosjeak±SD)</b>	11.5±3.9
<b>APACHE II zbroj bodova</b>	17.5±9.1
<b>APACHE II korigiran za bodove koje donosi dob</b>	14.3±8.6
<b>Mehanički ventilirani bolesnici</b>	1.192 (55.4)
<b>Trajanje mehaničke ventilacije – medijan (25. -75. percentila)</b>	8.0 (3.0-17.0)
<b>Trajanje liječenja u JIM u danima (prosjeak±SD)</b>	13.5±18.3
<b>Bolesnici koji su akvirirali nozokomijalnu sepsu</b>	315 (14.6)
<b>Bolesnici koji su akvirirali nozokomijalnu pneumoniju</b>	151 (7.0)
<b>Bolesnici sa smrtnim ishodom u JIM</b>	667 (31.0)

Razlike između pojedinih dobnih skupina u osnovnim značajkama prikazane su u **Tablici 2**. Skupina mladih bolesnika (referentna skupina) karakterizirana je većom zastupljenošću muškaraca (64.7%), prethodno dobrim funkcionalnim stanjem (45.3%), čestim teškim infekcijama središnjeg živčanog sustava (54.5%), čestom prethodnom hospitalizacijom (60.7%), duljim trajanjem prethodne hospitalizacije te češćim bolničkim infekcijama kod prijema u JIM (9.4%), uz značajno niži APACHE II zbroj bodova korigiran za bodove koje donosi dob ( $13.6 \pm 8.1$ ). U skupini mlađih starijih osoba (60 – 74 god.), muškarci su predstavljali 54.8% bolesnika, dok su u skupini starijih osoba (75-84 god.), predstavljali 44.9% bolesnika. U ovim dvjema dobnim skupinama prevladavale su osobe s kroničnim bolestima koje blago do srednje teško remete njihove svakodnevne aktivnosti. Bolesnici u ovim skupinama češće su liječeni zbog teških infekcija koje ne zahvaćaju SŽS. Značajan broj bolesnika iz ovih skupina prethodno je hospitaliziran (59.9% i 48.0%), ali je trajanje prethodne hospitalizacije kraće, uz manji broj bolničkih infekcija kod dolaska nego u najmlađoj skupini. U skupini najstarijih bolesnika ( $\geq 85$  god.), spolna raspodjela gotovo je podjednaka (muškarci čine 53.1%), a prethodno zdravstveno stanje je uglavnom dobro (33.7%) ili se radi o bolesnicima s kroničnom bolesti koja blago ograničava svakodnevne aktivnosti (39.8%), dok su najmanje zastupljeni bolesnici s terminalnom fazom kronične bolesti (9.2%). U ovoj najstarijoj dobnj skupini dominiraju bolesnici s teškim infekcijama koje ne zahvaćaju središnji živčani sustav, najmanje su zastupljeni bolesnici koji su bili prethodno hospitalizirani, trajanje prethodne hospitalizacije je najkraće i najmanje su zastupljeni bolesnici s bolničkom infekcijom kod primitka u JIM. Ova skupina, međutim, ima najviši

APACHE II zbroj bodova korigiran za bodove koje donosi dob. Ispitivane dobne skupine nisu se značajno razlikovale prema GCS kod primitka u JIM.

**Tablica 2. Osnovne značajke svih uključenih bolesnika (n=2152) prema dobnim skupinama – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. - 2008. god.**

Značajke	Dobna skupina				p*
	18-59 godina (n=1010)(46.9%)	60-74 godina (n=690)(32.1%)	75-84 godina (n=354)(16.4%)	≥85 godina (n=98)(4.6%)	
Dob izražena u godinama (prosjeck±SD)	42.0±12.0	67.2±4.3	78.5±2.6	87.9±2.7	<0.001
Muški spol	653 ( 64.7%)	378 ( 54.8%)	159 ( 44.9%)	52 ( 53.1%)	<0.001
Prethodno zdravstveno stanje:					<0.001
Zdrav	458 ( 45.3%)	154 ( 22.3%)	87 ( 24.6%)	33 ( 33.7%)	
Kronična bolest s blagim ograničenjem aktivnosti	329 ( 32.6%)	322 ( 46.7%)	145 ( 41.0%)	39 ( 39.8%)	
Kronična bolest sa srednje teškim ograničenjem aktivnosti	165 ( 16.3%)	167 ( 24.2%)	81 ( 22.9%)	17 ( 17.3%)	
Kronična bolest s teškim ograničenjem aktivnosti	58 ( 5.7%)	47 ( 6.8%)	41 ( 11.6%)	9 ( 9.2%)	
Dijagnostička skupina:					<0.001
Infekcije živčanog sustava	550 ( 54.5%)	292 ( 42.3%)	92 ( 26.0%)	20 ( 20.4%)	
Ostale teške infekcije	460 ( 45.5%)	398 ( 57.7%)	262 ( 74.0%)	78 ( 79.6%)	
Bolesnici hospitalizirani prije prijema u JIM	613 ( 60.7%)	413 ( 59.9%)	170 ( 48.0%)	33 ( 33.7%)	<0.001
Trajanje hospitalizacija prije JIM u danima (prosjeck±SD)	13.6±60.3	11.9±18.9	9.1±15.1	5.9±6.9	0.043
Bolesnici s bolničkom infekcijom kod prijema u JIM	95 (9.4%)	62 (9.0%)	22 (6.2%)	2 (2.0%)	0.030
GCS (prosjeck±SD)	11.5±4.0	11.7±3.9	11.2±4.0	11.1±3.8	0.068
APACHE II zbroj korigiran za bodove koje donosi dob (prosjeck±SD)	13.6±8.1	14.5±9.0	15.4±8.6	16.4±8.8	<0.001

\* p-vrijednost: Kruskal-Wallis test za kontinuirane varijable, Hi-kvadrat test za kategorijske varijable



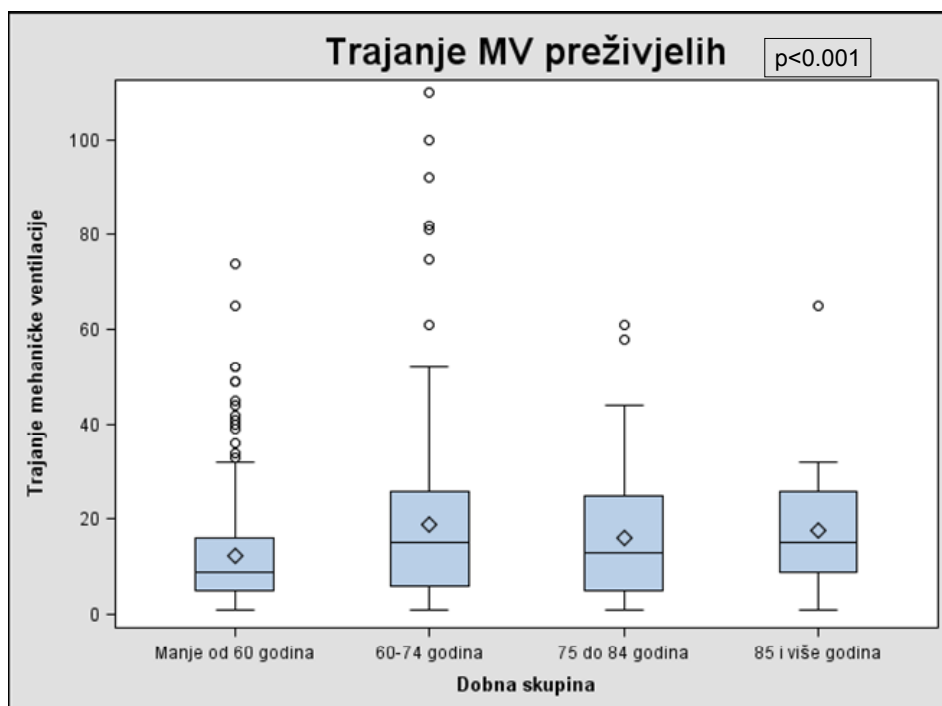
Korištenje kapaciteta intenzivne jedinice prikazano je u **Tablici 3**. Udio mehanički ventiliranih bolesnika statistički značajno raste s dobi. Najveći porast udjela mehanički ventiliranih bolesnika zamjetan je između skupine mladih (18-59 god.) i skupine mlađih starijih osoba (60-74 god.), a iznosi 10.2%. Najveći udio mehanički ventiliranih bolesnika zabilježen je u nastarijoj dobnoj skupini ( $\geq 85$  god.), gdje iznosi 64.3%. Trajanje mehaničke ventilacije također statistički značajno raste s dobi uz najznačajniju razliku u trajanju između skupine mladih i mlađih starijih osoba. Porast trajanja mehaničke ventilacije s dobi osobito je vidljiv ako se promatraju mehanički ventilirani bolesnici koji su preživjeli liječenje u JIM (**Slika 4**). Trajanje liječenja u JIM također statistički značajno raste s dobi i to ako se promatraju svi bolesnici, samo preživjeli, samo mehanički ventilirani i samo mehanički ventilirani preživjeli. Međutim, nije vidljiv linearni trend porasta (**Slika 5**. i **Slika 6**).

**Tablica 3. Usporedba dobnih skupina prema učestalosti primjene mehaničke ventilacije, trajanju mehaničke ventilacije i trajanju liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

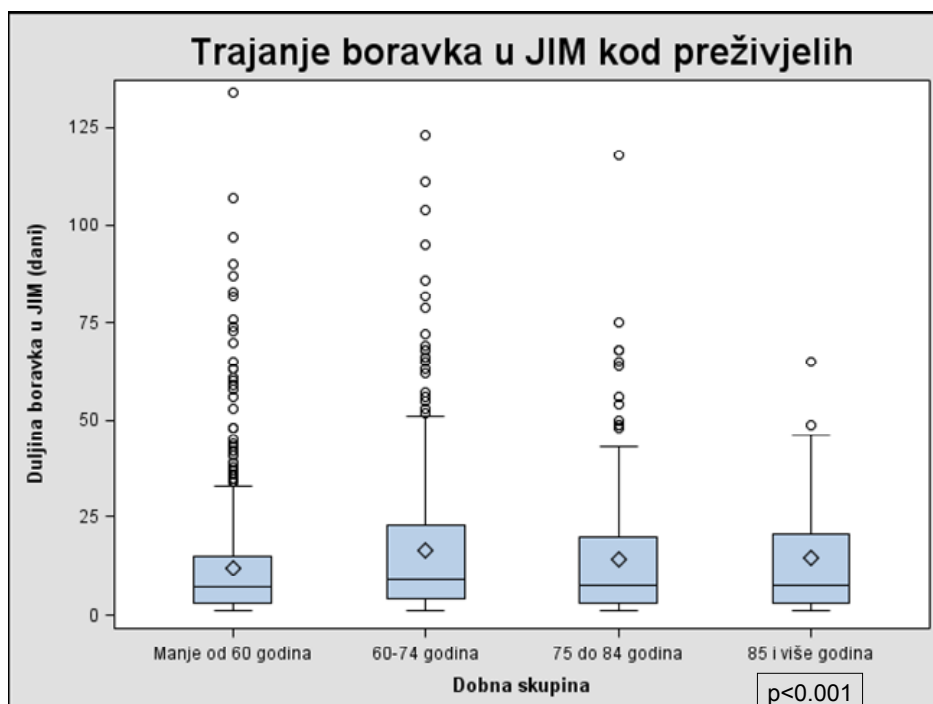
Promatrani ishod	Dobna skupina				<i>p</i> <sup>†</sup>
	18-59 godina (n=1010)	60-74 godina (n=690)	75-84 godina (n=354)	≥85 godina (n=98)	
Mehanički ventilirani bolesnici (% od ukupnog broja bolesnika u skupini)	502 (49.7%)	413 (59.9%)	214 (60.5%)	63 (64.3%)	<0.001
Trajanje mehaničke ventilacije u danima – medijan (25. -75. percentila)	8.0 (3.0-14.0)	9.0 (3.0-22.0)	7.0 (3.0-18.0)	9.0 (2.0-20.0)	0.011
Trajanje mehaničke ventilacije u preživjelih u danima – medijan (25. -75. percentila)	9.0 (5.0-16.0)	15.0 (6.0-26.0)	13.0 (5.0-25.0)	15.0 (9.0-26.0)	<0.001
Trajanje liječenja u JIM za sve bolesnike u danima – medijan (25. -75. percentila)	7.0 (3.0-15.0)	8.0 (3.0-21.0)	7.0 (3.0-18.0)	7.0 (2.0-17.0)	0.003
Trajanje liječenja u JIM za preživjele u danima – medijan (25. -75. percentila)	7.0 (3.0-15.0)	9.0 (4.0-23.0)	7.5 (3.0-20.0)	7.5 (3.0-20.5)	<0.001
Trajanje liječenja u JIM za sve mehanički ventilirane bolesnike u danima – medijan (25. -75. percentila)	11.0 (5.0-22.0)	15.0 (5.0-32.0)	10.5 (4.0-26.0)	11.0 (4.0-28.0)	0.010
Trajanje liječenja u JIM za preživjele mehanički ventilirane bolesnike u danima – medijan (25. -75. percentila)	17.0 (9.0-26.0)	26.0 (14.0-40.0)	21.0 (11.0-33.0)	23.0 (17.0-40.0)	<0.001

