

# Bakterijske superinfekcije u kritično oboljelih bolesnika s COVID-19 infekcijom u jedinici intenzivne medicine

---

Kralj-Husajna, Danijela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:379850>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-27**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)

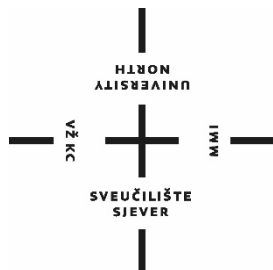


zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



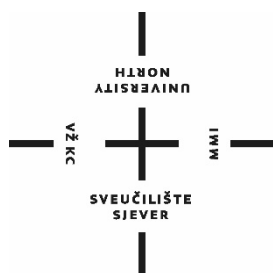
DIPLOMSKI RAD br. 242/SSD/2023

**BAKTERIJSKE SUPERINFEKCIJE U  
KRITIČNO OBOLJELIH BOLESNIKA S  
COVID-19 INFEKCIJOM U JEDINICI  
INTENZIVNE MEDICINE**

Danijela Kralj-Husajna

Varaždin, srpanj 2023.

**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**  
**DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ SESTRINSTVO-**  
**MENADŽMENT U SESTRINSTVU**



DIPLOMSKI RAD br. 242/SSD/2023

**BAKTERIJSKE SUPERINFEKCIJE U**  
**KRITIČNO OBOLJELIH BOLESNIKA S**  
**COVID-19 INFEKCIJOM U JEDINICI**  
**INTENZIVNE MEDICINE**

Student:

Danijela Kralj-Husajna

Mentor:

izv.prof.dr.sc. Jasminka Peršec

Varaždin, srpanj 2023.

# Prijava diplomskog rada

## Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo - menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK Danijela Kralj-Husajna

MATIČNI BROJ 0314006158

DATUM 17. 5. 2023.

KOLEGIJ Multivarijabilni pristupi u transfuzijskoj medicini

NASLOV RADA Bakterijske superinfekcije u kritično oboljelih bolesnika s COVID-19  
infekcijom u jedinici intenzivne medicine

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Bacterial superinfection in critically ill COVID-19 patients  
in intensive care unit

MENTOR Jasminka Peršec

ZVANJE Izvanredni profesor

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. izv.prof.dr.sc. Tomislav Meštrović, predsjednik
2. izv.prof.dr.sc. Jasminka Peršec, mentorica
3. doc.dr.sc. Sonja Obranić, član
4. doc.dr.sc. Ivana Živoder, zamjenski član
5. \_\_\_\_\_

## Zadatak diplomskog rada

BROJ 242/SSD/2023

OPIS

Cilj istraživanja je utvrditi incidenciju najčešćih bakterijskih superinfekcija, distribuciju uzročnika ovisno o sijelu infekcije, demografske podatke, relevantne laboratorijske i kliničke parametre te ishode liječenja kritično oboljelih bolesnika liječenih tijekom perioda od 6 mjeseci u centru specijaliziranom za liječenje COVID-19 bolesnika PRIC KB Dubrava. Provedeno je retrospektivno opservacijsko ispitivanje te su podaci skupljeni pregledom povijesti bolesti u bolničkom informacijskom sustavu (BIS, In2, Zagreb) pacijenata liječenih u jedinicama intenzivne medicine PRIC-IC KB Dubrava tijekom razdoblja od 01. srpnja 2020. do 01. siječnja 2021.. Analizirani su podaci 346 bolesnika od kojih je 191 razvilo bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju. Istraživana je distribucija uzročnika prema sijelu infekcije i vrsti uzročnika te stopa smrtnosti i duljina trajanja boravka u jedinici intenzivne medicine, kao i laboratorijski markeri upale. Zaključci istraživanja jesu da je incidencija bakterijskih superinfekcija u kritično oboljelih COVID-19 pacijenata vrlo je visoka i iznosi 55,2%. Najčešće bakterijske superinfekcije su VAP, bakterijemija i urinarna infekcija. Najčešći uzročni patogeni su MDR bakterije (Acinetobacter, MRSA). Pacijenti sa sekundarnom infekcijom imaju dulji period boravka u JIM. Povećanje omjera neutrofilii / limfociti i progresija limfopenije povezane su sa nepovoljnim kliničkim ishodima.

ZADATAK URUČEN

POTPIS MENTORA

izv.prof.dr.sc. Jasminka Peršec, dr.me

## **ZAHVALE:**

Prvenstveno želim zahvaliti svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Jasminki Peršec, predstojnici Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu KB Dubrava te voditeljici PRIC KB Dubrava tijekom pandemije COVID-19 na neizmjernej stručnoj i znanstvenoj pomoći prilikom koncipiranja ovog rada, te dr.sc. Andreju Šribaru, voditelju COVID-19 jedinice intenzivne medicine (IC-5) na stručnoj podršci i korisnim savjetima-

Isto tako, posebno mjesto u mojem srcu rezervirano je za Sandru Milanović, tajnicu Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu koja je uvijek pored mene kada mi zatreba moralna potpora.

I za kraj, mojoj obitelji, bez čije podrške ovo ne bi bilo moguće.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Kroz ovo istraživanje, cilj je bio identificirati učestalost najčešćih bakterijskih superinfekcija, analizirati distribuciju uzročnika ovisno o mjestu infekcije, prikupiti demografske podatke, relevantne laboratorijske i kliničke parametre, te analizirati ishode liječenja kritično oboljelih bolesnika koji su bili liječeni tijekom razdoblja od 6 mjeseci u Primarnom respiracijsko-intenzivističkom centru (PRIC) Kliničke bolnice Dubrava (KBD), koji je specijaliziran za liječenje bolesnika zaraženih virusom SARS-CoV-2.

**Ispitanici i metode:** U ovom retrospektivnom opservacijskom ispitivanju analizirani su podaci o kritično oboljelim COVID-19 bolesnicima liječenim u PRIC KBD od 01. srpnja 2020. do 01. siječnja 2021. godine. Podaci su prikupljeni putem pregleda medicinske dokumentacije u bolničkom informacijskom sustavu (BIS, In2, Zagreb) bolesnika koji su bili podvrgnuti liječenju u jedinicama intenzivne medicine (JIM) u KBD. Prikupljeni podaci su zatim analizirani koristeći statistički softver paket pod nazivom "Jamovi".

**Rezultati:** Od ukupno 346 bolesnika, 191 je razvilo bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju, njih 153 razvilo je pneumoniju, 66 bakterijemiju, a 60 urinarnu infekciju. Češće su s drugih odjela i JIM-ova bili primani bolesnici muškoga spola koji su činili 66,3% svih ispitanika. Od 153 bolesnika koje je razvilo pneumoniju, njih 148 je bilo na mehaničkoj ventilaciji te je razvilo upalu pluća povezanu sa ventilacijom (VAP). Porast omjera neutrofil/leukociti, pad vrijednosti C reaktivnog proteina (CRP) te limfopenija primijećen je kod bolesnika koji nisu razvili bakterijemiju. Žene su u odnosu na muškarce imale češće urinarne infekcije. U sve tri skupine bolesnici su imali produženi boravak u JIM i samoj bolnici.

**Zaključak:** Kod kritično oboljelih COVID-19 bolesnika, incidencija bakterijskih superinfekcija iznosi 55,3% što je vrlo visoko. Najčešće bakterijske superinfekcije su VAP, bakterijemija i urinarna infekcija, dok su najčešći uzročni patogeni bile multirezistentne bakterije (MDR). Nepovoljnim kliničkim ishodima rezultirao je porast

omjera neutrofil/leukociti, limfopenija i pad vrijednosti CRP. Bolesnici sa sekundarnom infekcijom imali su duži period boravka u JIM.

**Ključne riječi:** VAP, COVID-19, uroinfekcija, bakterijemija, JIM

## SUMMARY

**Research objective:** The aim of this research was to determine the frequency of the most common bacterial superinfections, the distribution of causative agents depending on the site of infection, demographic data, relevant laboratory and clinical parameters, and treatment outcomes of critically ill patients treated during a period of 6 months in a center specialized for the treatment of COVID-19 patients - PRIC KB Dubrava.

**Subjects and methods:** A retrospective observational study was conducted which analyzed critically ill COVID-19 patients treated during the period from July 1, 2020 to January 1, 2021. Data collected by reviewing the medical history in the hospital information system (BIS, In2, Zagreb) of patients treated in intensive care units PRIC-IC KB Dubrava. The collected data were analyzed in the statistical software package jamovi.

**Results:** Of a total of 346 patients, 191 developed bacterial or fungal superinfection, 153 of them developed pneumonia, 66 bacteremia, and 60 urinary tract infection. Patients of male gender who made up 66.3% of all patients were more often admitted from other departments and ICUs. Of the 153 patients who developed pneumonia, 148 received mechanical ventilation and developed VAP. An increase in the neutrophil leukocyte ratio, a decrease in CRP values, and lymphopenia were observed in patients who did not develop bacteremia. Women had more frequent urinary tract infections than men. In all three groups of patients, patients had a prolonged stay in ICU and hospital.

**Conclusion:** In critically ill COVID-19 patients, the incidence of bacterial superinfections is 55.3%. The most common bacterial superinfections are VAP, bacteremia and urinary tract infection, while the most common causative pathogens were MDR bacteria. Unfavorable clinical outcomes resulted from an increase in the neutrophil leukocyte ratio, lymphopenia and a decrease in CRP values. Patients with secondary infections had a prolonged duration of ICU stay.

**Key words:** VAP, COVID-19, bacteremia, urinary infections,



## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

BAL - bronhoalveolarni lavat (engl. bronchoalveolar lavage)

CCI - Charlsonov indeks komorbiditeta (engl. Charlson Comorbidity Index)

CI - intervali pouzdanosti (engl. confidence interval)

COVID-19 - bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2

CRP - C-reaktivni protein

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. extracorporeal membrane oxygenation)

EMS - izvanstanične polimerne tvari (engl. extracellular polymeric substances)

HAP - bolnička pneumonija (engl. hospital-acquired pneumonia)

HIV – virus humane imunodeficijencije

IC - intenzivistički centar (engl. intensive center)

IMS - infekcije mokraćnog sustava

IQR - interkvartilni raspon (engl. interquartile range)

JIM - jedinica intenzivne medicine

LRT – donji dišni putevi (engl. lower respiratory tract)

MBO - matični broj osiguranika (identifikacijski broj)

MDR - multirezistentne bakterije (engl. multiresistant bacteria)

MRSA - meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

MSSA - meticilin senzitivni *Staphylococcus aureus*

NLR - omjer neutrofila i limfocita (engl. neutrophil to lymphocyte ratio)

PCT - prokalcitonin

RT-PCR - polimerazna lančana reakcija (engl. reverse transcription - polymerase chain reaction)

SARS-CoV-2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SD - standardna devijacija

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

VAP - pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (engl. ventilator-associated pneumonia)

WBC – bijela krvna zrnca (engl. white blood cell)

# SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Pneumonija .....	3
1.2. Bakterijemija.....	6
1.3. Urinarne infekcije .....	12
2. Superinfekcije kod oboljelih bolesnika sa COVID-19 infekcijom .....	18
3. Istraživanje .....	20
3.1. Ispitanici i metode.....	20
3.2. Statistička analiza .....	20
4. Rezultati .....	22
4.1. Općeniti podaci o bolesnicima i distribuciji patogena.....	22
4.2. Bolesnici sa bakterijskim pneumonijama stečenima u bolnici ili pneumonijama povezanim sa mehaničkom ventilacijom.....	24
4.3. Bolesnici s pozitivnim hemokulturama .....	29
4.4. Bolesnici s pozitivnim urinokulturama.....	34
5. Rasprava.....	38
5.1. Sustavi bodovanja kritično oboljelih bolesnika i njihova primjena u ovom istraživanju .....	38
5.2. Distribucija uzročnika ovisno o sijelu infekcije.....	40
5.3. Usporedba rezultata KB Dubrava sa rezultatima drugih istraživanja.....	40
6. Uloga medicinskih sestara/tehničara za vrijeme COVID-19 pandemije .....	45
7. Zaključak.....	48
8. Literatura .....	49
9. Popis tablica i slika.....	53

## 1. Uvod

U prosincu 2019. prvi slučajevi nove infekcije dokumentirani su u gradu Wuhanu u Kini. Uzročnik je inicijalno nazvan „novi korona virus“, no ubrzo je prihvaćen službeni naziv SARS-CoV-2, a bolest koju uzrokuje, COVID-19 [1,2]. Brzo širenje bolesti COVID-19 štetno je utjecalo na zdravstvene sustave svih zemalja svijeta. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju 11. ožujka 2020. godine. [3]. Neki bolesnici s COVID-19 nemaju simptome gripe ili imaju blaži oblik bolesti. Procjenjuje se da je približno 10% hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 zaraženo virusom, što rezultira ozbiljnošću bolesti koja zahtijeva prijem u jedinicu intenzivne medicine (JIM) zbog nereguliranog imunološkog odgovora [4].