<sup>†</sup> p-vrijednost: Kruskal-Wallis test za kontinuirane varijable

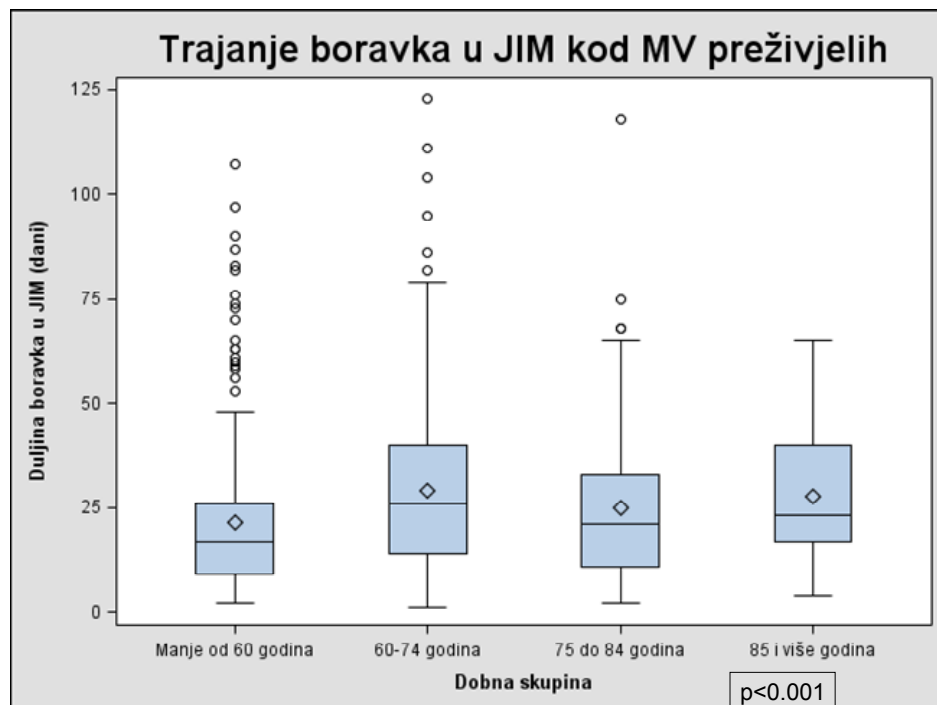
Slika 4. Razlike u trajanju mehaničke ventilacije u bolesnika koji su preživjeli liječenje u JIM prema dobnim skupinama - Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.



Slika 5. Razlike u trajanju liječenja u JIM među preživjelim bolesnicima - Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.



Slika 6. Trajanje liječenja u JIM kod mehanički ventiliranih preživjelih bolesnika - Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.

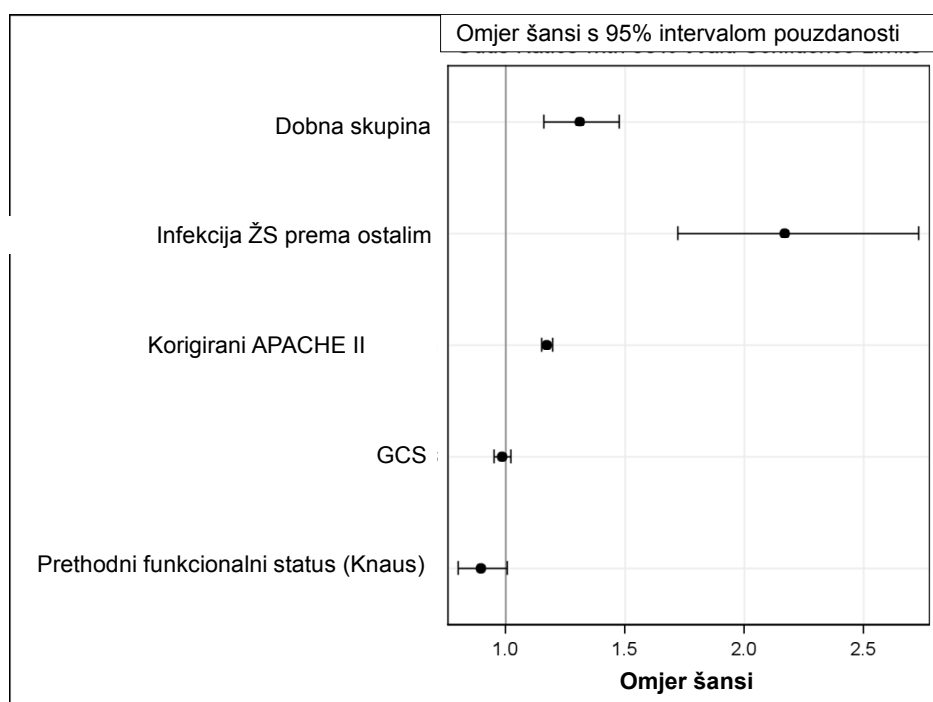


Nakon što je bivarijatnom analizom ustanovljena povezanost dobi s učestalosti primjene mehaničke ventilacije, provedena je multivarijatna logistička regresijska analiza, koja pokazuje ostaje li čimbenik dobi značajan i nakon poravnanja za ostale čimbenike koji utječu na primjenu mehaničke ventilacije. Osim dobne skupine u model su uključene sljedeće varijable: spol, osnovna dijagnoza, korigirani APACHE II zbroj bodova, GCS i prethodno zdravstveno stanje. Rezultati su prikazani u **Tablici 4.** i na **Slici 7.** Vidljivo je da i nakon poravnanja za ostale čimbenike, prijelaz iz niže u višu dobnu skupinu povećava šansu za mehaničku ventilaciju za 30%. Stoga, viša dobna skupina je čimbenik koji značajno povećava rizik za respiratorno zatajenje i primjenu mehaničke ventilacije.

**Tablica 4. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na učestalost primjene mehaničke ventilacije**

Varijabla	Omjer šansi (OR)	95% granice pouzdanosti	
Dobna skupina	1.309	1.161	1.476
Infekcije živčanog sustava prema ostalim teškim infekcijama	2.168	1.722	2.730
APACHE II score korigiran za bodove koje donosi dob	1.173	1.150	1.196
GCS	0.985	0.950	1.022
Prethodni funkcionalni status	0.897	0.800	1.006

**Slika 7. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na učestalost primjene mehaničke ventilacije**



Kako bi se procijenilo je li dob neovisan čimbenik koji utječe na trajanje MV, učinjena je multivarijatna regresijska analiza kod preživjelih mehanički ventiliranih bolesnika. U model su uključene varijable: dobna skupina, spol, osnovna dijagnoza (infekcija živčanog sustava ili druge teške infekcije) i korigirani APACHE II zbroj bodova. GCS nismo uključili u model jer je pokazao interakciju s varijablom osnovna dijagnoza. Nakon ustanovljavanja prikladnosti modela, sljedeće varijable bile su značajno povezane s trajanjem mehaničke ventilacije: dobna skupina, osnovna dijagnoza i korigirani APACHE II zbroj bodova. Prijelaz u stariju dobnu skupinu statistički značajno doprinosi produženju mehaničke ventilacije i nakon poravnanja za ostale čimbenike koji utječu na trajanje hospitalizacije - u višoj dobnoj skupini trajanje mehaničke ventilacije se produljuje za 2.3 dana. Rezultati su prikazani u

**Tablici 5.**

Tablica 5. Rezultati multivarijatne regresijske analize utjecaja dobi na trajanje mehaničke ventilacije u preživjelih bolesnika s teškim infekcijama– Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.

Varijabla	Koeficijent	Standardna pogreška	t vrijednost	p
Intercept	11.2655	2.7620	4.08	<0.0001
Dobna skupina	2.3468	0.7399	3.17	0.0016
Ženski spol prema muškom	-2.0905	1.2424	-1.68	0.0930
Infekcije živčanog sustava prema ostalim teškim infekcijama	4.6203	1.2996	-3.56	0.0004
APACHE II korigiran za bodove koje donosi dob	-0.2190	0.08028	-2.73	0.0066
Prethodni funkcionalni status – prethodno zdravi i bolesnici s blagim ograničenjem prema bolesnicima sa srednje teškim i teškim ograničenjem	1.0290	0.7160	1.44	0.1512

Kako bi se procijenilo je li dob neovisni rizični čimbenik koji utječe na trajanje liječenja u JIM, provedena je multivarijatna analiza kod preživjelih bolesnika i kod mehanički ventiliranih preživjelih bolesnika. Rezultati su prikazani u **Tablici 6.** i

**Tablici 7.**

**Tablica 6. Multivarijatna analiza utjecaja dobi na trajanje liječenja u JIM za sve uključene preživjele bolesnike – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

Varijabla	Koeficijent	Standardna pogreška	t	p
Intercept	12.17884815	1.52644213	7.98	<0.0001
Dobna skupina	1.39964410	0.43783381	3.20	0.0014
Muški spol prema ženskom	-0.25589035	0.71035020	-0.36	0.7187
Infekcije živčanog sustava prema ostalim teškim infekcijama	-3.95345059	0.74673475	-5.29	<0.0001
Korigirani APACHE II	-0.07723091	0.05569513	-1.39	0.1658
Zdravi i bolesnici s blagim ograničenjem aktivnosti prema bolesnicima sa srednje teškim i teškim funkcionalnim ograničenjem	-0.52726163	0.83181122	-0.63	0.5263
Primjena mehaničke ventilacije	17.82751837	0.79567613	22.41	<0.0001



**Tablica 7. Multivarijatna analiza utjecaja dobi na trajanje liječenja u JIM za preživjele mehanički ventilirane bolesnike – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

Varijabla	Koeficijent	Standardna pogreška	t	p
Intercept	34.67802499	3.51490830	9.87	<0.0001
Dobna skupina	2.90432496	0.97980815	2.96	0.0032
Muški spol prema ženskom	-1.89709893	1.64566847	-1.15	0.2495
Infekcije živčanog sustava prema ostalim teškim infekcijama	-6.41648153	1.68714439	-3.80	0.0002
Korigirani APACHE II	-0.28497168	0.10651565	-2.68	0.0077
Zdravi i bolesnici s blagim ograničenjem aktivnosti prema bolesnicima sa srednje teškim i teškim funkcionalnim ograničenjem	-0.25685321	1.91134254	-0.13	0.8931

Nepovoljan ishod intenzivnog liječenja, u smislu akviriranja bolničkih infekcija i smrtnog ishoda, prikazan je u **Tablici 8**. Udio bolesnika s bolnički akviriranom sepsom statistički značajno raste u skupini mlađih starijih osoba (porast za 7.8%), potom se smanjuje u skupni starijih, a najmanji je u skupini najstarijih osoba. Sličan je statistički značajan trend porasta udjela bolesnika s nozokomijalnom sepsom među mehanički ventiliranim bolesnicima s povećanjem udjela bolesnika s nozokomijalnom sepsom u svim dobnim skupinama. Pojava nozokomijalne pneumonije je najčešća u skupni mlađih starijih osoba, dok je učestalost u starijim dobnim skupinama manja. Statistički značajne razlike nema među promatranim skupinama u učestalosti pojave nozokomijalne pneumonije.

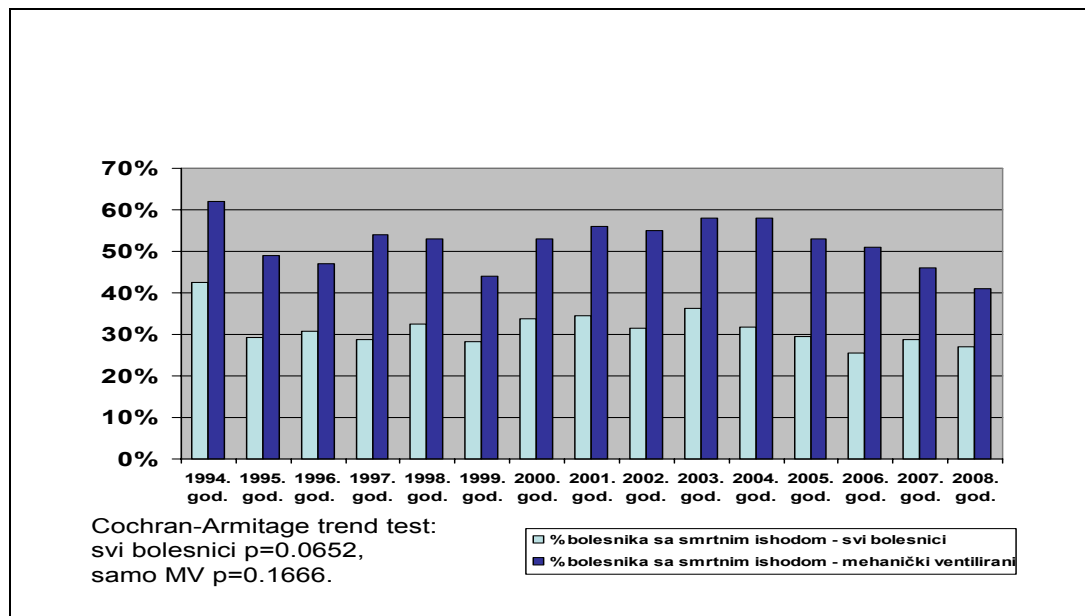
**Tablica 8. Usporedba dobnih supina prema akviriranim bolničkim infekcijama tijekom liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

Promatrani ishod	Dobna skupina				p <sup>‡</sup>
	18-59 godina (n=1010)	60-74 godina (n=690)	75-84 godina (n=354)	≥85 godina (n=98)	
<b>Bolnička sepsa u svih bolesnika</b>	119 ( 11.8%)	131 ( 19.0%)	53 ( 15.0%)	12 ( 12.2%)	<0.001
<b>Bolnička sepsa u mehanički ventiliranih bolesnika (% mehanički ventiliranih bolesnika)</b>	109 ( 21.7%)	124 ( 30.0%)	50 ( 23.4%)	11 ( 17.5%)	0.014
<b>Bolnička pneumonija u svih bolesnika</b>	60 ( 5.9%)	61 ( 8.8%)	26 ( 7.3%)	4 ( 4.1%)	0.083
<b>Bolnička pneumonija u mehanički ventiliranih bolesnika (% mehanički ventiliranih bolesnika)</b>	55 ( 11.0%)	57 ( 13.8%)	25 ( 11.7%)	4 ( 6.3%)	0.293

<sup>‡</sup> p-vrijednost: Hi-kvadrat test

Ukupni mortalitet ispitivane kohorte iznosio je 667 od 2.151 bolesnika (31.0%). Udio bolesnika sa smrtnim ishodom se mijenjao tijekom promatranog petnaestogodišnjeg vremenskog perioda. Promjene udjela bolesnika sa smrtnim ishodom, za sve promatrane bolesnike i za mehanički ventilirane bolesnike, prikazane su na **Slici 8**. Prema Cochran-Armitage trend testu nije bilo statistički značajne promjene mortaliteta tijekom promatranog razdoblja za sve bolesnike niti samo za mehanički ventilirane.

**Slika 8. Grafički prikaz promjene udjela bolesnika sa smrtnim ishodom od 1994. god. do 2008. god., za sve bolesnike i za mehanički ventilirane**



Najmanji mortalitet zabilježen je u najmlađoj dobnoj skupini (24.3%), uz statistički značajan porast u starijim dobnim skupinama; 34.2% u skupini mlađih starijih osoba, 37.3% u skupini starijih osoba te 55.1% u najstarijoj dobnoj skupini.

Ako se promatraju samo mehanički ventilirani bolesnici, udio bolesnika sa smrtnim ishodom iznosi 617 od 1.192 bolesnika (51.8%). U najmlađoj skupini mehanički ventiliranih bolesnika mortalitet je iznosio 47.6%, u skupini mlađih starijih osoba 52.1%, u skupini starijih 55.6%, a u skupini najstarijih bolesnika 69.8%. Porast mortaliteta ponovno je statistički značajan. Usporedba dobnih skupna prema mortalitetu u JIM prikazana je u **Tablici 9**.

**Tablica 9. Usporedba dobnih skupina prema vitalnom statusu kod završetka liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

Promatrani ishod	Dobna skupina				Ukupno	p <sup>§</sup>
	18-59 godina (n=1010)	60-74 godina (n=690)	75-84 godina (n=354)	≥85 godina (n=98)		
Bolesnici sa smrtnim ishodom liječenja u JIM	245 (24.3%)	236 (34.2%)	132 (37.3%)	54 (55.1%)	667 (31.0%)	<0.001
Mehanički ventilirani bolesnici sa smrtnim ishodom liječenja u JIM (% mehanički ventiliranih bolesnika)	239 (47.6%)	215 (52.1%)	119 (55.6%)	44 (69.8%)	617 (51.8%)	<0.001

<sup>§</sup> p-vrijednost: Hi-kvadrat test

Rezultati bivarijatne analize rizičnih čimbenika povezanih sa smrtnim ishodom liječenja u JIM za sve uključene bolesnike prikazani su u **Tablici 10**. Zamjetno je da su u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom bolesnici imali statistički značajno višu dob (medijan 66.0 godina prema 59.0 godina u skupini preživjelih,  $p < 0.001$ ). Prema dobnoj raspodjeli bolesnici sa smrtnim ishodom liječenja imali su manji udio bolesnika iz skupine mladih, a statistički značajno veći udio bolesnika mlađe starije, starije i najstarije dobne skupine. Razlika je bila najočitija u pogledu udjela bolesnika najstarije dobne skupine ( $\geq 85$  god.), koji su u skupini preživjelih predstavljali 3.0%, a u skupini preminulih 8.1%. Prema spolnoj raspodjeli u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom, kao i u skupini preživjelih, statistički značajno više su bili zastupljeni muškarci. Prema prethodnom funkcionalnom statusu u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom prevladavale su osobe s kroničnom bolešću s blagim do srednje teškim ograničenjem aktivnosti, dok su u skupini preživjelih prevladavale prethodno zdrave osobe. Prema osnovnoj dijagnozi u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom prevladavali su bolesnici s teškim infekcijama koje ne zahvaćaju SŽS, bolesnici s višim APACHE II zbrojem bodova korigiranim za bodove koje donosi dob, nižim GCS, češćom pojavom nozokomijalne sepse i pneumonije. Skupina bolesnika sa smrtnim ishodom imala je statistički značajno veći udio bolesnika s respiratornom insuficijencijom, zbog koje je bilo potrebno primjeniti mehaničku ventilaciju.

**Tablica 10. Čimbenici povezani sa smrtnim ishodom liječenja u JIM za sve uključene bolesnike – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

Rizični čimbenici	Ishod liječenja u JIM		p**
	Preživjeli (n=1485)	Umrli (n=667)	
<b>Dob (godine) – medijan (25.-75. percentila)</b>	59.0 (42.0-71.0)	66.0 (53.0-76.0)	<0.001
<b>Dobna skupina</b>			<0.001
18-59 godina	765 ( 51.5%)	245 ( 36.7%)	
60-74 godina	454 ( 30.6%)	236 ( 35.4%)	
75 do 84 godina	222 ( 14.9%)	132 ( 19.8%)	
≥85 godina	44 ( 3.0%)	54 ( 8.1%)	
<b>Spol</b>			0.019
Žene	603 (40.6%)	307 (46.0%)	
Muškarci	882 (59.4%)	360 (54.0%)	
<b>Prethodno funkcionalno stanje</b>			
Zdrav	562 (37.8%)	170 (25.5%)	<0.001
Kronična bolest s blagim ograničenjem aktivnosti	559 (37.6%)	276 (41.4%)	
Kronična bolest sa srednje teškim ograničenjem aktivnosti	265 (17.8%)	165 (24.7%)	
Kronična bolest s teškim ograničenjem aktivnosti	99 (6.7%)	56 (8.4%)	
<b>Osnovna dijagnoza</b>			<0.001
Infekcija živčanog sustava	716 ( 48.2%)	238 ( 35.7%)	
Ostale teške infekcije	769 ( 51.8%)	429 ( 64.3%)	
<b>Korigirani APACHE II – medijan (25.-75. percentila)</b>	11.0 (6.0-16.0)	20.0 (14.0-26.0)	<0.001
<b>GCS – medijan (25.-75. percentila)</b>	14.0 (10.0-15.0)	10.0 (6.0-14.0)	<0.001
<b>Bolnička sepsa</b>	187 ( 12.6%)	128 ( 19.2%)	<.001
<b>Bolnička pneumonija</b>	81 ( 5.5%)	70 ( 10.5%)	<0.001
<b>Respiratorna insuficijencija s potrebom za MV</b>	575 ( 38.7%)	617 ( 92.5%)	<0.001

\*\* p-vrijednost: Kruskal-Wallis test za kontinuirane varijable, Hi-kvadrat test za kategorijske varijable

U **Tablici 11.** prikazani su rezultati bivarijatne analize rizičnih čimbenika za smrtni ishod u mehanički ventiliranih bolesnika. Mehanički ventilirani bolesnici sa smrtnim ishodom bili su statistički značajno stariji od bolesnika koji su preživjeli liječenje (medijan 65.0 prema 62.0 godina,  $p < 0.001$ ). Među preminulima i među preživjelima najveći udio imali su bolesnici najmlađe dobne skupine (38.7% među preminulima, 45.7% među preživjelima). Udio bolesnika iz skupine mlađe starije dobi i starije dobi bio je gotovo podjednak među preminulima i među preživjelima, dok je udio bolesnika iz najstarije dobne skupine bio značajno veći u skupini preminulih (7.1% prema 3.3%). Prema spolu nije bilo statistički značajne razlike između preminulih i preživjelih mehanički ventiliranih bolesnika; u objema skupinama veći udio predstavljali su bolesnici muškog spola (54.3% i 58.8%). Prema prethodnom funkcionalnom stanju u skupini bolesnika sa smrtnim ishodom prevladavale su osobe s kroničnim bolestima koje blago do srednje teško ograničavaju svakodnevne aktivnosti, dok je u skupini preživjelih bolesnika bilo značajno više prethodno zdravih osoba. Prema osnovnoj dijagnozi u skupini preminulih mehanički ventiliranih bolesnika dominirali su bolesnici s teškim infekcijama koje ne zahvaćaju živčani sustav. Skupina preminulih imala je značajno viši APACHE II zbroj bodova korigiran za bodove koje donosi dob (preživjeli mehanički ventilirani imali su viši APACHE II nego preživjeli koji nisu mehanički ventilirani). Preminuli bolesnici imali su značajno niži GCS. Među bolesnicima sa smrtnim ishodom bilo je statistički značajno manje bolesnika s nozokomijalnom sepsom. Skupina mehanički ventiliranih preživjelih bolesnika i bolesnika sa smrtnim

ishodom nije se statistički značajno razlikovala prema udjelu bolesnika s akviriranom nozokomijalnom pneumonijom.



**Tablica 11. Čimbenici povezani sa smrtnim ishodom liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god.**

<b>Rizični čimbenici</b>	<b>Preživjeli (n=575)</b>	<b>Umrli (n=617)</b>	<b>p<sup>††</sup></b>
<b>Dob (godine) – medijan (25.-75. percentila)</b>	62.0 (47.0-72.0)	65.0 (52.0-75.0)	<.001
<b>Dobna skupina</b>			<.001
18-59 godina	263 ( 45.7%)	239 ( 38.7%)	
60-74 godina	198 ( 34.4%)	215 ( 34.8%)	
75 do 84 godina	95 ( 16.5%)	119 ( 19.3%)	
≥85 godina	19 ( 3.3%)	44 ( 7.1%)	
<b>Spol</b>			0.118
Žene	237 ( 41.2%)	282 ( 45.7%)	
Muškarci	338 ( 58.8%)	335 ( 54.3%)	
<b>Prethodno funkcionalno stanje</b>			<.001
Zdrav	218 ( 37.9%)	160 ( 25.9%)	
Kronična bolest s blagim ograničenjem aktivnosti	219 ( 38.1%)	261 ( 42.3%)	
Kronična bolest sa srednje teškim ograničenjem aktivnosti	106 ( 18.4%)	146 ( 23.7%)	
Kronična bolest s teškim ograničenjem aktivnosti	32 ( 5.6%)	50 ( 8.1%)	
<b>Osnovna dijagnoza</b>			<.001
Infekcija živčanog sustava	324 ( 56.3%)	227 ( 36.8%)	
Ostale teške infekcije	251 ( 43.7%)	390 ( 63.2%)	
<b>Korigirani APACHE II – medijan (25.-75. percentila)</b>	15.0 (10.0-20.0)	20.0 (14.0-26.0)	<.001
<b>GCS – medijan (25.-75. percentila)</b>	12.0 (7.0-15.0)	10.0 (6.0-14.0)	<.001
<b>Bolnička sepsa</b>	170 ( 29.6%)	124 ( 20.1%)	<.001
<b>Bolnička pneumonija</b>	72 ( 12.5%)	69 ( 11.2%)	0.475