Ispitivanja prvih bolesnika potvrdila su da se virus na čovjeka prenio preko životinja, no kasnije je otkriveno da se virus vrlo brzo širio s čovjeka na čovjeka, što je rezultiralo velikim brojem zaraženih ljudi. Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju u ožujku 2020. godine nakon što su se kod velikog broja ljudi pojavili simptomi atipične respiratorne bolesti. Čak i ako je zaražena osoba asimptomatska, virus se može širiti kapljičnim putem tijekom bliskog kontakta. Bliski kontakt s bolesnikom od zarazne bolesti smatra se svatko tko skrbi o bolesniku (uključujući medicinsko osoblje i članove obitelji) ili ima sličan fizički kontakt s bolesnikom te svatko tko živi u kućanstvu kao i bolesnik. Bliski kontakt s oboljelima od COVID-19 definira se kao: boravak na istom mjestu, izravan fizički kontakt, kontakt sa zaraznim izlučevinama, kontakt licem u lice unutar dva metra duže od 15 minuta, boravak u zatvorenom prostoru manjem od dva metra udaljen dulje od 15 minuta, boravak u zatvorenom prostoru udaljenom više od dva metra dulje od 15 minuta, zdravstveni radnici ili drugo osoblje uključeno u pružanje njege izravno bolesnicima koji ne koriste preporučenu osobnu zaštitnu opremu i oboljelima od COVID-19 ili bolesnicima koji su bili izloženi u sanitetskom prijevozu.

Razdoblje inkubacije, koje je vremenski period između izlaganja virusu i pojave simptoma, procjenjuje se na 2 do 14 dana. Virus se obično najviše širi kada osoba razvije očite simptome slične gripi. Prosječno razdoblje inkubacije traje od asimptomatske infekcije do teškog kliničkog oblika. Osobe starije životne dobi s teškim komorbiditetima poput dijabetesa, visokog krvnog tlaka, plućnih bolesti i drugih

kroničnih bolesti najosjetljivije su na bolest. Najočitiiji simptomi su visoka temperatura, umor, kašalj i otežano disanje.

Kako se broj oboljelih svakodnevno nekontrolirano povećavao, informiranost i globalna edukacija o COVID-19 infekciji omogućila je potrebna znanja u cilju ranog prepoznavanja simptoma, dok je korištenje dijagnostičke metode testiranja poznate kao polimerazna lančana reakcija (PCR) omogućio brzu potvrdu o postojanju infekcije. Temeljem toga bilo je moguće određivanje mjera izolacije i daljnji pristup liječenju. Liječenje se temeljilo na procjeni asimptomatske infekcije, blage, umjerene, teške i kritične težine bolesti, antivirusnim i imunomodulatornim lijekovima, antibakterijskim sredstvima i simptomatskom terapijom, uključujući primjenu kisika i mehaničke ventilacije. Zdravstveni sustavi su se našli pod ogromnim pritiskom uslijed brzo rastućeg broja bolesnika, te ubrzo i s postojećim problemima nedostatka osoblja, opreme i kapaciteta zbrinjavanja teško oboljelih. Kako bi spriječile širenje virusa, neke su zemlje proglasile djelomične ili potpune karantene u cilju kontrole širenja infekcije i smanjenja opterećenja bolničkih zdravstvenih ustanova.

Ministarstvo zdravlja i Stožer civilne zaštite prepoznali su Kliničku bolnicu Dubrava (KBD) kao Primarni respiracijsko-intenzivistički centar (PRIC) u sklopu kojeg je organizirana jedinica intenzivne medicine tzv. intenzivistički centar (IC) koji je bio namijenjen liječenju bolesnika s teškim simptomima COVID-19, koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju, primjenu vazoaktivnih lijekova i drugih intenzivnih postupaka, poput dijalize i izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO) [5]. Bolesnici koji su kritično oboljeli imaju veću vjerojatnost da će razviti nozokomijalne superinfekcije [6]. Vjerojatnije je da će se superinfekcija razviti kod bolesnika koji su stariji, imaju oslabljen imunološki sustav ili su zaraženi virusom humane imunodeficijencije (HIV). Druga ozbiljna medicinska stanja, kao što su mehanička ventilacija i produžena hospitalizacija te dulji boravak u jedinici intenzivne medicine (JIM) također se uzimaju u obzir [7]. Veza između COVID-19 i dodatne infekcije pripisuje se oštećenju pluća koje nastaje kao posljedica citokinske oluje i narušenog imunološkog sustava zbog virusne infekcije. Spomenuto može pridonijeti da bolesnik postane ranjiv na razvoj bakterijskih i gljivičnih bolesti. Superinfekcije se potvrđuju prisutnošću kliničkih simptoma uz izolaciju uzročnika u uzorcima respiratornog trakta, krvi i urina [8].

## 1.1. Pneumonija

Pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom (VAP) definira se kao infekcija pluća koja se razvija kod bolesnika u bolničkom okruženju koji su na mehaničkoj ventilaciji putem endotrahealne cijevi ili traheostome duže od 48 sati. Ti bolesnici izloženi su značajno većem riziku (6 do 21 puta), za razvoj pneumonije u usporedbi s osobama koje nisu na mehaničkoj ventilaciji [9].

Patofiziologija VAP uključuje dva glavna procesa: bakterijsku kolonizaciju dišnog i gastrointestinalnog trakta gdje su bakterije prisutne, ali nema kliničkih manifestacija bolesti i mikroaspiraciju kontaminiranih sekreta iz gornjih u donje dišne putove. Nazalni i zubni plak, sinusi, gastrointestinalni trakt, ventilacijske cijevi, endotrahealne cijevi, usisne cijevi, spremnici za ovlaživanje kisikom, raspršivači i drugi predmeti koji dolaze u kontakt s bolesnicima su potencijalna mjesta kolonizacije bakterija.

S obzirom na težinu bolesti i raznolikost uzročnika, imamo nekoliko vrsta upala pluća. Dakle, pneumonije se mogu klasificirati klinički, etiološki, epidemiološki, patoanatomski i kronološki. Prema kliničkoj klasifikaciji pneumonija se dijeli na tipičnu i atipičnu. Tipična upala pluća je uzrokovana bakterijama, ima iznenadni nastup, praćena je zimicom, porastom tjelesne temperature iznad 39°C, kašljem i iskašljavanjem te povišenim vrijednostima leukocita. Nasuprot tome, atipična pneumonija ima drugačiju kliničku manifestaciju, sporiji početak bolesti, tjelesna temperatura je obično ispod 39°C, praćena je suhim kašljem uz normalan ili blago povišen broj leukocita.

Dijagnoza VAP-a je teška i obično se temelji na kliničkim znakovima i simptomima, kao što su povišena temperatura, gnojni ispljuvak, povišeni broj bijelih krvnih stanica, promjenama na rendgenskoj snimci prsnog koša i mikrobiološkom nalazu bakterija u sputumu.

Sputum za mikrobiološku analizu uzorkuje se postupkom bronhoskopije, obično u endotrahealno intubiranih bolesnika, prilikom kojeg sestra asistira liječniku, subspecijalistu intenzivne medicine.

Najčešće veličine endotrahealnih cijevi za odrasle su: 7,0 mm, 7,5 mm i 8,0 mm. Bronhoskopi se često nazivaju „dijagnostički“ i „terapijski“ na temelju širine usisnog

kanala i ukupne veličine bronhoskopa. Terapijski bronhoskopi su veći i obično imaju usisni kanal  $\geq 2,8$  mm, te su najbolje prilagođeni viskoznim i većim količinama sekreta dišnih puteva. Dijagnostički bronhoskopi su manji s radnim kanalima  $\leq 2,8$  mm. Bronhoskop mora lako prolaziti kroz unutarnji lumen tubusa i omogućiti izlazak izdahnutog plina kako bi se spriječilo zarobljavanje zraka. Ako bolesnik ima manji promjer tubusa koji ograničava bronhoskopiju, intenzivist bi trebao razmotriti promjenu strategije i eventualno pristupiti postupku reintubacije tj. postavljanju endotrahealnog tubusa veće širine. Manji bronhoskop ima manji radni kanal i znatno manju sposobnost usisavanja što ograničava vidljivost i smanjuje usisavanje sekreta i dobivanje uzorka. Prilikom izvođenja bronhoskopije na mehanički ventiliranom bolesniku potreban je adapter na kraju endotrahealnog tubusa kako bi se osiguralo održavanje disajnog volumena i pozitivnog tlaka na kraju izdisaja tijekom postupka.

Kada se bronhoskopija izvodi na intubiranom ili ekstubiranom bolesniku u JIM, potrebna je sedacija. Tipična sedacija uključuje upotrebu analgetika i sedativa, najčešća kombinacija su opiodi i benzodiazepini, ali sedacija se može individualizirati prema specifičnom protokolu institucije.

Topikalna sedacija za intubirane i ekstubirane bolesnike ne smije se zanemariti. Najčešće se primjenjuje otopina lokalnog anestetika lidokaina u obliku spreja. Kod ekstubiranog bolesnika topikalna anestezija u stražnjem dijelu ždrijela i dišnih puteva ograničava refleks povraćanja. Kod intubiranog bolesnika topikalna anestezija niz endotrahealni tubus ili trahealnu kanilu minimizira iritaciju dišnih puteva i kašalj. Kada se bronhoskopija treba izvoditi nazalnim putem, nosnice moraju biti adekvatno anestetizirane topikalnim gelovima. Za bronhoskopiju u JIM rutinska neuromuskularna blokada nije potrebna.

Uloga sestre tijekom provođenja bronhoskopije sastoji se od pripreme fiberbronhoskopa, primjene sedativa i promjena postavki ventilatora prema napucima liječnika (obzirom da liječnik ima sterilne rukavice), spajanja aspiracijskog sustava na port na bronhoskopu te propiranja i čišćenja bronhoskopa nakon samog postupka. Pribor za bronhoskopiju prikazan je na slici 1.1.1.



**Slika 1.1.1.** Set za uzorkovanje bronhoaspirata (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

Čimbenici rizika za kolonizaciju i infekciju respiratornog trakta mogu se podijeliti u tri kategorije, čimbenici koji se odnose na domaćina, čimbenici koji se odnose na invazivna medicinska pomagala i čimbenici vezani za osoblje [9]. Prva kategorija obuhvaća čimbenike vezane uz domaćina, kao što su muški spol, dob starija od 60 godina, imunosupresija, kronična opstruktivna plućna bolest, sindrom akutnog respiratornog distresa, višestruke traume, abdominalna i torakalna kirurgija, te ozbiljnost bolesti. Čimbenici domaćina koji se mogu mijenjati su: položaj bolesničkog kreveta, razina higijene dišnih puteva, razina svijesti, učestalost intubacija, lijekovi za sprječavanje stresnih ulkusa, sedacija, mišićna relaksacija, korištenje antibiotika.