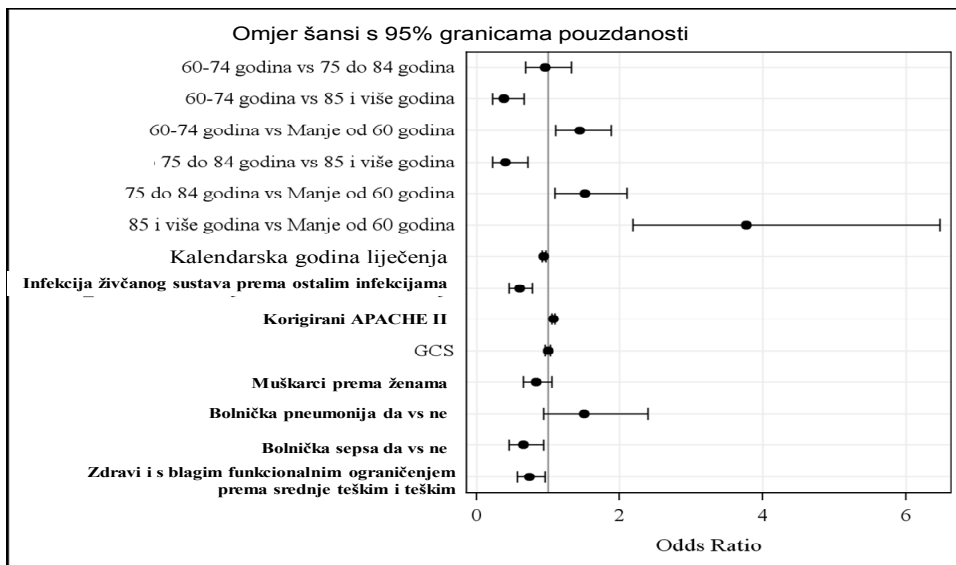
<sup>††</sup> p-vrijednost: Kruskal-Wallis test za kontinuirane varijable, Hi-kvadrat test za kategorijske varijable

Ako promatramo sve bolesnike uključene u studiju, bolesnici sa smrtnim ishodom statistički su se značajno razlikovali od preživjelih bolesnika prema svim ispitivanim parametrima. Stoga, utjecaj dobi na preživljenje ne može se procijeniti bez poravnanja za ostale parametre. Zato je provedena multivarijatna logistička regresijska analiza. U model su uključene sve varijable mjerene kod primitka bolesnika u JIM te akviriranje nozokomijalne sepse i pneumonije. Iako je logično očekivati interakciju GCS s korigiranim APACHE II zbroj bodova i interakciju GCS s prisutnošću infekcije živčanog sustava, interakcija nije potvrđena te su sve varijable ostale u modelu. Model je pokazao visoku eksplanatornu vrijednost ( $c=0.857$ ), što znači da se 85.7% ishoda može objasniti modelom. Zadovoljavajuća prikladnost modela potvrđena je Hosmer-Lemeshovim testom ( $p=0.443$ ). Provedena multivarijatna analiza pokazala je značajan utjecaj dobi na preživljenje liječenja u JIM. Rezultati multivarijatne analize za sve uključene bolesnike prikazani su u **Tablici 12.** i na **Slici 9.**

**Tablica 12. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za sve bolesnike uključene u istraživanje**

<b>Varijabla</b>	<b>Omjer šansi</b>	<b>95% interval pouzdanosti</b>	
Kalendarska godina u kojoj su bolesnici liječeni	0.941	0.915	0.968
Dobna skupina 60-74 god. prema dobnoj skupini 18-59 god.	1.444	1.108	1.882
Dobna skupina 75-84 god. prema dobnoj skupini 18-59 god.	1.514	1.092	2.098
Dobna skupina ≥85 god. prema dobnoj skupini 18-59 god.	3.764	2.188	6.473
Infekcija živčanog sustava prema ostalim teškim infekcijama	0.598	0.460	0.777
Korigirani APACHE II zbroj bodova	1.076	1.055	1.098
GCS	0.998	0.961	1.036
Muškarci prema ženama	0.831	0.657	1.051
Akviriranje nozokomijalne pneumonije prema neakviriranju	1.502	0.941	2.396
Akviriranje nozokomijalne sepse prema neakviriranju	0.652	0.456	0.933
Mehanički ventilirani bolesnici prema neventiliranim	14.273	10.163	20.046
Zdravi i bolesnici s blagim ograničenjem aktivnosti prema bolesnicima sa srednje teškim i teškim ograničenjem aktivnosti	0.740	0.569	0.963

**Slika 9. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za sve bolesnike uključene u istraživanje – grafički prikaz**

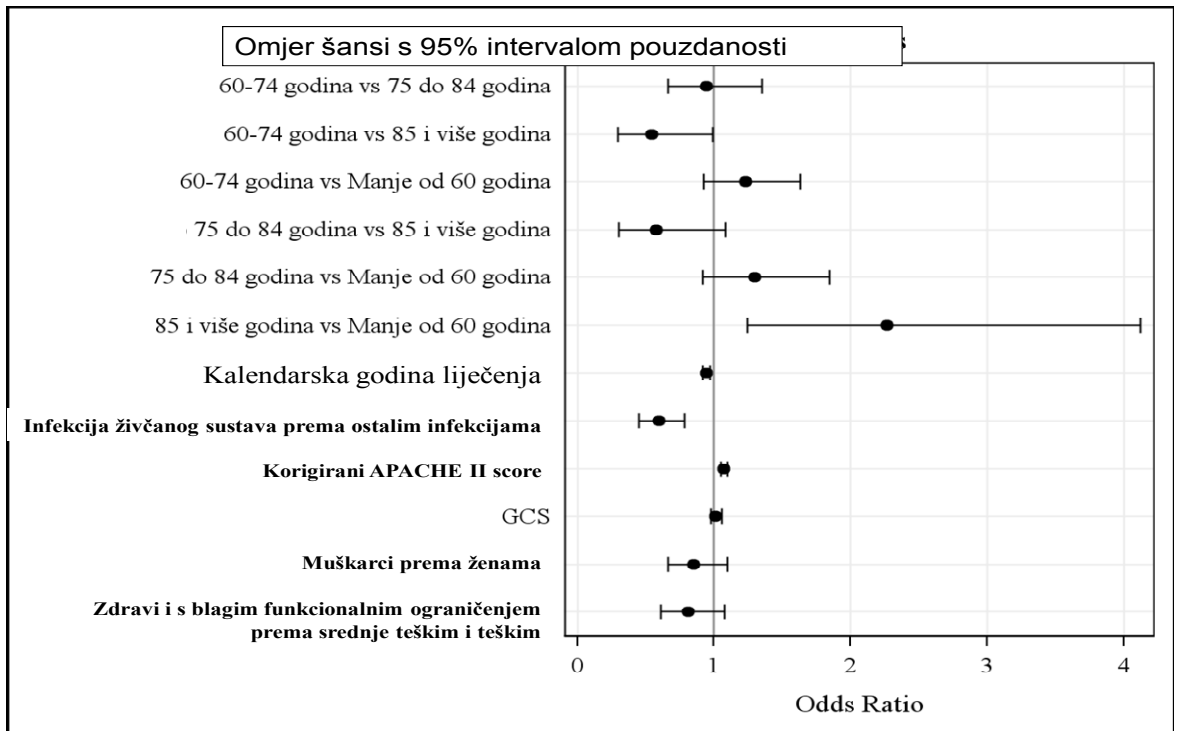


Kako je očito da na smrtni ishod najveći utjecaj ima respiratorna insuficijencija koja dovodi do mehaničke ventilacije, multivarijatna analiza je ponovljena samo za skupinu mehanički ventiliranih bolesnika. Povećan rizik za smrtni ishod liječenja u JIM za mehanički ventilirane bolesnike pokazan je samo za skupinu bolesnika u dobi  $\geq 85$  god. Rezultati analize su prikazani u **Tablici 13.** i na **Slici 10.**

**Tablica 13. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za mehanički ventilirane bolesnike**

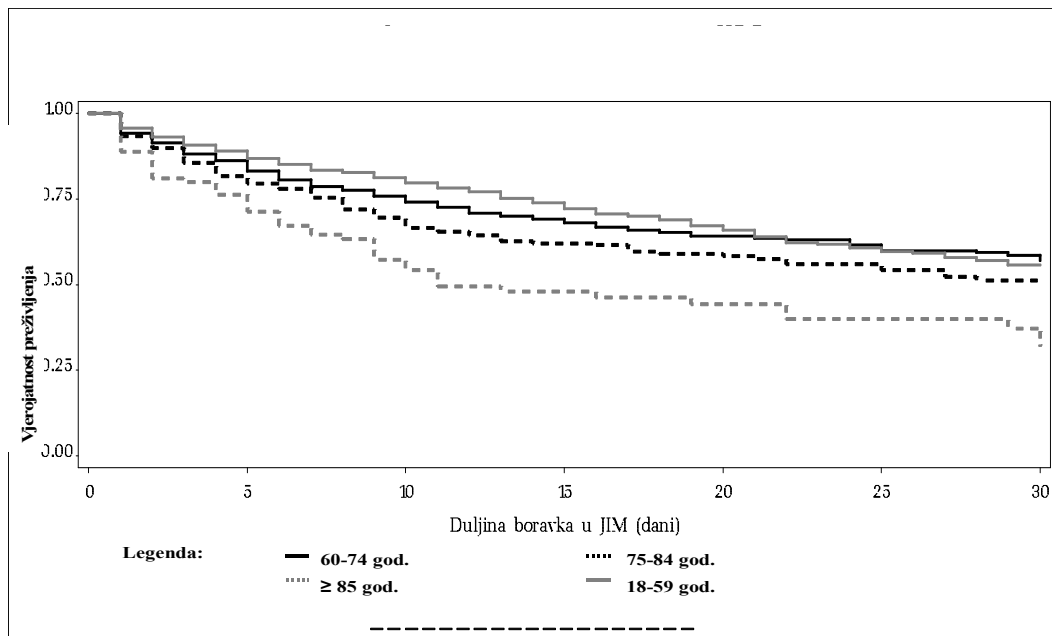
Varijabla	Omjer šansi	95% interval pouzdanosti	
Kalendarska godina u kojoj su bolesnici liječeni	0.943	0.914	0.972
Dobna skupina 60-74 god. prema dobnoj skupini 18-59 god.	1.228	0.926	1.629
Dobna skupina 75-84 god. prema dobnoj skupini 18-59 god.	1.299	0.914	1.844
Dobna skupina $\geq 85$ god. prema dobnoj skupini 18-59 god.	2.263	1.243	4.120
SŽS infekcija prema ostalim teškim infekcijama	0.596	0.453	0.785
Korigirani APACHE II zbroj bodova	1.073	1.050	1.096
GCS	1.014	0.975	1.054
Muškarci prema ženama	0.854	0.664	1.099
Akviriranje nozokomijalne sepse prema neakviriranju	0.725	0.543	0.970
Zdravi i bolesnici s blagim ograničenjem aktivnosti prema srednje teškim i teškim	0.809	0.608	1.075

**Slika 10. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za mehanički ventilirane bolesnike – grafički prikaz**



Nakon što je multivarijatna analiza pokazala značajan utjecaj dobi na smrtni ishod liječenja teških infekcija u JIM, detaljan uvid u kratkoročno preživljenje liječenja dobiven je analizom 30-dnevnog preživljenja. Kako bi se ispitala povezanost između dobne skupine i mortaliteta, konstruirane su Kaplan-Meierove krivulje koje pokazuju vjerojatnosti preživljenja pojedinih dobni skupina tijekom 30 dana od primitka u JIM (**Slika 11**).

**Slika 11. Vjerojatnost 30-dnevnog preživljenja za sve uključene bolesnike prema dobnim skupinama**



Vidljivo je da starije dobne skupine s vremenom imaju manju vjerojatnost preživljenja, što je najizraženije za najstariju dobnu skupinu:

- dobna skupina 18-59 god. – 57.2 % - medijan smrtnog ishoda 36 dana (95% interval pouzdanosti 31-51 dan)
- dobna skupina 60-74 god. – 59.5 % - medijan smrtnog ishoda 39 dana (95% interval pouzdanosti 32-50 dana)

- dobna skupina 75-84 god. – 51.3% - medijan smrtnog ishoda 32 dana (95% interval pouzdanosti 22-38 dana)
- dobna skupina  $\geq 85$  god. – 37.3% - medijan smrtnog ishoda 11 dana (95% interval pouzdanosti 9-29 dana)

Razlike u smrtnosti među ispitivanim skupinama ispitane su *log rank* testom koji je pokazao značajnu razliku. Potom je provedena multivarijatna Coxova regresijska analiza koja je potvrdila utjecaj dobi na smrtnost. Rizik za smrtni ishod raste s porastom dobi, s većim korigiranim APACHE II zbrojem bodova, veći je kod teških infekcija koje ne zahvaćaju SŽS, veći je kod bolesnika koji su mehanički ventilirani, a manji je kod bolesnika koji su akvirirali nozokomijalnu sepsu. Rezultati Coxove regresijske analize utjecaja dobi na 30-dnevno preživljenje za sve uključene bolesnike prikazani su u **Tablici 14**.

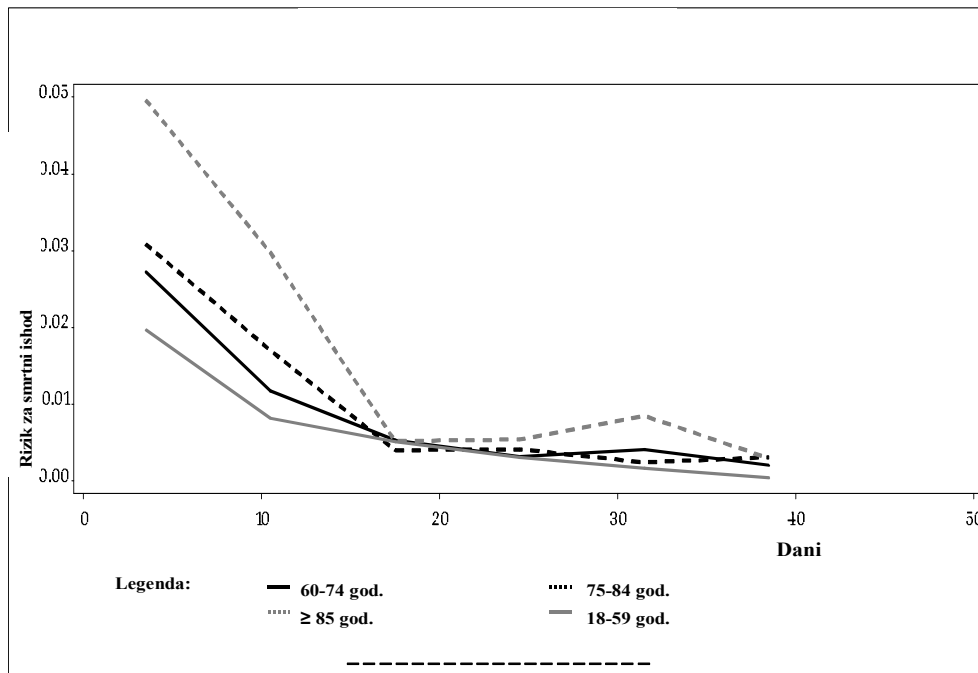


**Tablica 14. Rezultati multivarijatne Cox-regresijske analize utjecaja dobi na 30-dnevno preživljenje za sve uključene bolesnike**

<b>Varijabla</b>	<b>p</b>	<b>Omjer hazarda</b>	<b>95% Interval pouzdanosti</b>	
<b>Korigirani APACHE II zbroj bodova</b>	<0.0001	1.051	1.040	1.063
<b>Akvirirana nozokomijalna sepsa</b>	<0.0001	0.422	0.328	0.543
<b>Akvirirana nozokomijalna pneumonija</b>	0.9231	0.985	0.721	1.346
<b>Dobna skupina</b>	0.0155	1.110	1.020	1.208
<b>Teška infekcija bez zahvaćanja SŽS</b>	<0.0001	1.561	1.305	1.866
<b>GCS</b>	0.8596	0.998	0.975	1.021
<b>Mehanička ventilacija</b>	<0.0001	4.330	3.195	5.867
<b>Zdravi i bolesnici s lakšim kroničnim bolestima</b>	0.8369	1.018	0.859	1.206

Obzirom na medijane vremena smrtnog ishoda za pojedine dobne skupine, razlike u riziku za smrtni ishod prikazane su kroz prvih 5 tjedana (35 dana) od primitka u JIM (Slika 12.).

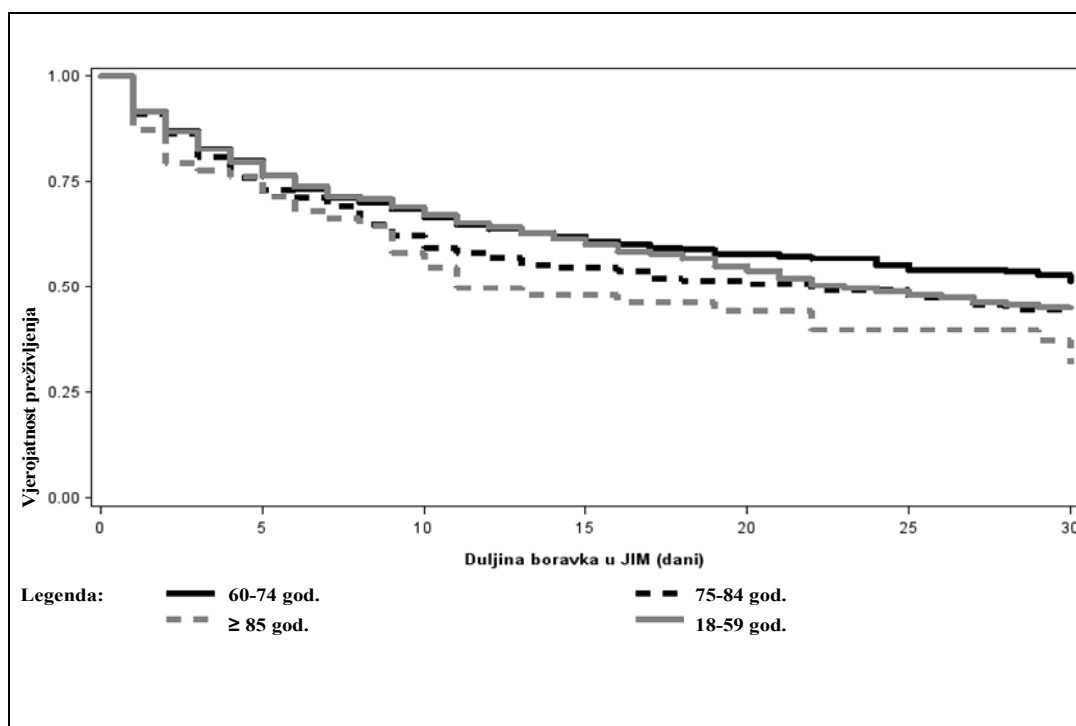
**Slika 12. Grafički prikaz rizika za smrtni ishod prema dobnim skupinama za sve uključene bolesnike tijekom 35 dana od primika u JIM**



Grafički prikaz na **Slici 12.** pokazuje da su razlike u riziku za smrtni ishod najizraženije tijekom prva dva tjedna liječenja u JIM, a potom je rizik za smrtni ishod značajno niži i gotovo podjednak u svim dobnim skupinama. U petom tjednu liječenja dolazi do malog porasta rizika za smrtni ishod u najstarijoj dobnj skupini.

Analiza 30-dnevnog preživljenja po istim principima provedena je za najugroženiju skupinu bolesnika u istraživanju, a to su mehanički ventilirani bolesnici. Vjerojatnosti 30-dnevnog preživljenja pojedinih dobnih skupina u formi Kaplan-Meierovih krivulja za mehanički ventilirane bolesnike prikazane su na **Slici 13.**

**Slika 13. Vjerojatnost 30-dnevnog preživljenja za mehanički ventilirane bolesnike prema dobnim skupinama**



Iz **Slike 13.** Je vidljivo da je razlika u 30-dnevnom preživljenju među pojedinim dobnim skupinama za mehanički ventilirane bolesnike znatno manje izražena nego kada se promatraju svi bolesnici:

- dobna skupina 18-59 god. – 45.8 % - medijan smrtnog ishoda 23 dana (95% interval pouzdanosti 19-31 dan)
- dobna skupina 60-74 god. – 53.7 % - medijan smrtnog ishoda 32 dana (95% interval pouzdanosti 24-41 dana)
- dobna skupina 75-84 god. – 44.8.3% - medijan smrtnog ishoda 22 dana (95% interval pouzdanosti 12-35 dana)
- dobna skupina ≥85 god. – 37.3% - medijan smrtnog ishoda 11 dana (95% interval pouzdanosti 9-29 dana).

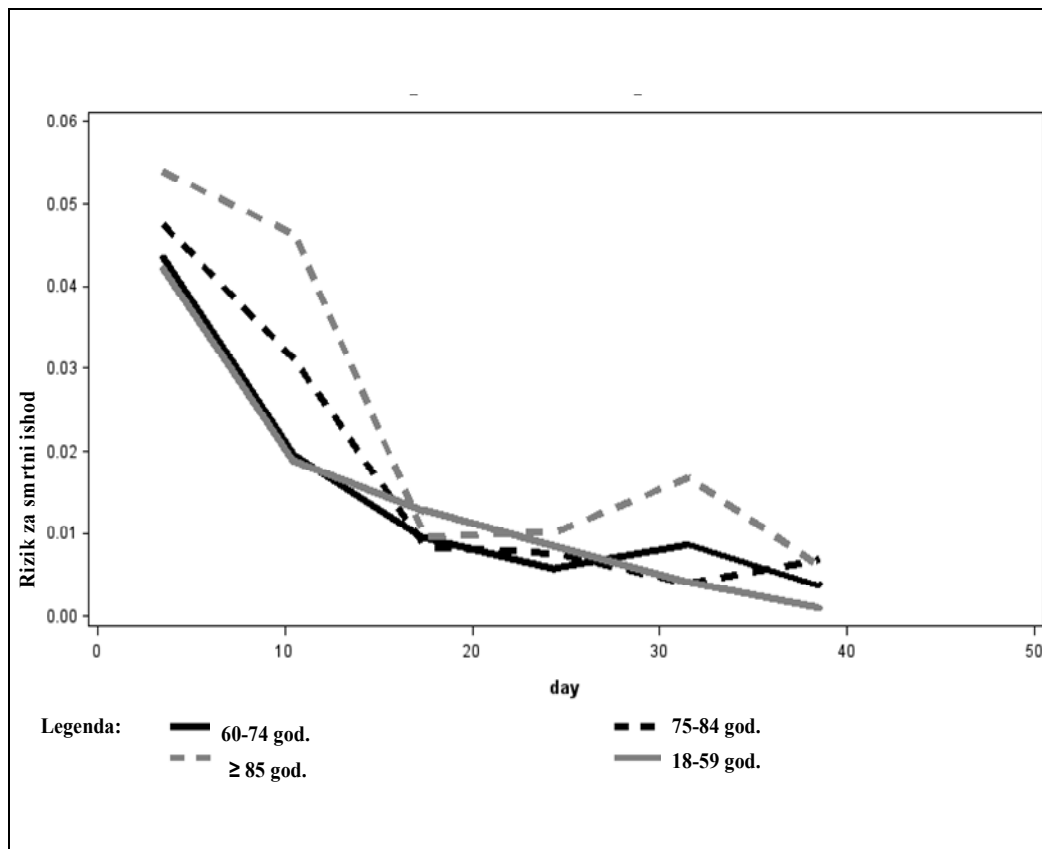
Prema *log rank* testu razlika između ispitivanih dobnih skupina u vjerojatnosti smrtnog ishoda je granična,  $p=0.056$ . Multivarijatna Coxova regresijska analiza nije pokazala utjecaj porasta dobi na 30-dnevnu smrtnost za mehanički ventilirane bolesnike (**Tablica 15.**).

**Tablica 15. Rezultati multivarijatne Cox-regresijske analize utjecaja dobi na 30-dnevno preživljenje za mehanički ventilirane bolesnike**

Varijabla	p	Omjer hazarda	95% interval pouzdanosti	
Korigirani APACHE II zbroj bodova	<0.0001	1.050	1.038	1.062
Nozokomijalna sepsa	<0.0001	0.408	0.316	0.528
Nozokomijalna pneumonija	0.8966	1.021	0.744	1.401
Dobna skupina	0.4323	1.036	0.948	1.132
Teška infekcija koja ne zahvaća SŽS	<0.0001	1.562	1.298	1.879
GCS	0.6894	1.005	0.981	1.029
Zdravi i bolesnici s lakšim kroničnim bolestima	0.6941	0.965	0.807	1.153

Rizik za smrtni ishod liječenja u JIM tijekom petotjednog razdoblja prema dobnim skupinama prikazan je na **Slici 14**.

Slika 14. Grafički prikaz rizika za smrtni ishod prema dobnim skupinama za mehanički ventilirane bolesnike tijekom 35 dana od primika u JIM



Iz **Slike 14.** vidljivo je da je rizik za smrtni ishod ponovno najveći tijekom prva dva tjedna liječenja u JIM, a potom dolazi do značajnog pada i smanjenja razlika među dobnim skupinama, uz porast rizika za najstariju dobnu skupinu u četvrtom tjednu liječenja. Razlika između pojedinih dobnih skupina je marginalna,  $p=0.060$ .

## 5. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da bolesnici starije životne dobi predstavljaju značajan udio bolesnika s teškim infekcijama koji se liječe u JIM (53.1%), da se njihov broj s vremenom značajno povećava te da je starija dob neovisan rizični čimbenik koji na nekoliko načina utječe na korištenje resursa intenzivne medicine i pogoršava kratkoročni ishod liječenja.