Čimbenici povezani s invazivnom medicinskom opremom su: strojevi za umjetnu ventilaciju (filteri, cijevi, ovlaživači), endotrahealne cijevi, nazogastrične, orogastrične sonde, sukcija gornjih i donjih dišnih putova različitim kateterima, bronhoskopske inspekcije i drugi invazivni postupci.



Čimbenici povezani s osobljem su: prije svega unakrsna kontaminacija zbog nepravilnog i nedovoljno učestalog pranja ruku, nošenja nakita, nedovoljne promjene rukavica te djelatnici zaraženi/kolonizirani rezistentnim bakterijama koji ne nose zaštitnu opremu. Liječenje VAP provodi se prema terapijskim protokolima. Zakašnjelo i neadekvatno antibiotsko liječenje može rezultirati povećanom smrtnošću bolesnika. U takvim situacijama često se koriste antibiotici širokog spektra, a njihova učinkovitost se procjenjuje nakon 48-72 sata. Važno je napomenuti da bi konačna antibiotska terapija trebala biti ciljano usmjerena na temelju rezultata mikrobioloških kultura, odnosno antibiograma.

Važni faktori u sprečavanju VAP-a su: stalna edukacija zaposlenika, a cilj edukacije nije samo učenje novih znanja, već i promjena pristupa i odnosa prema dosadašnjem načinu rada. Osoblje mora prepoznati VAP kao problem koji prijeti bolesnicima i ishodima njihovog oporavka te podići svijest o uspješnosti predloženih mjera prevencije.

## **1.2. Bakterijemija**

Bakterijemija se definira kao infiltracija mikroorganizama u krv, što ne mora nužno značiti infekciju. U JIM gdje se redovito primaju životno ugroženi i imunokompromitirani bolesnici pod pojmom bakterijemija najčešće se misli na vjerojatnost infekcije, a antibiotici se propisuju uvijek kada se mikroorganizmi izoliraju iz krvi. Isključena je mogućnost prolazne bakterijemije, što ne upućuje na infekciju i može biti rezultat rutinskih dijagnostičkih postupaka poput kolonoskopije. Bakterijemija se može podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna bakterijemija se javlja kada nema prepoznatljivih infekcija drugdje u tijelu ili kada je izvor infekcije unutar krvnih žila, kao što je slučaj s intravaskularnim kateterima. S druge strane, kod sekundarne bakterijemije može se identificirati infekcija drugog organskog sustava, pa se sekundarna bakterijemija također definira kao infekcija koja se prenosi krvotokom.

Bakterijemija može biti simptomatska ili asimptomatska, ali uvijek se smatra patološkim stanjem jer se krv normalno smatra sterilnom. Prisutnost bakterija u krvi ili

širenje infekcije organizmom često je povezano s ozbiljnim patološkim stanjima koja mogu rezultirati visokom stopom učestalosti i smrtnosti.

Glavni razlog visokog mortaliteta i morbiditeta je neprepoznavanje, zakašnjela dijagnostika i primjena odgovarajuće antimikrobne terapije. Postoje empirijski antimikrobni režimi koji se temelje na brojnim kliničkim podacima i studijama. Liječenje obično počinje odmah nakon uzimanja krvi za kulture, ali kada se sumnja na bakterijemiju, obično dolazi do infekcije. Započinje se empirijska terapija na osnovu najčešće izoliranih uzročnika u nekoj sredini. Međutim, učinkovitost empirijske terapije u uvjetima JIM je često upitna, te definitivnu terapiju započinjemo na temelju prispjelih rezultata hemokulture, posebno zbog povećanog udjela multirezistentnih bakterija (MDR) neosjetljivih na mnoge antimikrobne lijekove.

Dijagnostika bakterijemije jedna je od najvažnijih postupaka u domeni mikrobiološkog laboratorija [10]. Hemokultura je najosjetljiviji krvni test za identifikaciju i izolaciju. Kada se sumnja na bakterijemiju, identifikacija uzročnika je najbolji način za procjenu odgovarajuće antimikrobne terapije. Pretragu je lako izvesti. Uzorci krvi za hemokulturu nalaze se u standardnim bocama koje sadrže bogatu podlogu namijenjenu aerobnim i anaerobnim uvjetima rasta. Bočicu za krv od 10 mL primjenjujemo kod odraslih bolesnika.

Da bi se neutralizirali antibiotici primijenjeni prije uzorkovanja, u određene medije se unosi ugljen ili smola. Kako bi se stimulirao rast mikroorganizama prethodno endocitiziranih fagocitima, nekim se medijima dodaju sredstva za liziranje. Standardno vrijeme inkubacije od 5 dana dovoljno je za otkrivanje većine mikroorganizama. Spororastući mikroorganizmi, uključujući gljive i mikobakterije, zahtijevaju produljeno vrijeme inkubacije i zahtijevaju upotrebu posebnih hranjivih medija. Oslanjaju se na automatizirane inkubatore koji mogu detektirati i kontinuirano pratiti mikroorganizme u uzorcima krvi, čime se značajno smanjuje radno opterećenje, vrijeme inkubacije i stope kontaminacije. Automatizirani inkubatori otkrivaju pozitivne hemokulture kada se pojave promjene boje i fluorescentni signali zbog pretjerano razraslih mikroorganizama koji proizvode ugljični dioksid i promjene pH vrijednosti.

Problemi u dijagnozi su uzrokovani kontaminacijom uzorka. Kontaminacija je odgovorna za gotovo trećinu hemokultura koje su protumačene kao lažno pozitivne, što

se događa kada se mikroorganizmi koji zapravo nisu prisutni u krvotoku unesu u bočice za hemokulture tijekom samog procesa uzorkovanja. Kada se krv za hemokulturu prikuplja u strogo određenim uvjetima asepsa, često dolazi do kontaminacije mikroorganizmima prisutnima u okolišu ili prisutnima na koži kao dio fiziološke flore. Najčešći kontaminanti su koagulaza-negativni *Staphylococci*, *Micrococcus*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus spp.* i drugi mikroorganizmi s niskom ili nikakvom virulentnošću za ljude [10]. Stope kontaminacije obrnuto su proporcionalne volumenu uzoraka hemokulture. Mali broj uzoraka povećava koncentraciju kontaminanata, a otežan intravenski pristup i dobivanje nedovoljnih količina krvi otežava održavanje sterilnih uvjeta.

Stope kontaminacije su 36%, 10%, odnosno 7% za perifernu venepunkciju, arterijski pristup i središnji venski pristup. Za perifernu venepunkciju nastoji se smanjiti stopu kontaminacije na 30% tehnikom "krvnog preusmjeravanja", odnosno odbacivanjem prvog ml krvi koji bi mogao sadržavati mikroorganizme na površini kože, a koji nije uklonjen tijekom dezinfekcije [10]. Unatoč mogućim kontaminacijama, specifičnost hemokultura kao dijagnostičke metode za bakterijemiju ostaje relativno visoka. Također, važno je napomenuti da većina mikroorganizama koji se otkriju u hemokulturama su patogeni uzročnici infekcija.

Najvažnija karika u cijelom procesu mikrobne obrade je uzimanje uzoraka za mikrobnu obradu. To je također najkritičniji dio procesa mikrobne obrade i izravno određuje ishod. Medicinske sestre igraju vrlo važnu ulogu jer pravilno prikupljanje uzoraka utječe na sigurnost bolesnika kroz nekoliko čimbenika: izravno utječe na skrb o bolesnicima, kontrolu infekcija, duljinu boravka u bolnici i troškove liječenja. Posljedice nepropisnog uzimanja ili transporta uzorka su neizoliranje uzročnika bolesti ili prisutnost kontaminacije, odnosno saprofitnih bakterija kao uzročnika bolesti, što dovodi do neodgovarajućeg i nepotrebnog liječenja bolesnika. Zato je od iznimne važnosti posvetiti veliki prioritet prikupljanju i transportu uzoraka za mikrobiološku obradu. Također, treba posvetiti dovoljno vremena bolesnicima kako bi se ispravno objasnila upotreba uzoraka i pratila kada je to potrebno.

Pri uzimanju uzoraka za mikrobiološku analizu potrebno je poštivati opće mjere zaštite od infekcija (rukavice, zaštitna odjeća, zaštitne maske i po potrebi zaštitne pregače).

Svaki materijal treba smatrati potencijalno zaraznim, stoga je na prikupljenom materijalu potrebno označiti posebna upozorenja, vanjska površina posude iz koje se uzima uzorak ne smije biti kontaminirana (uzorak se mora staviti u zatvorenu posudu – poklopac), preporučuje se uputnice staviti na odvojeno mjesto od uzoraka, po mogućnosti u plastičnoj vrećici. Minimizarati rukovanje uzorcima prije slanja u laboratorij, odnosno skratiti vrijeme od uzimanja do dostave (2 sata). Kad god je to moguće, prikupiti uzorke prije primjene antimikrobika i uzeti reprezentativne uzorke, odnosno izbjeći kontaminaciju vlastitim (endogenim) mikroorganizmima kao i kontaminaciju okoliša.

Potrebno je pripremiti odgovarajuću opremu za uzorkovanje (sterilne briseve, sterilne posude, jastučice za transport itd.). Oprema mora biti sterilna, kao i postupak. Prije uporabe dodataka uvijek treba provjeriti njihovo stanje: moguće oštećenje, rok valjanosti, vidljiva onečišćenja. Na svakom spremniku (posudi) jasno treba označiti: - ime i prezime bolesnika - matični broj osiguranika (MBO) - datum i vrijeme uzimanja materijala - vrstu materijala. Potrebno je uzeti dovoljnu količinu uzorka zato što premala količina može prikazati lažno negativan rezultat. Točna naznaka mjesta uzimanja uzorka je vrlo važna za laboratorij kako bi se uzorak dalje pravilno obradio i uzgojio na odgovarajućoj podlozi. Za otkrivanje anaeroba dobri uzorci su: bioplat, aspirat, punkt.

Hemokulture predstavljaju najvažniju i osnovnu dijagnostičku pretragu za otkrivanje mikroorganizama, uključujući anaerobne, aerobne i gljivične, koji mogu prodrijeti u krv i uzrokovati infekcije.

Hemokulture imaju tri glavne svrhe: potvrdu uzročnika infekcije, identifikaciju uzročnika i usmjeravanje ciljane antimikrobne terapije.

1 uzorak (set) sastoji se od aerobne bočice za hemokulturu odraslih + anaerobne bočice, a 1 dječji uzorak sastoji se od 1 aerobne boce za hemokulturu za dijete. Tijekom vrućice preporučuju se najmanje 2 serijske hemokulture.

Hemokulture se vade:

1. U slučaju akutne sepse: 2 seta uzoraka uzetih sa različitih mjesta unutar 10 minuta (npr. s lijeve i desne ruke u isto vrijeme) prije liječenja antibioticima (ne preporučuje se razmak između uzoraka duži od 1 sata)
2. Kod slučajeva neobjašnjive vrućice, preporučuje se uzeti 2-3 uzorka krvi s različitih mjesta u vremenskom razmaku od pola sata, prije nego što se očekuje da će temperatura doseći svoj maksimum. Ako su prvi rezultati negativni u prvih 24-48 sati inkubacije, preporučuje se uzeti još 2-3 uzorka kako bi se povećala vjerojatnost otkrivanja mogućeg uzročnika infekcije.
3. Kada postoji sumnja na akutni endokarditis, preporučuje se uzimanje 3 seta (uzoraka) krvi s 3 različita mjesta, uz razmak od 1-2 sata. Ovo omogućuje bolju šansu za otkrivanje infekcije i njezinog uzročnika.
4. Kod sumnje na subakutni endokarditis preporučuje se uzeti 3 serije (uzorke) krvi s 3 različita mjesta u razmaku od 15 minuta. Ako su rezultati negativni u prva 24 sata, preporučuje se ponoviti uzimanje uzoraka za 3 serije nakon 24 sata kako bi se povećala vjerojatnost otkrivanja uzročnika infekcije.

Ako se sumnja na sepsu uslijed intravaskularnog katetera potrebno je uzeti 1 set iz središnjeg venskog katetera i jednu skupinu iz periferne vene.

Anaerobne hemokulture ne treba uzimati za sigurnu urosepsu ili neaspiracijsku pneumoniju. Hemokulture je najbolje napraviti prije empirijske antimikrobne terapije.

Ako je bolesnik već na antimikrobnoj terapiji, hemokulture se uzimaju prije davanja sljedeće doze antibiotika, kada su razine antibiotika u krvi niske, a vjerojatnost otkrivanja mikroorganizama velika. Volumen krvi je najvažnija varijabla u izolaciji uzročnika. Kod odraslih osoba, preporučeni volumen 20-30 ml po kulturi - set (aerobne + anaerobne bočice).

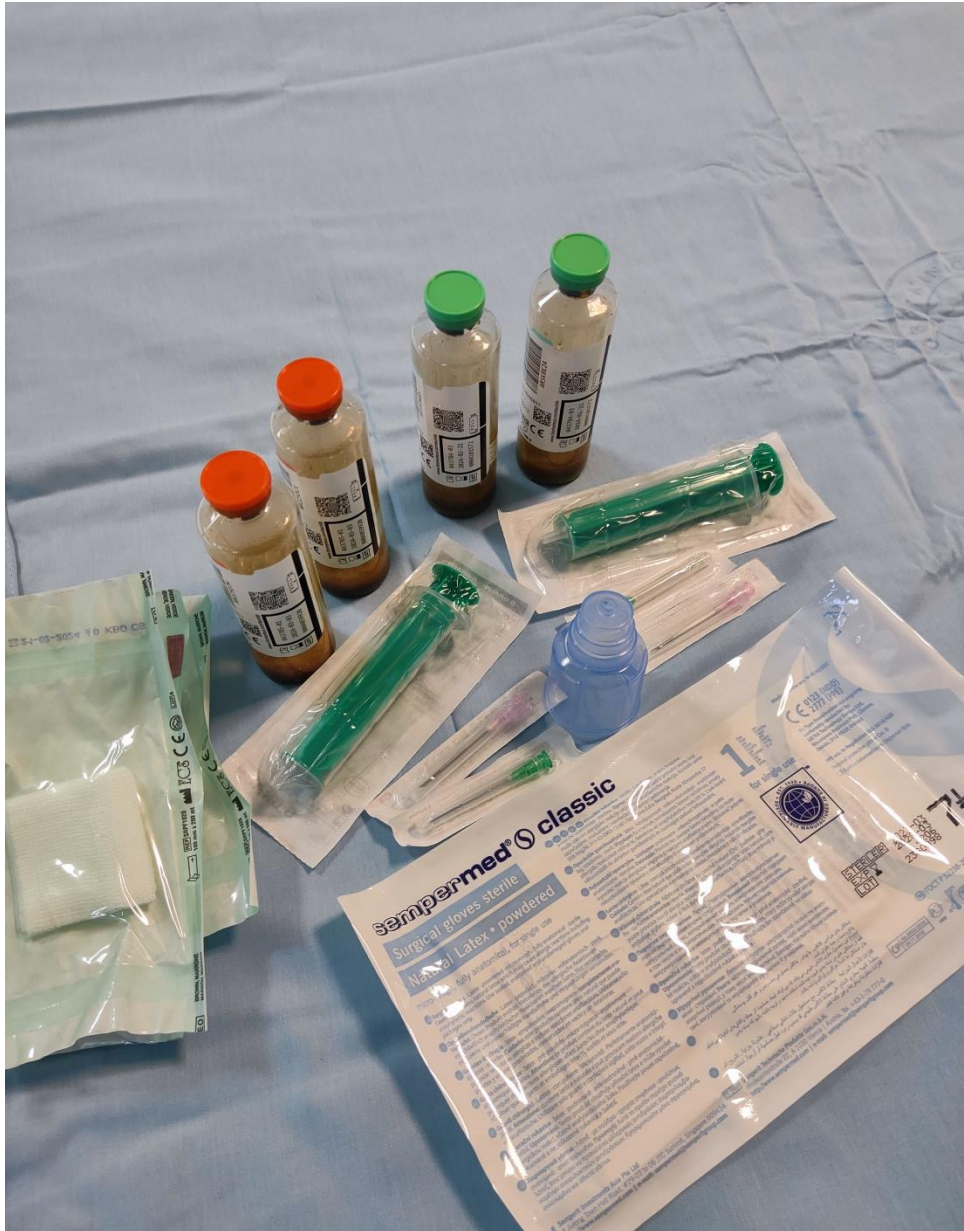
Preporuke za uzimanje hemokultura:

1. Pripremiti set za vađenje krvi - prikupiti sve potrebne materijale prije početka postupka - bočice za hemokulture upotrijebiti unutar roka valjanosti – ne koristiti bočice koje su na bilo koji način oštećene ili vidljivo kontaminirane

2. Pripremiti bočicu za inokulaciju - oprati ruke sapunom i vodom ili istrljati alkoholni pripravak, ukloniti plastični čep s bočice i dezinficirati gumeni čep sa 70% izopropanolom (60 sekundi). Koristiti novu vatu/aplikator po bočici.
3. Priprema mjesta uboda - potvrditi identitet bolesnika - ukoliko je koža vidljivo prljava treba ju detaljno očistiti vodom i sapunom - postaviti podvez
4. Oprati ruke i nositi rukavice
5. Intravensko mjesto - staviti iglu na štrcaljku, probušiti venu na željenom mjestu
6. Inokulacija bočice hemokulturom - prikupljanje uzorka krvi - prijenos krvi u bočice, počevši od anaerobnih bočica
7. Potpuni postupak prikupljanja krvi za hemokulture - Baciti iglu i štrcaljku u spremnik za otpad i pokriti mjesto uboda na odgovarajući način - Skinuti rukavice i oprati ruke ili obaviti higijensko brisanje.

Na inokuliranoj bočici i/ili na uputnici treba napisati ime i prezime osobe za uzorkovanje i točno vrijeme vađenja hemokulture, s ispravno ispunjenim podacima za upućivanje u mikrobiološki laboratorij što je prije moguće.

Pribor za uzorkovanje hemokultura prikazan je na slici 1.2.1.



Slika 1.2.1. Set za uzorkovanje hemokultura (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

### 1.3. Urinarne infekcije

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su veliki javnozdravstveni problem. Radi se o infekcijama mokraćnog sustava koju uzrokuju različiti uzročnici, a najčešći je *Escherichia coli*. Ostali uzročnici IMS su: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, i *Staphylococcus saprophyticum* [11].

Zbog visokih stopa recidiva i povećane otpornosti na antibiotike predstavljaju veliki ekonomski teret. Ako se antibiotici koriste neracionalno, pojavit će se multirezistentni sojevi. Uropatogen sadrži velik broj čimbenika virulencije uključenih u invaziju i kolonizaciju patogena. Detaljnije razumijevanje djelovanja virulentnih čimbenika potrebno je za razvoj novih lijekova za infekcije mokraćnog sustava.(IMS).

Bakterije se u mokraćnom sustavu mogu širiti uzlaznim, hematogenim i limfnim putem. Najčešći je uzlazni put. Uroinfekcije često počinju s kolonizacijom mokraćne cijevi, a pod različitim mehaničkim podražajima bakterije mogu dalje prodrijeti u mokraćni mjehur. Uroinfekcije su češće kod žena nego kod muškaraca, što je djelomično posljedica anatomske razlike. Mokraćna cijev žene je kraća i usko povezana s perianalnom regijom, što olakšava put bakterijama prema mokraćnom sustavu. Također, muškarci imaju prednost jer je sekret iz prostate baktericidan, što pomaže u sprečavanju infekcija u mokraćnom sustavu.

Postoje mnogi predisponirajući čimbenici za infekciju mokraćnog sustava, uključujući opstrukciju mokraćnog sustava (benigna hiperplazija prostate, urolitijaza, tumor), određene bolesti (dijabetes, zatajenje bubrega, imunosupresija), muški spol, stariju dob itd. Komplikacije infekcije mokraćnog sustava su urosepsa i pijelonefritis. Prisutnost bakterija u mokraći, koja se naziva bakteriurija, ukazuje na infekciju. S obzirom na kliničku sliku, razlikujemo asimptomatsku i simptomatsku bakteriuriju.

U nekateteriziranih bolesnika, bez tipičnih simptoma infekcije, evidentna je bakteriurija, definirana kao broj bakterija veći od  $10^5$  bakterija/mL urina. U kateteriziranih bolesnika bakteriurija iznad  $10^2$  bakterije/mL urina smatra se ozbiljnom zbog mogućnosti brzog širenja unutar 72 sata. Prema literaturi, IMS su druga ili treća najčešća nozokomijalna infekcija u JIM-u, nakon VAP i primarne sepse, s prevalencijom od 8% - 23%.

Oko 25% bolesnika liječenih u JIM-u razvije neku vrstu infekcije mokraćnog sustava. Najčešća je asimptomatska bakteriurija (30%), zatim cistitis (25%) i pijelonefritis (20%) [12]. Dugotrajna stalna kateterizacija mokraćnog mjehura najvažniji je čimbenik rizika za infekciju mokraćnog sustava u JIM-u. Kateterizacija je povezana s 80% do 90% infekcija mokraćnog sustava u JIM-u, a asimptomatska bakteriurija pojavljuje se u više od 90% bolesnika s kateterima na mjestu dulje od 30 dana. Infekciji mokraćnog sustava



obično prethodi kolonizacija katetera i najčešće je povezana s prisutnošću miješanih biofilmova. Biofilmovi su mikrobne zajednice nepovratno vezane za površine, proizvodeći izvanstanične polimerne tvari (EPS) dok pokazuju izmijenjena svojstva (fenotipove) u usporedbi s odgovarajućim planktonskim stanicama.

Biofilm su skupine bakterija koje su pričvršćene na površinu i / ili jedna na drugu i ugrađene u samoproizvedenu matricu. Matrica biofilma sastoji se od tvari poput proteina (npr. fibrin), polisaharida (npr. alginata) i izvanstaničnih fragmenata deoksiribunokleinske kiseline. Osim zaštite koju pruža matrica, bakterije u biofilmovima mogu koristiti nekoliko strategija preživljavanja kako bi izbjegle obrambene sustave domaćina. Ostajući uspavane i skrivene od imunološkog sustava, mogu uzrokovati lokalno oštećenje tkiva i kasnije uzrokovati akutnu infekciju. Unutar biofilma bakterije se prilagođavaju anoksiji okoliša i ograničenju hranjivih tvari izlaganjem promijenjenom metabolizmu, ekspresiji gena i proizvodnji proteina, što može dovesti do niže razine metabolizma i smanjene stope diobe stanica. Osim toga, ove prilagodbe bakterije čine otpornijima na antimikrobnu terapiju različitim mehanizmima. Tijekom infekcije biofilmom može doći do istovremenog aktiviranja urođenih i stečenih imunoloških odgovora domaćina; nijedan od njih nije sposoban eliminirati patogene biofilma, već ubrzava kolateralno oštećenje tkiva [11,12].