Prvo, porast dobi je neovisni rizični čimbenik koji povećava potrebu za mehaničkom ventilacijom, jer prijelaz u stariju dobnu skupinu povećava potrebu za mehaničkom ventilacijom za 30%. Drugo, porast dobi je neovisni rizični čimbenik koji produljuje trajanje mehaničke ventilacije, jer pomak u stariju dobnu skupinu produljuje trajanje mehaničke ventilacije za 2.4 dana. Treće, porast dobi produljuje trajanje liječenja u intenzivnoj jedinici, što je osobito vidljivo u starijih, mehanički ventiliranih bolesnika koji su preživjeli liječenje. Njihov je medijan boravka u intenzivnoj jedinici za četiri do devet dana dulji nego u skupini mladih bolesnika. Ako promatramo sve preživjele bolesnike, pomak prema starijoj dobnoj skupini produljuje liječenje u JIM za 1.4 dana, dok ako promatramo samo mehanički ventilirane bolesnike, onda pomak u višu dobnu skupinu produljuje liječenje u JIM za 2.9 dana. Četvrto, poznija kronološka dob povećava rizik za nastanak nozokomijalne sepse, dok nema utjecaja na nastanak nozokomijalne pneumonije. Peto, porast kronološke dobi je neovisni rizični čimbenik koji povećava rizik za smrtni ishod liječenja u JIM ako promatramo sve uključene bolesnike, ali ako promatramo samo mehanički ventilirane, onda je jedino dob  $\geq 85$  godina statistički

značajan rizični čimbenik za smrtni ishod. Šesto, dob je neovisni rizični čimbenik koji povećava vjerojatnost za smrtni ishod nakon 30 dana od početka liječenja u JIM, ako promatramo sve uključene bolesnike (pomakom u stariju dobnu skupinu rizik se povećava za 11%). Međutim, ako promatramo samo mehanički ventilirane bolesnike, onda starija dob nema značajnog utjecaja na 30-dnevno preživljenje. Sedmo, bolesnici u starijim dobnim skupinama, ako promatramo sve uključene bolesnike, imaju statistički značajno veći rizik za smrtni ishod u prvim tjednima liječenja u JIM nego mlađi bolesnici. Međutim, ako promatramo samo mehanički ventilirane, bolesnici u starijim dobnim skupinama i dalje imaju veći rizik za smrtni ishod tijekom prvih tjedana liječenja, ali taj rizik nije statistički značajan. Ukupna smrtnost ispitivane kohorte je 30%, mehanički ventiliranih je 50%, a mehanički ventiliranih bolesnika u dobi  $\geq 85$  godina je 70%.

Uzevši u obzir gore navedene činjenice, može se reći da je hipoteza ovog rada potvrđena u pogledu utjecaja povećanja broja bolesnika starije dobi na povećanje korištenja resursa intenzivne medicine te samo djelomično potvrđena u pogledu utjecaja na dobi na smrtnost u JIM, tj. ako se uzmu u obzir svi liječeni, onda je potvrđena, a ako se uzmu najteže bolesni (mehanički ventilirani), onda je odbačena.

Prije analize rezultata ovog istraživanja i usporedbe s do sada poznatim istraživanjima, potrebno je naglasiti da su dosadašnja istraživanja raznolika glede: dobne podjele bolesnika (neka kao granicu za stariju dob uzimaju dob  $\geq 65$  godina, neka  $\geq 60$  godina, a neka  $\geq 75$  godina), načina procjene težine bolesti kod primitka u JIM (neka su koristila APACHE II zbroj bodova, neka SAPS II, a neka ODIN sustav) te



razloga za liječenje bolesnika u JIM (radi se o internističkim, koronarnim, neurološkim, kirurškim ili o multidisciplinarnim JIM), što svakako otežava komparaciju.

Ako promatramo utjecaj dobi na korištenje resursa intenzivne medicine, rezultati ovog istraživanja uglavnom su sukladni s rezultatima većine do sada objavljenih radova. Wunsch (2010. god.) navodi da u Sjedinjenim Američkim Državama bolesnici stariji od 65 godina čine više od polovice svih bolesnika liječenih u JIM <sup>8</sup>; Colombier i Weber (2010. god.), u ekonomskoj analizi troškova za zdravstvenu skrb u Švicarskoj, navode da je starenje populacije najznačajniji čimbenik koji povećava troškove zdravstvenog sustava <sup>24</sup>; Behrendt (2000. god.) je pokazao da se incidencija akutne respiratorne insuficijencije i mehaničke ventilacije u dobi između 55 i 85 godina udeseterostručuje <sup>25</sup>; Ely (1999. god.) je pokazao da se stariji bolesnici u internističkim JIM mogu oporaviti od respiratorne insuficijencije jednako brzo kao i mlađi <sup>34</sup>, ali je također (2002. god.) pokazao da stariji bolesnici trebaju 3 dana duže do otpusta iz JIM nakon uspostave spontanog disanja te da je dob >70 godina značajan prediktor mortaliteta u bolnici <sup>35</sup>; Angus (2003. god.) je pokazao da bolesnici stariji od 65 godina koriste 60% svih dana u intenzivnim jedinicama i da je broj intenzivnih dana za bolesnike starije od 75 godina sedam puta veći, nego za one mlađe od 65 godina <sup>7</sup>; Boumendil (2004. god.) je u monocentričnom istraživanju pokazala da se kod bolesnika u dobi ≥80 godina u internističkim JIM statistički značajno češće primjenjuje mehanička ventilacija, ali bez razlike u njenom trajanju <sup>16</sup>.

Međutim, postoje i istraživanja koja pokazuju da starija dob ne donosi veće korištenje resursa intenzivnih jedinica. Somme (2003. god.) je pokazao da su se trajanje liječenja u JIM, broj terapijskih aktivnosti, primjena mehaničke ventilacije te učestalost nozokomijalnih infekcija smanjivali s dobi, što se nije moglo objasniti bržim nastupom smrtnog ishoda u najstarijih bolesnika, već ograničavanjem primjene mjera intenzivne medicine u starijih bolesnika <sup>17</sup>. Ova pojava je i ranije opisana u nekim radovima <sup>26-27</sup>. Esteban (2004. god.) je u velikom multicentričnom, međunarodnom istraživanju s uključenih 361 JIM i 5183 mehanički ventiliranih kirurških i internističkih bolesnika pokazao da dob >70 godina nije povezana s dužom mehaničkom ventilacijom, produženim odvajanjem od mehaničke ventilacije ili trajanjem liječenja u JIM i u bolnici <sup>28</sup>.

Ipak, rezultati našeg istraživanja nedvojbeno pokazuju da je starija životna dob povezana s češćom i duljom primjenom mehaničke ventilacije te s duljom hospitalizacijom u JIM, što moramo promatrati kroz specifičnost ispitivane populacije glede primarne bolesti. Naime, radi se o bolesnicima s teškim infekcijama čije se potrebe za mehaničkom ventilacijom zasigurno razlikuju od potreba bolesnika liječnih u internističkim ili kirurškim intenzivnim jedinicama.

Glede utjecaja dobi na učestalost akviriranja nozokomijalnih infekcija, rezultati ovog istraživanja pokazuju da je starija dob povezana s porastom broja nozokomijalnih sepsi svih ishodišta te da ne utječe na učestalost pojave pneumonija povezanih s liječenjem. Rezultati do sada objavljenih istraživanja nisu jednoznačni, ali ipak većina pokazuje pozitivan odnos između starije životne dobi i rizika za pojavu nozokomijalnih infekcija <sup>29-31</sup>. Ipak, neki noviji radovi pokazuju da je

vjerojatnost nastanka bolničkih infekcija u bolesnika starije životne dobi manja nego u mlađih zbog atenuiranog upalnog odgovora koji može imati za posljedicu rjeđe uzimanje hemokultura i ostalih dijagnostičkih uzoraka te subdijagnosticiranje bolničkih infekcija<sup>32-33</sup>.

Što se tiče utjecaja dobi na preživljenje liječenja u JIM, postoji više do danas objavljenih istraživanja koja pokazuju da starija dob nije neovisni rizični čimbenik za smrtni ishod liječenja, već da značajniji utjecaj imaju neki drugi čimbenici. Boumendil (2004. god.) je u već ranije citiranom istraživanju pokazala da za bolesnike u dobi  $\geq 80$  godina u internističkoj JIM nema statistički značajne razlike u preživljenju liječenja u JIM u odnosu na mlađe. Pokazala je da su neovisni rizični čimbenici za smrtni ishod u JIM postojanje fatalne bolesti u podlozi, bilo koja promjena svijesti, primjena mehaničke ventilacije, teško funkcionalno ograničenje prema Knausu, šok, SAPS II. Pokazala je da na dugotrajno preživljenje (dvije godine nakon otpusta iz JIM) ne utječe dob, ali utječu komorbiditet i teško funkcionalno ograničenje prije liječenja u JIM. U procjeni težine stanja kod primitka koristila je nemodificirani SAPS II<sup>16</sup>. Somme (2003. god.) je u opservacijskom istraživanju smrtnosti u 410 bolesnika u internističkoj JIM u dobi  $\geq 75$  god., kroz 7-godišnji period, pokazao da dob nije neovisni rizični čimbenik koji utječe na smrtnost u JIM, već da je APACHE II zbroj bodova (koji nije modificiran za bodove koje donosi dob) jedini prediktor smrtnosti u JIM. Dob i ograničen funkcionalni status pokazali su se neovisnim rizičnim čimbenicima za dugoročni (tromjesečni) ishod<sup>17</sup>. Nierman (2001. god.) je pokazao da dob nije neovisan čimbenik koji utječe na mortalitet u JIM, već da on ovisi i o vrsti JIM (tj. prirodi bolesti), spolu, stanju kod primitka, primjeni mehaničke ventilacije, multiorganskom zatajenju za vrijeme liječenja te nastanku

sepse za vrijeme liječenja u JIM. Pokazao je i da trajanje liječenja u JIM ovisi o broju organa koji su zatajili tijekom multiorganskog zatajenja. Rockwood (1993. god.) je pokazao da dob doprinosi <5% apsolutnom riziku za smrt u JIM u svakoj dijagnostičkoj kategoriji <sup>34</sup>. Chelluri (1992. god.) je pokazao da je APACHE II zbroj bodova najznačajniji prediktor mortaliteta u JIM za pacijente u dobi  $\geq 85$  god. <sup>35</sup>. Prethodno navedenim istraživanjima (koja su sva koristila metode multivarijatne analize), najviše se zamjera što su u procjeni utjecaja pojedinih prediktornih varijabli na smrtnost koristili dob i tzv. zbrojeve za procjenu težine bolesti (npr. APACHE II i SAPS II), bez korekcije za bodove koje u bodovnom sustavu donosi dob. Na taj način su dob dva puta uračunavali u statističke modele, tj. modeli su bili „prekorigirani“ za dob te je na taj način utjecaj same dobi prividno smanjen.

Međutim, postoje i istraživanja koja su pokazala da je pozna životna dob povezana s nepovoljnim ishodom liječenja u JIM. Esteban (2004. god.) je u multicentričnom, međunarodnom istraživanju s uključenih 361 JIM i 5.183 mehanički ventiliranih bolesnika, pokazao je da dob >70 godina „kritična točka“ u kojoj se znatno povećava rizik za smrtni ishod. Najveći rizik za smrtni ishod imali su bolesnici s težim oblicima osnovne bolesti (akutna renalna insuficijencija i šok). Za prikaz težine osnovnog stanja bolesnika korišten je prema dobi korigirani SAPS II zbroj bodova <sup>28</sup>. De Jonge (2003. god.) je pokazala da mortalitet u bolnici za bolesnike u dobi  $\geq 85$  god. je četverostruko veći, nego za bolesnike mlađe od 85 god. <sup>10</sup>. Hamel i suradnici (1999. god.) su proveli studiju SUPPORT (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment), koja je pokazala da se rizik za smrtni ishod povećava za 1% za svaku godinu u bolesnika dobi 18 do 69 god. te za 2% u bolesnika u dobi  $\geq 70$  god. <sup>27</sup>. Dewar i sur. (1999. god.) su proveli

retrospektivnu analizu baze podataka u koju je uključeno 37.573 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Glavni nalaz bio je obrnuto proporcionalan odnos između dobi i preživljenja. Starije osobe, koje su preživjele liječenje u JIM, uglavnom su otpuštene u stacionare <sup>36</sup>. Cohen i Lambrinos (1995. god.) su retrospektivno analizirali bazu podataka s uključenih 14.848 bolesnika u JIM na mehaničkoj ventilaciji te su pokazali da je mortalitet bolesnika na mehaničkoj ventilaciji u dobi  $\geq 85$  godina iznosio 70%, dok je za bolesnike  $\leq 29$  godina iznosio 32% <sup>11</sup>.