Do kolonizacije može doći tijekom postavljanja katetera, pri čemu se bakterije prenose s ruku zdravstvenih radnika na kateter i dalje se šire urinarnim sustavom. Te se infekcije mokraćnog sustava obično javljaju rano nakon postavljanja katetera. Bakterije koje se nalaze u perinealnom području mogu putovati od kože i kroz lumen katetera do mokraćnog mjehura i uzrokovati uobičajenu infekciju mokraćnog sustava. Najčešći uzročnici IMS u JIM-u su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Candida spp* i *Enterococcus spp*. IMS u JIM se razlikuju od drugih bolničkih IMS i po tome što prevladavaju uobičajeni bolnički mikroorganizmi rezistentni na više lijekova. Klinički je važno prepoznati i razlikovati simptomatsku IMS od asimptomatske bakteriurije. Vrućica nije neuobičajena u bolesnika s kateterizacijom; međutim, nije nužno povezana s asimptomatskom bakteriurijom i stoga se ne smije liječiti antimikrobnim lijekovima osim u bolesnika kojima je potrebna trajna kateterizacija. Oko 30% bolesnika s bakteriurijom će razviti simptomatsku infekciju mokraćnog sustava sa nekim od

simptoma koji uključuju dizuriju, vrućicu, piuriju, i suprapubičnu osjetljivost. Nespecifičnost simptoma, ponekad zbog težine stanja bolesnika i nemogućnosti dobivanja kvalitetnih anamnestičkih podataka, otežava postavljanje dijagnoze. Bijele krvne stanice pronađene u urinu mogu ukazivati na simptomatsku IMS.

IMS čine 14,7% - 18,3% svih uzroka sepse [12]. Prijenos infekcije mokraćnog sustava može dovesti do urosepse, koja se dijagnosticira ispunjavanjem dvaju ili više kriterija, od kojih su neki: porast temperature iznad 38°C ili pad temperature ispod 36°C, brzina disanja iznad 20 respiracija/minuti ili PaCO<sub>2</sub> niži od 4,3 kPa, bijele krvne stanice veće od 12000/mm<sup>3</sup> ili niže od 4000/mm<sup>3</sup>, te broj otkucaja srca veći od 90 otkucaja/min. Važno je pravodobno prepoznavanje urosepse i pravovremeno simptomatsko liječenje. Antimikrobna terapija može biti izuzetno teška zbog sve veće učestalosti bakterija rezistentnih na sve više lijekova. Poseban problem predstavlja bolničko liječenje infekcija mokraćnog sustava. Asimptomatsku bakteriuriju ne liječimo osim u imunosuprimiranih bolesnika s rekurentnim IMS, iako je učinkovitost liječenja također upitna. Potrebna je zamjena katetera, a može se primijeniti i kratkotrajna antimikrobna terapija, ako bakteriurija ne prestane. Bolesnike s izoliranim stafilokokom rezistentnim na meticilin (MRSA) i kandidurijom treba liječiti s posebnim oprezom i isključiti sistemsku infekciju.

Postoje opće mjere opreza i posebne mjere opreza. Opće mjere prevencije uroloških bolničkih infekcija su edukacija osoblja, pranje ruku, poštivanje aseptičke tehnike pri kateterizaciji, uvođenje katetera samo kada je prijeko potrebno i na što kraće vrijeme, poštivanje higijene katetera. Specifične mjere uključuju održavanje odgovarajuće diureze, redovitu promjenu urinarnog katetera i sprječavanje retrogradnog protoka urina.

Analiza urina može se napraviti na uzorcima dobivenim mokrenjem, kateterizacijom, cistocentezom, postoperativnom uretostomijom ili pomoću različitih pribora (vrećica za urin). Najčešći uzorak je srednji mlaz urina.

Urin srednjeg protoka - uzorak najmanje 4 sata nakon posljednjeg mokrenja.

Žene: Vanjski otvor mokraćne cijevi i vulvu jednom isprati čistom vodom od naprijed prema nazad (koristiti pamučni rupčić ili gazu namočenu u sterilnu fiziološku otopinu).

Muškarci: Glans i vanjski otvor mokraćne cijevi oprati vodom - ne brisati ručnikom - ispustiti prvi mlaz urina (cca 20ml urina) i sakupiti sljedećih 20-30ml u sterilnu posudu pazeći da se ne dodiruje rub. Treba čvrsto zatvoriti spremnik i očistiti izvana.

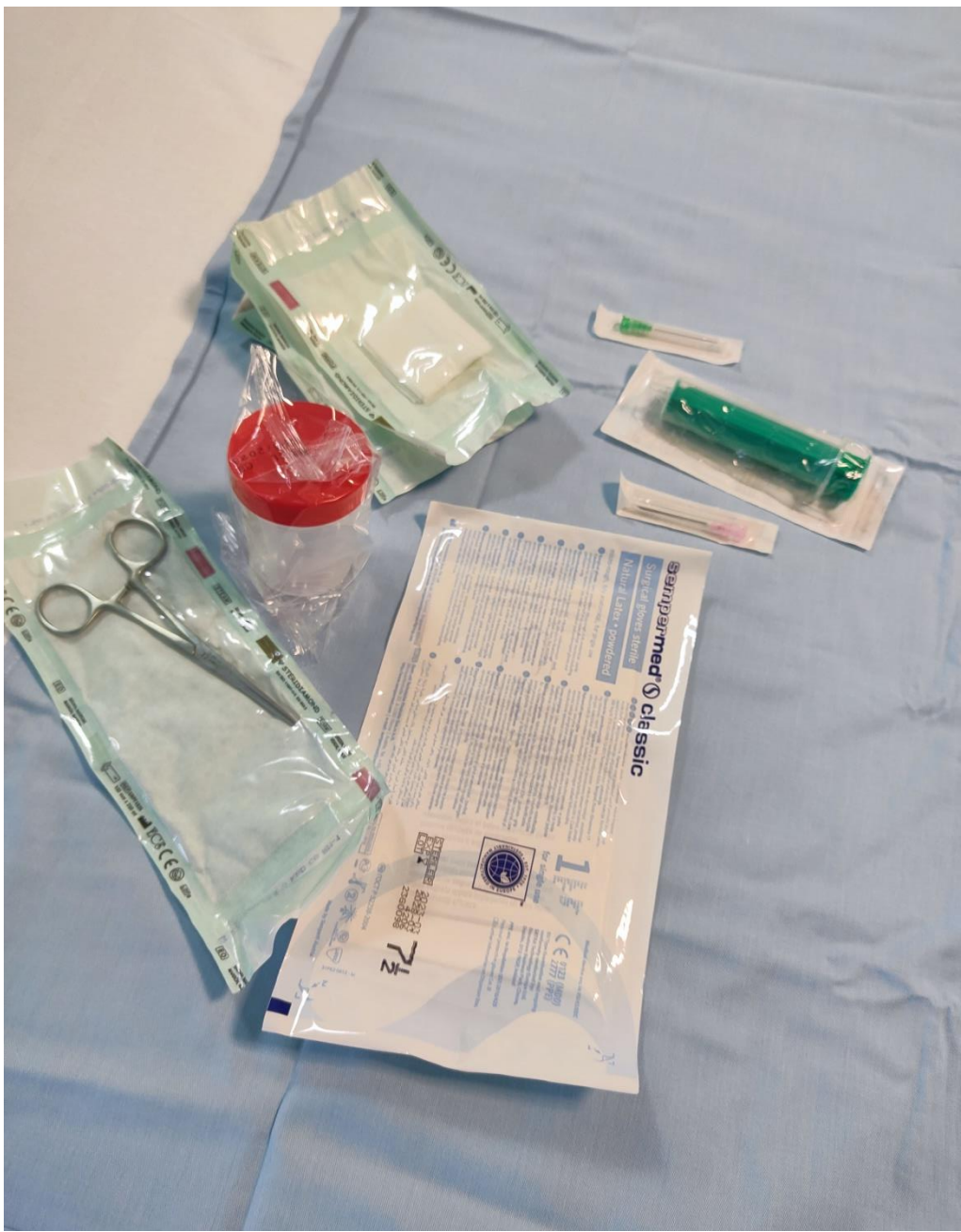
Spremnik treba označiti (ime bolesnika, vrijeme uzorkovanja) i odmah poslati uzorak u laboratorij sa uputnicom. Otvor uretre nikada ne smije doći u dodir s antisepticima (npr. benzalkonijev klorid, heksaklorofen) jer je jedna kap dovoljna da urin postane sterilan.

Postupak jednokratne kateterizacije ("in and out") urina podrazumijeva ispiranje vanjske uretre vodom i uvođenje katetera, izbacivanje prvih 15-30 ml urina, skupljanje sljedećeg mlaza urina u sterilnu posudicu. Provodi se kada uzorkovanje metodama protoka medija nije moguće. Kod postupka skupljanja urina iz trajnog katetera treba prvo provjeriti ima li u kateteru dovoljno mokraće (10 ml). Ako nema, treba klemati kateter 10-15 minuta.

Oprema potrebna za uzorkovanje uključuju: rukavice, igla i štrcaljka od 10-15 ml, jastučić natopljen alkoholom, sterilna posuda za urin. Postupak uključuje sljedeći slijed: sterilizirati mjesto uzimanja uzorka sa 70% alkohola, aspirirati 10 ml urina iglom i špricom, ulijevanje urina u sterilnu posudu, označavanje i priprema za transport. Iskorištene igle i štrcaljke treba odložiti u odgovarajuće spremnike.

Kod promjene katetera najbolje je izvlačiti urin iz novopostavljenog katetera, jer će pokupiti mikrobe koji se nalaze u mokraćnom mjehuru, a ne mikrobe na unutarnjoj stijenci katetera. Svakodnevni postupak prikupljanja urina iz urostome uključuje uklanjanje vrećice, dezinfekciju područja oko stome antiseptikom za kožu, te upotrebu jednokratnog katetera ili sterilne posudice za prikupljanje urina.

Pribor za uzorkovanje urinokultura prikazan je na slici 1.3.1.



Slika 1.3.1. Set za uzorkovanje urinokulture (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

## **2. Superinfekcije kod oboljelih bolesnika sa COVID-19 infekcijom**

Nozokomijalne infekcije smatraju se najčešćim infekcijama koje se javljaju tijekom hospitalizacije ili nakon 48 sati od prijema. Jedna od najčešćih nozokomijalno stečenih infekcija u JIM je infekcija mokraćnog sustava. Nozokomijalne infekcije uzrokovane su postupcima koji su invazivni, kao npr. endotrahealna intubacija, postavljanje središnjeg venskog i urinarnog puta, kateterizacije te su one primarni uzrok povećanog morbiditeta, mortaliteta i produžene hospitalizacije [9]. Dodatno, visoki troškovi liječenja čine ih značajnim opterećenjem. Najčešće nozokomijalne infekcije su povezane s upalom pluća, mehaničkom ventilacijom, bakterijemijom i infekcijama mokraćnog sustava.

Poznato je da su virusne infekcije dišnog sustava učestalo povezane sa bakterijskim superinfekcijama i/ili gljivičnim superinfekcijama [10]. Većina smrtnih slučajeva tijekom epidemije španjolske gripe uzrokovala je bakterijska superinfekcija, a ne virus koji uzrokuje pneumonitis [11]. Oštećenje mukocilijarnog aparata koje se javlja kao posljedica virusnih infekcija dišnog sustava, povećava vjerojatnost adhezije i uzrokuje povećanje broja bakterijskih kolonizatora [12]. Nekoliko je čimbenika identificirano kao čimbenici rizika za razvoj teške bolesti COVID-19: pretilost, plućne i srčane bolesti, dijabetes i starija životna dob. Teško je predvidjeti koji će bolesnici imati bakterijsku ili gljivičnu superinfekciju [13]. Bolesnici s COVID-19 imaju veću sklonost bakterijskoj i/ili gljivičnoj superinfekciji, a oni sa superinfekcijom imaju težak razvoj bolesti i kao posljedicu, višu stopu smrtnosti i lošiji ishod liječenja [14].

Tijekom pandemije poznate kao COVID-19 brojni bolesnici doživjeli su značajno pogoršanje zdravstvenog stanja, koje je zahtijevalo prijem u JIM. Uslijed prijema velikog broja bolesnika u bolničke zdravstvene ustanove formirane su i dodatne jedinice za intenzivno liječenje ili su se postojeće dodatno dograđivale kako bi se moglo primiti što više bolesnika. U sklopu PRIC KB Dubrava formirane su 3 intenzivne jedinice u prostorima već postojećih JIM, a dodatno su prenamijenjeni prostori za još 3 nove JIM, što je činilo kapacitet od 85 intenzivističkih kreveta. Bolesnici su bili podvrgnuti brojnim invazivnim zahvatima, specifičnim intenzivističkim postupcima i zahtijevali su duži boravak u JIM-u. Prethodno navedeno, uz nedostatak i preopterećenje osoblja,

među ostalim čimbenicima vezanim za samu bolest nepoznatu imunološkom sustavu pridonijelo je većoj sklonosti bakterijskim superinfekcijama. Gljivičnih superinfekcija bilo je manje nego u razdoblju prije pandemije, kada je učestalost nozokomijalnih infekcija u JIM bila oko 20%.

## **3. Istraživanje**

### **3.1. Ispitanici i metode**

Samo istraživanje odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava pod oznakom 2021/2309-01. Ispitanike su činili svi bolesnici u JIM koji su oboljeli od COVID-19 infekcije u razdoblju od 01. srpnja 2020. do 01. siječnja 2021. godine. Iz bolničkog informacijskog sustava (BIS, In2, Zagreb) preuzeti su podaci o bolesnicima. Bilježeni su osnovni klinički i demografski podaci iz kojih su se računali Charlson indeks komorbiditeta (CCI), SOFA zbroj, laboratorijske varijable: leukociti (WBC,  $\times 10^9$  / L), postotak neutrofila i limfocita u bijeloj krvnoj slici te njihov omjer (NLR), serumski feritin ( $\mu\text{g/L}$ ), C reaktivni protein (CRP,  $\text{mg/L}$ ), prokalcitonin (PCT,  $\text{ng/ml}$ ), interleukin 6 (IL-6,  $\text{pg/ml}$ ); uključujući i podatke o stopi smrtnosti i samom boravku u JIM.

Ciljevi ovog istraživanja su usporediti distribuciju patogena ovisno o glavnom sjelju bakterijske superinfekcije u kritično oboljelih bolesnika liječenih od COVID-19, te usporediti postoje li razlike u ekspresiji serumskih biomarkera upalnog odgovora između različitih podtipova patogena.

CCI, SOFA score, stopa smrtnosti i duljina vremena provedenog u JIM objektivni su pokazatelji povezani s uspjehom ili neuspjehom liječenja bolesnika sa COVID-19 koji su imali bakterijsku superinfekciju.

Hipoteza istraživanja je da će bolesnici koji su razvili bakterijsku superinfekciju imati duži boravak u JIM i veću stopu smrtnosti u usporedbi s onima bez bakterijske superinfekcije, te će se ta razlika posebno iskazati kod bakterijskih infekcija multirezistentnim bakterijama.

### **3.2. Statistička analiza**

Podaci su prikazani u obliku tablica i grafikona. Konstantne varijable izražavaju se kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD) ako je distribucija normalna, ili medijan i

interkvartilni raspon (IQR) ili 95% intervali pouzdanosti (CI) ako distribucija nije normalna. Normalnost distribucije procijenjena je Shapiro Wilk testom. Kategorijalne varijable izražene su brojkama i postocima.

Razlike između kontinuiranih varijabli koje su neovisne jedna o drugoj procijenjene su Studentovim t testom ili Mann-Whitneyjevim U testom, ovisno o normalnosti distribucije. Ako je proučavano više od dvije skupine, korišten je ANOVA ili Kruskal-Wallisov test, ovisno o raspodjeli, post hoc usporedba pojedinih skupina provedena je metodom Dwass-Steel-Critchlow-Fligner.

Za kontraste između ponovljenih mjerenja koji su bili značajni, korištena je post-hoc Holm-Šidakova korekcija za procjenu značajnosti razlika između skupina ili mjera, a rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti s intervalima pouzdanosti od 95%.

U slučaju tablice 2x2, korišten je  $\chi^2$  test ili Fisherov egzaktni test za testiranje razlika između kategoričkih varijabli. Vremena i vjerojatnosti preživljavanja prikazani su korištenjem Kaplan-Meierovih krivulja, a razlike u preživljenju između skupina testirane su Mantel-Coxovim log-rank testom i izražene kao omjeri rizika (HRs) s 95% CI.

P-vrijednosti  $<0,05$  smatrane su statistički značajnim, a obrada podataka i statistička analiza provedene su korištenjem programskog paketa jamovi v1.6.16 s ekstenzijama survminer i finalfit [15].



## 4. Rezultati

### 4.1. Općeniti podaci o bolesnicima i distribuciji patogena

U vremenu od 11 mjeseci (razdoblje od 1. srpnja 2020. do 1. siječnja 2021.) u intenzivistički centar PRIC KB Dubrava primljeno je 346 bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika 191 (55,2%) razvilo je superinfekciju s pozitivnim kulturama bakterija ili gljiva. Među superinficiranim bolesnicima, 79,6% ispitanika imalo je pozitivne kulture aspirata traheje, 34,8% imalo je pozitivne hemokulture, a 31,2% imalo je pozitivne urinokulture. Jedanaest posto (11%) bolesnika imalo je pozitivne kulture iz drugih uzoraka (pleuralne tekućine, cerebrospinalne tekućine, briseva kože i mekih tkiva). Distribucija kultura prema izvoru infekcije i identificiranim patogenima navedena je u tablici 4.1.1. U kohorti ispitanih superinficiranih bolesnika, CCI je bio 5 (3-6), medijan dobi bio je 72 (64-78) godine, a  $\frac{2}{3}$  bolesnika (66,3%) bili su muškarci. SOFA rezultat bio je 4 (2-5), bez razlike u usporedbi s bolesnicima bez bakterijske superinfekcije. Najčešći komorbiditeti pri prijemu u JIM bili su: hipertenzija (71%), dijabetes (34,3%), kongestivno zatajenje srca (14,9%), zatajenje bubrega (14,9%), diseminirana maligna bolesti (7,5%). Stopa smrtnosti bolesnika s bakterijskom superinfekcijom bila je 81,2%, a bolesnika bez bakterijske superinfekcije 62,1% ( $P < 0,001$ ). Medijan preživljenja bio je 13 dana za bolesnike sa superinfekcijom i 8 dana za bolesnike bez bakterijske superinfekcije.

Mikroorganizam	BAL	BAL-2	Hemokultura	Hemokultura-2	Urinokultura	Ostalo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	∅	∅	∅	∅	∅
MSSA	4	4	3	2	∅	∅
MRSA	15	25	6	∅	0	1
<i>E. Coli</i>	1	3	1	∅	8	∅
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	12	4	3	5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	1	1	∅	1	1	∅
<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48	3	3	∅	∅	∅	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	∅	2	3	4	12	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	∅	1	∅	1	1	1
<i>Acinetobacter</i> <i>Baumannii</i>	92	23	28	1	11	5
VRE	∅	∅	∅	∅	21	2
<i>Citrobacter Freundii</i>	∅	1	∅	∅	∅	∅
<i>Achromobacter</i> <i>xylooxidans</i>	1	∅	∅	∅	∅	∅
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	10	13	1	4	2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	∅	∅	2	1
<i>Candida albicans</i>	4	2	∅	∅	8	∅
<i>Candida non-albicans</i>	∅	∅	0	∅	2	∅
<i>Morganella spp.</i>	∅	1	∅	∅	∅	∅
<i>Enterococcus faecium</i>	∅	∅	2	3	5	1

**Tablica 4.1.1.** Distribucija patogena prema podrijetlu infekcije (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

## **4.2. Bolesnici sa bakterijskim pneumonijama stečenima u bolnici ili pneumonijama povezanima sa mehaničkom ventilacijom**

Od 153 bolesnika s pozitivnim kulturama aspirata traheje, njih 148 (96,7%) je bilo na mehaničkoj ventilaciji, a od ukupnog broja bolesnika u kohorti na mehaničkoj ventilaciji (278), 131 (47,1%) nije razvilo bolničku pneumoniju ( $P = 0,003$ ). Pet bolesnika (3,3%) imalo je gram-pozitivne sojeve, 9 (5,9%) imalo je gram-negativne sojeve, 2 bolesnika (1,3%) su imala koinfekciju, 134 (87,5%) bolesnika imalo je bakterije rezistentne na više lijekova izoliranih iz aspirata traheje (MDR). Tri bolesnika (1,9%) razvila su gljivičnu pneumoniju. U usporedbi s bolesnicima bez pneumonije, nije bilo statistički značajne razlike u dobi bolesnika koji su razvili VAP/HAP (71, IQR 63-79 vs 72, IQR 64-78 godina,  $P=0,729$ ), a učestalost pneumonije također nema značajne razlike. Distribucija prema spolu bila je 39% žena naspram 46,6% muškaraca,  $P=0,061$ ).

Nadalje, nije bilo statistički značajne razlike u CCI bolesnika s VAP/HAP u usporedbi s bolesnicima bez upale pluća (4, IQR 3-6 vs 5, IQR 3-7,  $P=0,062$ ). Bolesnici s VAP/HAP-om imali su značajno dulje vrijeme od prvog pozitivnog RT-PCR testa do prijema u JIM (5,5, IQR 2-10 vs 4, IQR 1-8 dana,  $P>0,001$ ) i češće su premješteni u JIM s bolničkih odjela i drugih bolničkih hitnih prijema (51,6% od ukupnog broja bilo je s odjela KB Dubrava, 44,8% s odjela iz drugih bolnica, 33,6% s odjela hitne pomoći,  $P<0,001$ ). Bolesnici s VAP/HAP-om imali su značajno duži boravak u JIM u usporedbi s bolesnicima sa sterilnim aspiratom traheje (13, IQR 9-18 u odnosu na 6 IQR 3-10 dana,  $P<0,001$ ).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu prema vrsti uzročnih mikroorganizama u bolesnika s HAP-om ili VAP-om prikazane su u tablici 4.2.1. Statistički značajne razlike između skupina u pogledu razina IL-6 nestale su nakon post-hoc DSCF prilagodbe. Sedmog dana nije bilo statistički značajnih razlika u razinama upalnih markera između skupina ili vremenskih točaka. SOFA rezultat pri prijemu bio je 3,5 (3,2-3,9, 95% CI) u bolesnika bez bakterijske pneumonije, 2,4 (0,7-4,1, 95% CI)

u bolesnika sa Gram-pozitivnim izolatima i 4,8 (3,5-6,1, 95% CI) za bolesnike sa Gram negativnim izolatima, 6,5 (3,3-9,6, 95% CI) za bolesnike sa kombiniranom superinfekcijom 3,9 (3,7-4,3, 95% CI), za bolesnike s patogenima rezistentnim na više lijekova izoliranim iz aspirata dušnika te 4 (2,3-5,7, 95% CI) kod bolesnika sa gljivičnom pneumonijom. U bolesnika s gljivičnom pneumonijom nije bilo statističke razlike između skupina. Jedina statistički značajna razlika bila je sedmi dan u odnosu na dan prijema kod bolesnika bez pneumonije (4, IQR 2-6) i kod bolesnika s MDR pneumonijom (5, IQR 3-7). Sedmog dana nije bilo statističke razlike u SOFA rezultatu između skupina. Povezanost između stope smrtnosti kod IC i izoliranih patogena u aspiratu traheje navedena je u tablici 4.2.2. Bolesnici bez VAP/HAP i oni s gram-negativnim bakterijama kao jedinim patogenom imaju značajno nižu stopu smrtnosti od drugih organizama.