Ako analiziramo istraživanja u kojima su promatrani bolesnici u JIM s infekcijama kao osnovnom dijagnozom, pokazuje se da je dob ipak značajan rizični čimbenik. Sligl i suradnici (2010. god.) u multicentričnom istraživanju (351 bolesnik s teškom pneumonijom, 83% mehanički ventilirani) su pokazali da je starija dob neovisan i snažan prediktor 30-dnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta. Ostalim značajnim prediktorima mortaliteta pokazali su se težina osnovne bolesti i postojanje volje za životom <sup>37</sup>. Vosylius (2005. god.) je pokazao da je mortalitet u starijih bolesnika veći nego u mladima te da su najvažniji rizični čimbenici osnovna bolest, smanjena razina svijesti kod primitka te infekcija kao osnovna dijagnoza <sup>13</sup>. Meinders (1996. god.) je pokazao da su stariji bolesnici, koji su mehanički ventilirani zbog pneumonije, imali smrtnost 62%, dok su ventilirani zbog traume, imali smrtnost 40% <sup>12</sup>. Istraživanje koje je proveo Cohen (1995. god.), pokazalo je da su bolesnici dobi 80 do 84 godine, kojima je primarna dijagnoza bila infekcija, imali mortalitet 85%, dok je mortalitet u ostalim bolesnika bio 58% <sup>11</sup>.

Stariji bolesnici imaju veći rizik za smrtni ishod tijekom prvih dva tjedna od primitka, nego mlađi. Razlog tome je vjerojatno činjenica da starije osobe ipak imaju

manju funkcionalnu rezervu organizma te su time manje izdržljivi, osjetljiviji na invazivne terapijske i dijagnostičke mjere, a vjerojatno im se i dio navedenih mjera nesvjesno uskraćuje.

Ostali relevantni nalazi ovog istraživanja pokazuju da osim starije dobi, kao neovisni rizični čimbenici, na učestalost primjene mehaničke ventilacije utječu prisutnost infekcije živčanog sustava (povećava šansu za 116%) i porast vrijednosti APACHE II zbroja bodova korigiranog za bodove koje donosi dob (povećava šansu za 17%), tj. težina osnovne bolesti zbog koje je bolesnik hospitaliziran u JIM. Na dulje trajanje mehaničke ventilacije utječe (osim dobi) postojanje infekcije živčanog sustava, dok porast APACHE II zbroja bodova skraćuje trajanje mehaničke ventilacije, što je vjerojatno rezultat biasa. Trajanje liječenja u JIM produljuju prisutnost infekcije koja zahvaća živčani sustav, primjena mehaničke ventilacije te korigirani APACHE II zbroj bodova (APACHE II samo u bolesnika koji su mehanički ventilirani). Premorbidni funkcionalni status prema Knausovoj podjeli nije se pokazao neovisnim rizičnim čimbenikom koji utječe na učestalost primjene mehaničke ventilacije, trajanje mehaničke ventilacije niti na trajanje liječenja u JIM.

Analiza rizičnih čimbenika za smrtni ishod liječenja u JIM pokazala je da su neovisni, statistički značajni čimbenici, koji povećavaju rizik za smrtni ishod, porast korigiranog APACHE II zbroja bodova (pokazatelj teže akutne bolesti) te prisutnost infekcije koja ne zahvaća živčani sustav. Rizik za smrtni ishod se statistički značajno smanjuje sa svakom sljedećom godinom u promatranom vremenskom periodu od 1994. do 2008. godine. Iznenadujuće, akviriranje nozokomijalne sepse smanjuje rizik za smrtni ishod liječenja. Postavlja se pitanje - je li ovo bias, pa su promatrani

oni bolesnici koji su preživjeli akutnu infekciju zbog koje su primljeni u JIM ili je problem u tome da jedan dio nozokomijalnih sepsi nedijagnosticiran i neliječen.

Osim dobi, ostali neovisni rizični čimbenici za smrtni ishod nakon 30 dana liječenja u svih uključenih bolesnika su viši korigirani APACHE II zbroj bodova, teška infekcija koja ne zahvaća živčani sustav te primjena mehaničke ventilacije, dok je akvirirana nozokomijalna sepsa čimbenik koji smanjuje rizik za 30-dnevni smrtni ishod. Ako promatramo samo mehanički ventilirane, neovisni rizični čimbenici za 30-dnevni smrtni ishod su viši korigirani APACHE II i prisutnost teške infekcije koja ne zahvaća živčani sustav, dok nozokomijalna sepsa ponovno smanjuje rizik za smrtni ishod.

Poremećen funkcionalni status prema Knausovoj podjeli utječe na ukupnu smrtnost u JIM, kao neovisni rizični čimbenik ako promatramo sve uključene bolesnike, ali ne i ako promatramo samo mehanički ventilirane bolesnike. Poremećeni funkcionalni status nije neovisni rizični čimbenik koji utječe na 30-dnevnu smrtnost.

Ako međusobno usporedimo pojedine dobne skupine, zamjetno je da u dobnoj skupini mladih dominiraju osobe muškog spola, prethodno dobrog zdravstvenog stanja, koje su oboljele od infekcija središnjeg živčanog sustava i koje su prethodno hospitalizirane (često premještene iz drugih ustanova jer je Zavod dio ustanove tercijarne zdravstvene skrbi u koju stižu bolesnici iz cijele Republike Hrvatske). Za razliku od njih, bolesnici iz skupine mlađih starijih osoba imaju gotovo izjednačenu spolnu raspodjelu, uz najveći udio bolesnika s kroničnim bolestima koje dovode do blagog ograničenja aktivnosti, dominaciju infekcija koje ne zahvaćaju

živčani sustav te značajnu zastupljenost bolesnika koji su prethodno hospitalizirani uz značajno viši APACHE II zbroj bodova. Skupina starijih osoba karakterizirana je većom zastupljenošću osoba ženskog spola, uz ponovnu dominaciju bolesnika s kroničnom bolešću koja blago ograničava svakodnevne aktivnosti, značajno veću zastupljenost bolesnika s infekcijama koje ne zahvaćaju živčani sustav i koji su nešto rjeđe hospitalizirani te porast APACHE II zbroja bodova u usporedbi s mlađom skupinom. Najstarija dobna skupina ima izjednačenu spolnu raspodjelu uz najveću zastupljenost bolesnika s kroničnim bolestima koje blago ograničavaju aktivnosti te najmanju zastupljenost bolesnika s kroničnim bolestima koje teško ograničavaju aktivnosti. Najstariji bolesnici često nisu prethodno hospitalizirani. Dakle, populacija najstarijih bolesnika je karakterizirana prethodno dobrim funkcionalnim statusom i rijetkom prethodnom hospitalizacijom. Ova pojava može imati dva uzroka. Prvi je veća vjerojatnost da su osobe dobrog zdravlja i dobrog funkcionalnog statusa doživjele poznu dob, dok je drugi mogućnost da se radi o nepisanim pravilima selekcije bolesnika kod primitka u JIM (primaju se stariji bolesnici prethodno dobrog stanja koji uglavnom dolaze iz vlastitog doma ili su kratkotrajno hospitalizirani). Slično je u radu Boumendil i suradnika<sup>16</sup>, Sligl i suradnika<sup>37</sup> i u Niermanovu radu<sup>6</sup>.

Iznenadujuće je u rezultatima ovog istraživanja da funkcionalni status, koji se često uzima u obzir kod odluke za primitak starijeg bolesnika u JIM i za primjenu invazivnih dijagnostičkih i terapijskih zahvata, ne utječe na potrebu za primjenom mehaničke ventilacije, trajanje mehaničke ventilacije, trajanje liječenja u JIM niti na preživljenje u JIM. Ovaj nalaz je kontradiktoran u odnosu na rezultate dva istraživanja koja su pokazala da premorbidni funkcionalni status utječe na ishod liječenja u JIM. Bo i sur. (2003. god.) pokazali su da prognoza starijih bolesnika u



općoj JIM ne ovisi samo o APACHE II, nego i o gubitku funkcionalne neovisnosti te o nazočnosti umjerene do teške kognitivne nesposobnosti prije primitka u JIM <sup>38</sup>. Mayer-Oakes i sur. (1991. god.) otkrili su da su stariji intenzivni bolesnici, koji nisu preživjeli liječenje, češće bili potpuno ovisni o pomoći u dnevnim aktivnostima, nego oni koji su preživjeli <sup>39</sup>. Međutim, ovaj nalaz je sukladan s rezultatima drugih istraživanja koja su pokazala da je prethodni funkcionalni status više pokazatelj dugoročnog, nego kratkoročnog ishoda liječenja. Tako su Boumendil i sur. (2004. god.) pokazali da je dugoročno preživljenje, nakon primitka u opću JIM, ovisno o funkcionalnom statusu prije primitka <sup>16</sup>, Somme (2003. god.) je pokazao da je funkcionalni status dobar pokazatelj mortaliteta godinu dana nakon otpusta iz JIM, a Nierman (2001. god.) je pokazao da je funkcionalni status dobar pokazatelj hoće li bolesnik biti otpušten kući ili u ustanovu za stacionarnu skrb <sup>6</sup>.

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja. Naime, radi se o istraživanju provedenom u samo jednoj JIM, koja je specijalizirana za liječenje teških infekcija (između ostalog i za liječenje teških infekcija živčanog sustava), a koja se nalazi u sveučilišnoj bolnici tercijarne zdravstvene skrbi te se stoga njeni zaključci ne mogu lako generalizirati. Osim toga, radi se o raznorodnoj kohorti bolesnika s različitim infekcijama. Za procjenu prethodnog funkcionalnog stanja bolesnika korištena je Knausova klasifikacija <sup>15</sup>, koja je kombinacija postojanja kroničnih bolesti i funkcionalnih ograničenja koje ove bolesti produciraju. Treba imati na umu da su u najstarijim skupinama bolesnika uglavnom zastupljeni bolesnici s prethodno dobrim funkcionalnim stanjem, koji nisu prethodno hospitalizirani, što barem djelomično ukazuje na selekcijski bias, tj. da se za intenzivno liječenje odabiru starije osobe u

prthodno dobrom stanju. Osim toga, radi se samo o kratkoročnom praćenju kritično bolesnih pacijenata.

Ipak, ovo istraživanje ima i značajne kvalitete. Radi se o istraživanju koje je prospektivnim prikupljanjem podataka i njihovom retrospektivnom obradom obuhvatilo dug, 15-godišnji vremenski period i razmjerno velik broj bolesnika (2.152 bolesnika). Osim toga, radi se o kvalitetnoj bazi podataka koja se redovito kontrolira i koja stoga ima vrlo mali broj izgubljenih podataka. Činjenica da se radi o raznovrsnoj kohorti bolesnika (glede različitih infekcija koje su bile razlog za liječenje u JIM), ne mora nužno biti nedostatak istraživanja, već može biti i prednost u smislu boljeg općenitog uvida u utjecaj dobi na korištenje intenzivnih resursa i ishod liječenja u JIM. Prikupljeni podaci su statistički vrlo brižno obrađeni. Učinjeno je pažljivo poravnanje za kovarijate, za koje se ranije pokazalo da su neovisno povezane s mortalitetom (težina osnovne bolesti, komorbiditeti, funkcionalni status) te je korišten prema dobi modificiran skor za težinu bolesti (korigirani APACHE II zbroj bodova), kako bi se izbjeglo pretjerano poravnanje za dob (tzv. *overadjusting for age*).

## 6. Zaključak

Zaključno se može reći da osobe starije dobi čine sve veći udio bolesnika s teškim infekcijama koji bivaju primljeni u jedinicu za intenzivno liječenje. Starija dob je neovisni rizični čimbenik koji značajno povećava korištenje resursa intenzivne medicine (primjenu mehaničke ventilacije, trajanje mehaničke ventilacije, trajanje liječenja u intenzivnoj jedinici) i povezana je s većom učestalošću nozokomijalnih sepsi u JIM. Starija životna dob se izdvaja kao neovisni rizični čimbenik za smrtni ishod liječenja u JIM, ako se promatraju svi kritično bolesni pacijenti s infekcijama liječeni u JIM, ali se njen utjecaj gubi, ako se promatraju najteže bolesni, mehanički ventilirani bolesnici.

Neizbježno je da ćemo se u budućnosti u intenzivnoj medicini brinuti za sve veći broj bolesnika starije životne dobi. Stoga, sada je vrijeme da se adekvatno pripremimo u smislu prevencije teških bolesti koje se mogu prevenirati (npr. pneumokokna bolest), da bolje razumijemo ona premorbidna stanja koja ograničavaju pacijentove sposobnosti da se vrati prethodnoj životnosti i produktivnosti te da jasno ukažemo na potrebu za povećanjem kapaciteta intenzivne medicine, tj. na potrebu za primjerenim prostorom, većim brojem intenzivnih kreveta, većim brojem strojeva za mehaničku ventilaciju, dodatnim sredstvima za prevenciju bolničkih infekcija ili čak za otvaranje tzv. subintenzivnih jedinica za starije osobe, što je u nekim europskim zemljama već učinjeno<sup>40</sup>.