	Sterilno	Gram +	Gram -	Kombinirano	MDR	Gljivično	P
Leuko (x10 <sup>9</sup> /l)							0,496 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	12,4 (6,9)	12,1 (3,1)	15,7 (7,3)	7,7 (3,2)	12,3 (5,6)	13,4 (6,5)	
Raspon	2,1 – 56,7	7,5 – 16,1	7,2 – 26,5	5,3 – 11,2	2,2 – 39,1	7,5 – 23,2	
Neutrofil (%)							0,495 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	84,5 (14,7)	91,4 (4,2)	89,7 (6,1)	86,2 (8,3)	87,1 (12,2)	88,3 (8,1)	
Raspon	6,4 – 97,7	85,3 – 95,2	78,6 – 95,4	75,5 – 91,4	8,6 – 95,6	77,8 – 96,2	
Limfociti(%)							0,910 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	7,3 (7,2)	4,2 (3,4)	5,5 (4,5)	8,2 (3,5)	6,5 (9,2)	7,1 (7,2)	
Raspon	0,4 – 67,4	2,1 – 10,6	1,4 – 13,5	5,4 – 12,5	0,1 – 87,1	1,2 – 14,4	
NLR							0,432 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	20,7 (24,1)	28,0 (13,1)	29,42(20,6 )	11,7 (5,1)	24,0 (21,4)	35,0 (30,0)	
Raspon	0,4 – 235,5	7,8 – 43,1	5,6 – 62,4	5,8 – 15,3	0,2 – 173,1	5,2 – 74,9	
CRP (mg/l)							0,426 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	129,1 (88,3)	119,7 (65,1)	120,1 (49,1)	107,3 (53,8)	148,9 (94,6)	122,8 (47,3)	
Raspon	3,0 – 444,1	48,6 – 224,5	34,1 – 181,2	46,8 – 150,1	3,2 – 546,2	58,2 – 163,6	
PCT (ng/ml)							0,950 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	4,1 (14,4)	4,8 (10,1)	8,1 (13,7)	1,5 (1,8)	3,5 (11,4)	3,5 (5,1)	
Raspon	0,0 – 100,1	0,2 – 23,2	0,2 – 42,3	0,1 – 3,5	0,0 – 100,2	0,1 – 12,4	
IL-6 (pg/ml)							0,006 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	220,5 (392,2)	199,2 (259,8)	63,3 (103,2)	1011,1 (847,2)	189,2 (340,3)	113,1 (141,2)	
Raspon	0,0 – 1500,2	20,1 – 648,6	12,0 – 337,5	33,0 – 1500,2	0,1 – 1500,4	0,0 – 359,5	
Feritin (mg/l)							0,640 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	1396(1203)	628 (546)	1263 (912)	815 (351)	1370 (1032)	1655 (1863)	
Raspon	0- 4500	63 - 1304	33- 2695	499 – 1195	72- 4502	0 - 3744	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test, \*Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

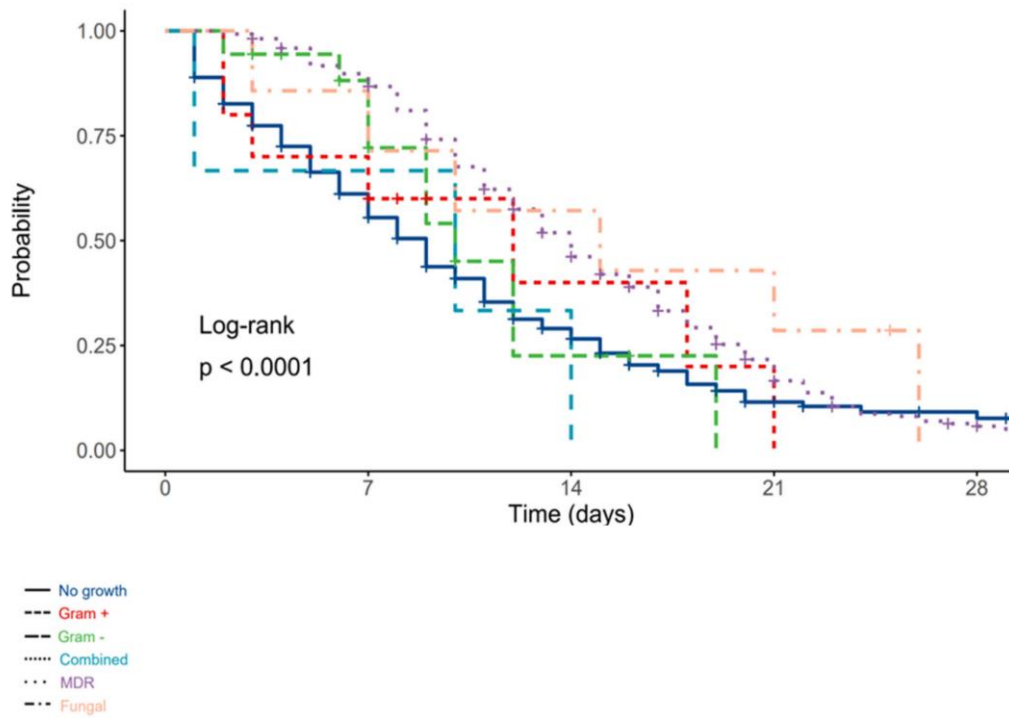
**Tablica 4.2.1.** Upalni markeri prema vrsti patogena donjeg dišnog sustava u bolesnika koji su dobili bakterijski HAP (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

BAL		JIM smrtnost		Ukupno
		D	N	
Sterilno	Zabilježeno	123	70	193
	% unutar retka	63,7 %	36,3 %	100,0 %
Gram+	Zabilježeno	3	2	5
	% unutar retka	60 %	40,0 %	100,0 %
Gram-	Zabilježeno	5	4	9
	% unutar retka	55,6 %	44,4 %	100,0 %
Kombinirano	Zabilježeno	2	0	2
	% unutar retka	100,0 %	0,0 %	100,0 %
MDR	Zabilježeno	116	18	134
	% unutar retka	86,6 %	13,4 %	100,0 %
Gljivično	Zabilježeno	3	0	3
	% unutar retka	100 %	0 %	100,0 %
Ukupno	Zabilježeno	251	95	346
	% unutar retka	72,5 %	27,5 %	100,0 %

$\chi^2$  24.49, P=0.003

**Tablica 4.2.2.** Izolirani patogeni donjeg dišnog sustava i stope mortaliteta (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

Prosječna stopa preživljenja u bolesnika bez upale pluća bila je 9 (8-9, 95% CI) dana, 12 (3-14, 95% CI) u bolesnika s gram-pozitivnim bakterijama, 9 dana (7-14, 95% CI) u bolesnika s gram-negativnim bakterijama, 10 dana (1-14, 95% CI) u bolesnika s kombiniranom superinfekcijom, 14 dana (13-15, 95% CI) u bolesnika s MDR i 15 dana (7-14, 95% CI) u bolesnika s gljivičnim patogenima. Na slici 4.1.1. prikazane su razlike uz stopi preživljenja između skupina.



**Slika 4.2.1.** Kaplan Meierov dijagram koji prikazuje razlike u vremenu preživljavanja prema vrsti patogena donjeg dišnog sustava (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

### 4.3. Bolesnici s pozitivnim hemokulturama

Od 66 bolesnika s pozitivnim hemokulturama, 13 bolesnika je imalo gram-pozitivne bakterije, 1 bolesnik je imao gram-negativne bakterije, 2 bolesnika su imala kombiniranu infekciju, s gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama u krvi, a izolirane su MDR kod 5 bolesnika. Značajne razlike nije bilo u dobi između bolesnika s pozitivnim hemokulturama i bolesnika čije su hemokulture bile sterilne (72, IQR 64-79 vs 71, IQR 64-79 godina,  $P=0,125$ ). Nadalje, učestalost pozitivnih hemokultura nije se razlikovala ovisno o spolu (18,9% žena i 19,8% muškaraca,  $P=0,563$ ). Značajne razlike nije bilo u CCI između bolesnika s pozitivnim hemokulturama i bolesnika sa sterilnim hemokulturama ( $P=0,090$ ), međutim, bolesnici s MDR mikroorganizmima imali su značajno viši CCI od bolesnika s gram-negativnim mikroorganizmima (4 IQR 3-6 vs 4 IQR 2-2,  $P=0,001$ ).

Bolesnici s pozitivnom hemokulturom nisu imali značajne razlike u razdoblju između prvog pozitivnog RT-PCR testa i vremena prijema u JIM (5, IQR 2-10 vs 5, IQR 1-9 dana,  $P=0,07$ ), međutim, bolesnici koji su imali pozitivne hemokulture, češće su primani u JIM s bolničkih odjela i JIM drugih bolnica (ukupno 22,2%), i to: 9 % od ukupnog broja bolesnika primljeno je s odjela, 24,6% s JIM drugih bolnica, 12,2% primljeno je s hitne službe,  $P=0,003$ ).

Trajanje boravka u JIM bilo je značajno dulje kod bolesnika s pozitivnim hemokulturama nego u bolesnika koji su imali sterilne hemokulture (14, IQR 9-20 nasuprot 8 IQR 4-12 dana,  $P<0,001$ ). Razlike u razinama upalnih parametara u serumu kod prijema, prema vrsti mikroorganizama uzročnika bolesti u bolesnika s pozitivnim hemokulturama, navedene su u tablici 4.3.1. Značajne razlike između skupina u pogledu razine PCT izgubljene su nakon post hoc DSCF postupka. Usporedbom razine upalnih parametara na dan prijema i 7. dana hospitalizacije u JIM uočeno je značajno smanjenje broja limfocita u bolesnika sa sterilnim hemokulturama ( $P=0,032$ ) kao i u bolesnika s MDR kulturama ( $P=0,026$ ), povećanje omjera neutrofila i leukocita također je primijećeno u bolesnika sa sterilnim hemokulturama ( $P=0,004$ ). Dodatno, razina CRP značajno se smanjila u bolesnika sa sterilnim hemokulturama ( $P<0,001$ ), a razina IL-6 značajno se povećala u bolesnika s gram-negativnim bakterijama u hemokulturama u usporedbi s drugim skupinama ( $P<0,05$ ). SOFA rezultat pri prijemu bio je 3,9 (3,6-4,1,



95% CI) za bolesnike sa sterilnim kulturama u krvi, 3,2 (2,2-4,2, 95% CI) za bolesnike s gram-pozitivnim organizmima u krvi, 6,5 (3,3-9,7, 95% CI) za bolesnike s gram-negativnim mikroorganizmima, 2,3 (0-4,9, 95% CI) u bolesnika s kombiniranom superinfekcijom, 3,6 (3,2-4,1, 95% CI) u bolesnika s izoliranim MDR patogenima i 4 (0-8,5, 95% CI) u bolesnika s izolatom gljive, te nije bilo značajne razlike između skupina.