## 7. Sažetak

**Uvod:** Stariji bolesnici predstavljaju rastući udio bolesnika u jedinicama intenzivne medicine (JIM). Malo je poznato o utjecaju dobi na korištenje resursa JIM i ishod liječenja, osobito za teške infekcije. **Cilj:** Istražiti utjecaj dobi na korištenje resursa JIM i mortalitet. **Ustroj:** Retrospektivno, kohortno istraživanje. **Mjesto:** JIM Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu. **Bolesnici:** Teška infekcija,  $\geq 18$  godina, 1994. – 2008. god. **Metode:** Uni i bivarijatne analize, multivarijatna analiza. **Varijable ishoda:** Učestalost i trajanje mehaničke ventilacije (MV), trajanje JIM liječenja, bolničke infekcije, preživljenje (opće, 30-dnevno, rizik za smrtni ishod u prvih 5 tjedana). **Rezultati:** Od uključenih 2.152 bolesnika, 53.1% bili su  $\geq 60$  godina. Multivarijatna analiza pokazuje da je starija dob neovisni rizični čimbenik (RČ) za češću MV i dulju MV i dulje liječenje u JIM. Bivarijatna analiza pokazuje da stariji bolesnici imaju značajno više bolničkih sepsi, bez razlika u učestalosti pneumonija. Multivarijatna analiza za sve uključene pokazuje da je dob neovisni RČ za ukupnu smrtnost, 30-dnevno preživljenje te rizik smrti u prvih 5 tjedana, ali isto nije identificirala samo za MV. **Zaključak:** Starija dob povećava korištenje resursa JIM, značajan je rizični čimbenik za smrtni ishod intenzivnog liječenja, ako promatramo sve čimbenike, ali ako promatramo samo MV, onda težina osnovne bolesti nadvladava utjecaj dobi.

**Ključne riječi:** jedinica intenzivnog liječenja, starije osobe, infekcija, ishod

## 8. Summary

**Title: Outcome of treatment of elderly patients suffering from severe infections in the intensive care unit**

Introduction: Elderly represent a growing proportion of intensive care units (ICU) patients. Little is known about impact of age on ICU utilisation and outcomes, especially for severe infections. Objective: To assess influence of age on ICU resource utilisation and mortality. Design: Retrospective, cohort study. Setting: ICU, University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb. Patients: Severe infections,  $\geq 18$  years, 1994 - 2008. Methods: Uni and bivariate analysis, multivariate analysis. Outcomes: Frequency and duration of mechanical ventilation (MV), ICU treatment duration, nosocomial infections, survival (overall, 30-day, risk of fatal outcome during first 5 weeks). Results: 2152 patients included, 53.1%  $\geq 60$  years. Multivariate analysis - older age is an independent risk factor (RF) for more frequent and prolonged MV and longer ICU treatment. Bivariate analysis - elderly have more frequent hospital sepsis, without difference in pneumonia. Multivariate analysis for all included - age is an independent RF for overall mortality, 30-day survival and risk of death within first 5 weeks, does not identify this separately for MV patients. Conclusion: Older age increases utilization of ICU resources and is a RF for fatal ICU outcome, if all ICU patients considered. But if only MV considered, weight of underlying disease overcomes influence of age.

**Keywords:** intensive care unit, elderly, infection, outcome

## 9. Popis literature

1. Avramov D, Maskova M, Schoenmaeckers RC, Council of Europe. Directorate General III--Social Cohesion. Active ageing in Europe. Strasbourg: Council of Europe Publishing, 2003:2v
2. Statistics RoC-CBo. Population, by sex and age, according to censuses. Statistical Yearbook. Zagreb: Republic of Croatia - Central Bureau of Statistics, 2007:87-88
3. Freedman VA, Martin LG. Contribution of chronic conditions to aggregate changes in old-age functioning. *Am J Public Health*. 2000;90:1755-1760
4. Rosen M, Haglund B. From healthy survivors to sick survivors--implications for the twenty-first century. *Scand J Public Health*. 2005;33:151-155
5. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374:1196-1208
6. Nierman DM, Schechter CB, Cannon LM, Meier DE. Outcome prediction model for very elderly critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:1853-1859
7. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ et al. 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 aging population? *JAMA*. 2000;284:2762-2770
8. Wunsch H, Guerra C, Barnato AE et al. Three-year outcomes for Medicare beneficiaries who survive intensive care. *JAMA*. 2010;303:849-856
9. Sligl WI, Majumdar SR. How important is age in defining the prognosis of patients with community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24:142-147
10. de Jonge E, Bosman RJ, van der Voort PH et al. [Intensive care medicine in the Netherlands, 1997-2001. I. Patient population and treatment outcome]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003;147:1013-1017
11. Cohen IL, Lambrinos J. Investigating the impact of age on outcome of mechanical ventilation using a population of 41,848 patients from a statewide database. *Chest*. 1995;107:1673-1680
12. Meinders AJ, van der Hoeven JG, Meinders AE. The outcome of prolonged mechanical ventilation in elderly patients: are the efforts worthwhile? *Age Ageing*. 1996;25:353-356
13. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit. *Age Ageing*. 2005;34:157-162
14. WHO. A Glossary of Terms for community Health Care and Services for Older Persons. In: Development WCfH, ed. Ageing and Health Technical Report. Vol. 5, 2004
15. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9:591-597
16. Boumendil A, Maury E, Reinhard I et al. Prognosis of patients aged 80 years and over admitted in medical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2004;30:647-654
17. 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;29:2137-2143
18. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-140

19. Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:165-172
20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250
21. Fine MJ, Stone RA, Singer DE et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159:970-980
22. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-382
23. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA.* 2000;283:749-755
24. Colombier C, Weber W. Projecting health-care expenditure for Switzerland: further evidence against the 'red-herring' hypothesis. *Int J Health Plann Manage.* 2010
25. Behrendt CE. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest.* 2000;118:1100-1105
26. Castillo-Lorente E, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G. Limitation of therapeutic activity in elderly critically ill patients. Project for the Epidemiological Analysis of Critical Care Patients. *Crit Care Med.* 1997;25:1643-1648
27. Hamel MB, Teno JM, Goldman L et al. Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill, hospitalized adults. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Ann Intern Med.* 1999;130:116-125
28. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F et al. Outcome of older patients receiving mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2004;30:639-646
29. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA et al. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med.* 1988;148:1161-1168
30. Gross PA, Levine J.F., LoPresti A., Urdaneta M. , ed. *Infections in the elderly, prevention and control of nosocomial infections.* 2nd ed, 1997
31. Smith PW. Nosocomial infections in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1989;3:763-777
32. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care.* 2011;15:R100
33. 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;37:1634-1641
34. Rockwood K, Noseworthy TW, Gibney RT et al. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med.* 1993;21:687-691
35. Chelluri L, Pinsky MR, Grenvik AN. Outcome of intensive care of the "oldest-old" critically ill patients. *Crit Care Med.* 1992;20:757-761
36. Dewar DM, Kurek CJ, Lambrinos J et al. Patterns in costs and outcomes for patients with prolonged mechanical ventilation undergoing tracheostomy: an analysis of discharges under diagnosis-related group 483 in New York State from 1992 to 1996. *Crit Care Med.* 1999;27:2640-2647
37. Sligl WI, Eurich DT, Marrie TJ, Majumdar SR. Age still matters: prognosticating short- and long-term mortality for critically ill patients with pneumonia. *Crit Care Med;*38:2126-2132

38. Bo M, Massaia M, Raspo S et al. Predictive factors of in-hospital mortality in older patients admitted to a medical intensive care unit. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:529-533
39. Mayer-Oakes SA, Oye RK, Leake B. Predictors of mortality in older patients following medical intensive care: the importance of functional status. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:862-868
40. Ranhoff AH, Rozzini R, Sabatini T et al. Subintensive care unit for the elderly: a new model of care for critically ill frail elderly medical patients. *Intern Emerg Med.* 2006;1:197-203



## 10. Životopis

Marija Santini rođena je 15. svibnja 1973. godine u Kotoru, u Republici Crnoj Gori. Osnovnu školu završila je u Tivtu, a jezičnu gimnaziju u Splitu. Od 1991. godine studirala je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Diplomirala je 1997. godine. Nakon pripravničkog staža, od 1999. godine, radi kao znanstveni novak na Katedri za infektologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu (na projektima prof. dr. sc. Slavka Schönwalda i prof. dr. sc. Brune Baršića „Načela primjene antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja“ i „Procjena potrebe i učinkovitosti liječenja teških infekcija u jedinicama intenzivne medicine“). Od 2002. do 2006. godine kao znanstveni novak specijalizira infektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Nakon položenog specijalističkog ispita do danas nastavlja raditi u istoj Klinici u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju. Od svibnja 2011. god. prolazi kroz supspecijalistički program za intenzivnu medicinu.

Dr. Marija Santini studirala je na Doktorskom poslijediplomskom studiju na Medicinskom fakultetu u Zagrebu i na Stručnom poslijediplomskom studiju iz infektologije. Maristarski rad „Antimikrobno liječenje u jedinicama intenzivne medicine“ obranila je 2003. god.

Od 2008. godine radi kao asistent na Katedri za infektologiju. Od početka svog rada u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ sudjeluje u nastavi na dodiplomskom studiju na hrvatskom i engleskom jeziku te na poslijediplomskim studijima.

## 11. Popis slika

Slika 1. Dobna raspodjela stanovništva Republike Hrvatske prema Popisima stanovništva od 1961. god. do 2001. god. ....	2
Slika 2. Promjene udjela bolesnika starije životne dobi (≥60 god.) – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. – 2008. god. ....	13
Slika 3. Promjene apsolutnog broja liječenih bolesnika – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. – 2008. god. ....	13
Slika 4. Razlike u trajanju mehaničke ventilacije u bolesnika koji su preživjeli liječenje u JIM prema dobnim skupinama – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	22
Slika 5. Razlike u trajanju liječenja u JIM među preživjelim bolesnicima – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	22
Slika 6. Trajanje liječenja u JIM kod mehanički ventiliranih preživjelih bolesnika – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	23
Slika 7. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na učestalost primjene mehaničke ventilacije .....	25
Slika 8. Grafički prikaz promjene udjela bolesnika sa smrtnim ishodom od 1994. god. do 2008. god., za sve bolesnike i za mehanički ventilirane .....	30
Slika 9. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za sve bolesnike uključene u istraživanje – grafički prikaz .....	39
Slika 10. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za mehanički ventilirane bolesnike – grafički prikaz .....	41
Slika 11. Vjerojatnost 30-dnevnog preživljenja za sve uključene bolesnike prema dobnim skupinama .....	42
Slika 12. Grafički prikaz rizika za smrtni ishod prema dobnim skupinama za sve uključene bolesnike tijekom 35 dana od primika u JIM .....	45
Slika 13. Vjerojatnost 30-dnevnog preživljenja za mehanički ventilirane bolesnike prema dobnim skupinama .....	46
Slika 14. Grafički prikaz rizika za smrtni ishod prema dobnim skupinama za mehanički ventilirane bolesnike tijekom 35 dana od primika u JIM .....	49

## 12. Popis tablica

Tablica 1. Osnovne značajke svih bolesnika (n=2152) liječenih zbog teških infekcija – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. - 2008. god. ....	16
Tablica 2. Osnovne značajke svih uključenih bolesnika (n=2152) prema dobnim skupinama – Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. god. - 2008. god. ....	19
Tablica 3. Usporedba dobnih skupina prema učestalosti primjene mehaničke ventilacije, trajanju mehaničke ventilacije i trajanju liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	21
Tablica 4. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na učestalost primjene mehaničke ventilacije .....	24
Tablica 5. Rezultati multivarijatne regresijske analize utjecaja dobi na trajanje mehaničke ventilacije u preživjelih bolesnika s teškim infekcijama– Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	26
Tablica 6. Multivarijatna analiza utjecaja dobi na trajanje liječenja u JIM za sve uključene preživjele bolesnike – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	27
Tablica 7. Multivarijatna analiza utjecaja dobi na trajanje liječenja u JIM za preživjele mehanički ventilirane bolesnike – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	28
Tablica 8. Usporedba dobnih skupina prema akviriranim bolničkim infekcijama tijekom liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	29
Tablica 9. sporedba dobnih skupina prema vitalnom statusu kod završetka liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	31
Tablica 10. Čimbenici povezani sa smrtnim ishodom liječenja u JIM za sve uključene bolesnike – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	33
Tablica 11. Čimbenici povezani sa smrtnim ishodom liječenja u JIM – Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. F. Mihaljević“, Zagreb, 1994. – 2008. god. ....	36
Tablica 12. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za sve bolesnike uključene u istraživanje .....	38
Tablica 13. Rezultati multivarijatne analize utjecaja dobi na smrtni ishod liječenja u JIM za mehanički ventilirane bolesnike .....	40
Tablica 14. Rezultati multivarijatne Cox-regresijske analize utjecaja dobi na 30-dnevno preživljenje za sve uključene bolesnike .....	44
Tablica 15. Rezultati multivarijatne Cox-regresijskeanalize utjecaja dobi na 30-dnevno preživljenje za mehanički ventilirane bolesnike .....	48