	<b>Sterilno</b>	<b>Gram +</b>	<b>Gram -</b>	<b>Kombinirano</b>	<b>MDR</b>	<b>P</b>
Leuko (x10 <sup>9</sup> /l)						0,304 <sup>1</sup>
Prosjek(SD)	12,1 (6,1)	14,7 (7,4)	18,2 (8,3)	16,2 (3,1)	12,5 (6,4)	
Raspon	1,9 – 56,7	6,3 – 27,4	12,1 – 23,7	14,2 – 18,3	4,8 – 39,1	
Neutrofili (%)						0,980 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	86,1 (12,7)	85,4 (17,5)	89,7 (3,5)	88,1 (7,6)	85,2 (15,3)	
Raspon	6,5 – 97,5	29,8 – 95,2	87,2 – 92,2	82,6 – 93,5	10,5 – 97,7	
Limfociti (%)						0,619 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	6,9 (6,2)	10,2 (18,7)	4,0 (0,6)	7,2 (6,6)	7,7 (12,1)	
Raspon	0,2 – 69,3	1,5 – 68,1	3,5 – 4,5	2,5 – 12,1	0,5 – 87,1	
NLR						0,966 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	22,4 (23,7)	27,2 (18,2)	22,5 (5,1)	22,1 (21,5)	22,6 (19,2)	
Raspon	0,4 – 235,5	0,4 – 62,6	19,0 – 26,2	6,9 – 37,3	0,2 – 87,6	
CRP (mg/l)						0,652 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	136,2 (91,2)	115,5 (60,3)	193,1 (140,5)	107,0 (7,2)	147,7 (88,3)	
Raspon	3,0 – 546,2	25,0 – 223,3	93,7 – 292,5	101,8 – 111,0	24,1 – 454,2	
PCT (ng/ml)						0,020 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	3,0 (9,2)	3,4 (7,2)	19,7 (27,1)*	1,0 (1,0)	8,6 (24,2)*	
Raspon	0,0 – 100,1	0,1 – 23,2	0,2 - 39,1	0,3 - 1,6	0,1 – 100,1	
IL-6 (pg/ml)						0,715 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	219,2 (388,1)	133,5 (181,5)	342,0 (405,8)	80,0 (15,2)	160,4 (320,7)	
Raspon	0,0 – 1500,1	6,1 – 648,6	55,0 – 629,2	69,3 – 90,5	7,6 – 1500,1	
Feritin (mg/l)						0,306 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	1364 (1156)	1360 (1082)	3090 (1992)	1331(467)	1319 (871)	
Raspon	0-4500	146- 3745	1680- 4500	1000 - 1662	72 - 4208	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test, \* Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

**Tablica 4.3.1.** Upalni markeri prema vrsti patogena u bolesnika s pozitivnim hemokulturama. (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

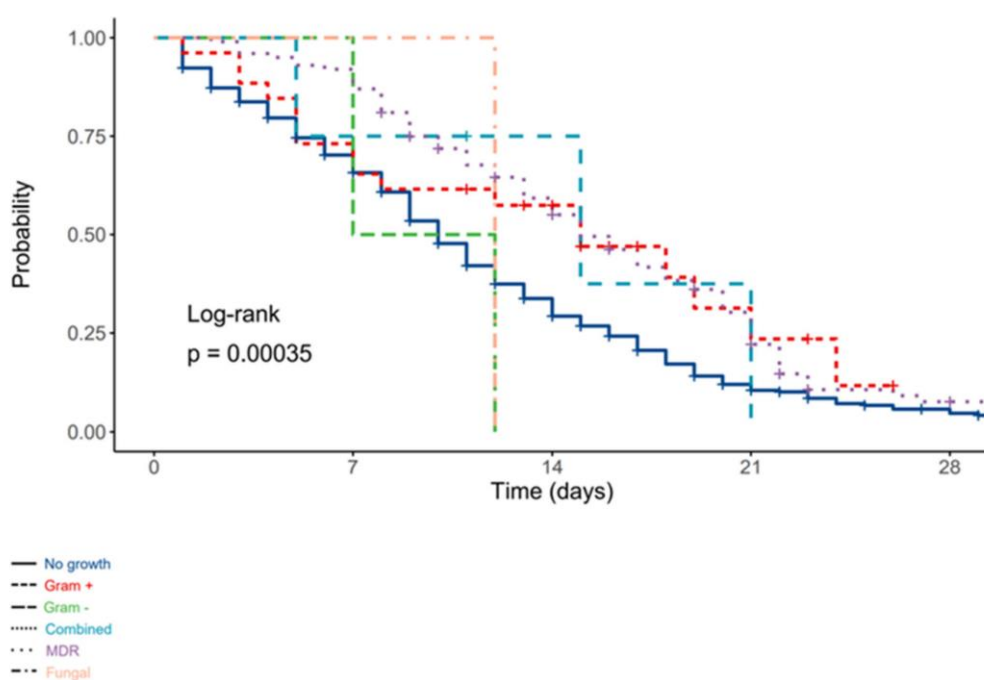
U usporedbi SOFA skora na dan prijema i 7. dana, postoji značajna razlika u bolesnika sa sterilnim hemokulturama (4,9, 4,6-5,3 95% CI, P<0,001), te u bolesnika s MDR (5,3, 4,7-5,9 95% CI, P<0,001). Osim toga, bolesnici s gram-negativnim bakterijama u krvi imali su značajno viši SOFA rezultat 7. dana u usporedbi s ostalim bolesnicima, osim u usporedbi s onima s gljivičnim bakterijama u krvi. Povezanost između stope smrtnosti u JIM i prisutnosti izoliranih patogena u hemokulturama prikazana je u tablici 4.3.2., i nije bilo značajne razlike između skupina. Prosječna stopa preživljenja u bolesnika sa sterilnim kulturama bila je 10 dana (9 - 11, 95% CI), 15 dana (7 - NA, 95% CI) u bolesnika s gram pozitivnim bakterijama, 9,5 dana (7 -NA, 95% CI) u bolesnika s gram-negativnim bakterijama, 15 dana (5 -NA, 95% CI) u bolesnika s kombiniranom superinfekcijom i 12 dana (N/A - N/A , 95% CI) u bolesnika s MDR bakterijama u krvi.

Hemokultura		JIM smrtnost		Ukupno
		D	N	
None	Zabilježeno	197	82	279
	% unutar retka	70,6 %	29,4 %	100,0 %
Gram+	Zabilježeno	8	5	13
	% unutar retka	61,5 %	38,5 %	100,0 %
Gram-	Zabilježeno	1	1	2
	% unutar retka	50 %	50 %	100,0 %
Kombinirano	Zabilježeno	1	1	2
	% unutar retka	50,0 %	50,0 %	100,0 %
MDR	Zabilježeno	42	8	50
	% unutar retka	84,0 %	16,0 %	100,0 %
Gljivično	Zabilježeno	1	0	1
	% unutar retka	100,0 %	0,0 %	100,0 %
Ukupno	Zabilježeno	250	96	346
	% unutar retka	72,5 %	27,5 %	100,0 %

$\chi^2$  5.899, P=0.311

**Tablica 4.3.2.** Patogeni u hemokulturama i stope mortaliteta (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

Uspoređujući bolesnike sa sterilnim hemokulturama, omjer hazarda je bio 0,59 (0,36-0,96,  $p=0,034$ ) u bolesnika s gram-pozitivnim kulturama, 1,59 (0,40-6,39,  $p=0,513$ ) u bolesnika s gram-negativnim kulturama, 0,66 ( 0,21-2,05,  $p=0,470$ ) u bolesnika s kombiniranim uzročnicima u krvi, 0,60 (0,47-0,76,  $p<0,001$ ) u bolesnika s MDR u krvi i 1,13 (0,16-8,03,  $p=0,905$ ) u bolesnika s gljivičnim izolatima u krvi. (Slika 4.2.1.).



**Slika 4.3.1.** Kaplan Meierov dijagram koji prikazuje razlike u vremenu preživljavanja prema vrsti patogena iz hemokulture (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

#### 4.4. Bolesnici s pozitivnim urinokulturama

Od 60 bolesnika s pozitivnim urinokulturama, 10 bolesnika je imalo bakterije koje su bile gram-pozitivne, 11 bolesnika je imalo bakterije koje su bile gram-negativne, a dvoje je imalo kombinaciju, i gram-pozitivne i negativne. MDR bakterije nađene su u urinu 26 bolesnika, a gljivične bakterije pronađene su u 11 bolesnika. Žene su imale veću vjerojatnost za razvoj urinarne infekcije nego muškarci (25% u odnosu na 13,6%,  $P < 0,001$ ). Nije bilo značajne razlike u učestalosti urinarnih infekcija s obzirom na dob (72, IQR 66-79 vs 72, IQR 63-68,  $P = 0,667$ ). U analizi bolesnika sa i bez urinarne infekcije nije bilo značajne razlike u CCI ( $P = 0,847$ ). Dodatno, nije bilo značajne razlike u vrijednostima CCI s obzirom na uzrok urinarne infekcije ( $P = 0,701$ ).

Bolesnici s pozitivnim urinokulturama imali su značajno duži vremenski period između prvog pozitivnog RT-PCR testa i prijema u JIM (5, IQR 2-11 vs 5, IQR 1-9 dana,  $P = 0,027$ ), češće su bili primljeni u JIM s bolničkih odjela i iz drugih ustanova (18,4% ukupnog broja primljeno je u JIM s bolničkih odjela, 24,6% s drugih ustanova i 11,8% s hitne službe,  $P < 0,006$ ). Trajanje vremena boravka u JIM također je produženo u bolesnika s pozitivnim urinokulturama u usporedbi s bolesnicima bez IMS (12,5, IQR 9-18 vs 8, IQR 4-13 dana,  $P < 0,001$ ).

Razlike u razinama upalnih parametara u serumu pri prijemu prema vrsti mikroorganizama koji su uzročnici bolesti u bolesnika s pozitivnim urinokulturama prikazane su u tablici 4.4.1. Nije bilo značajnih razlika između skupina. U bolesnika bez infekcije mokraćnog sustava 7. dan je značajno povećan broj bijelih krvnih stanica i omjer bijelih krvnih stanica i limfocita, a smanjen je i broj limfocita ( $P < 0,001$ ). Bolesnici s MDR infekcijama u mokraći imali su značajno veći broj neutrofila od bolesnika bez urinarne infekcije ( $P = 0,049$ ).

	Sterilno	Gram +	Gram -	Kombinirano	MDR	Gljivično	P
Leuko (x10 <sup>9</sup> /l)							0,984 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	12,4 (6,5)	12,2 (5,1)	11,6 (5,1)	8,8 (NA)	12,1 (5,5)	12,67(4,2)	
Raspon	1,9 – 56,5	6,4 – 21,5	6,5–26,5	8,8 – 8,8	5,2- 26,5	9,1 – 22,7	
Neutrofili (%)							0,565 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	85,3 (14,4)	88,8 (4,5)	88,7 (5,2)	78,5 (NA)	89,1 (7,1)	88,7 (5,0)	
Raspon	6,5 – 97,4	82,1 – 94,6	79,5 – 94,1	78,7 – 78,7	64,0 – 97,7	81,5 – 96,3	
Linfociti (%)							0,937 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	7,3 (8,6)	6,9 (4,1)	6,6 (4,4)	10,7 (NA)	5,9 (5,2)	5,8 (3,2)	
Raspon	0,2 – 87,1	2,5 – 14,2	1,5 – 15,2	10,7 – 10,7	1,2 – 20,5	1,5 – 11,7	
NLR							0,928 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	22,5 (24,0)	18,2 (11,7)	22,5 (18,1)	7,4 (NA)	26,1 (17,6)	23,1(18,6)	
Raspon	0,2 – 235,5	5,7 – 37,2	5,3 – 62,7	7,4 – 7,4	3,1 - 68,3	6,9 – 64,1	
CRP (mg/l)							0,531 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	135,5 (90,3)	134,2 (83,3)	110,5 (68,4)	111,0 (NA)	160,1 (75,0)	164,3 (130,8)	
Raspon	3,0 – 545,1	25,0 – 243,2	4,7 – 266,5	111,0 – 111,0	24,1 – 313,0	44,9 – 455,3	
PCT (ng/ml)							0,325 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	3,9 (12,8)	2,6 (3,1)	1,6 (3,5)	0,1 (NA)	2,2 (3,5)	12,3 (29,3)	
Raspon	0,0 – 100,0	0,1 – 8,6	0,1 – 14,2	0,1 – 0,1	0,1 – 15,5	0,1 – 100,0	
IL-6 (pg/ml)							0,880 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	204(364)	171 (115)	162 (364)	14 (NA)	285 (521)	185 (342)	
Raspon	0 - 1500	68 - 332	7 - 1392	14 - 14	7 - 1500	13 - 1203	
Ferritin (mg/l)							0,602 <sup>1</sup>
Prosjek (SD)	1396 (1132)	1238 (1034)	877 (1184)	1192,0 (NA)	1471 (1184)	1149 (517)	
Raspon	0,0 - 4500	209- 3288	9- 4500	1192 - 1192	65 - 4501	206 - 1818	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test, \* Statistički značajna razlika nakon DSCF usporedbe

**Tablica 4.4.1.** Upalni biljezi prema vrsti patogena u bolesnika s pozitivnom urinokulturom. (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

SOFA rezultat pri prijemu bio je 3,8 (3,5-4,0, 95% CI) za bolesnike bez urinarne infekcije, 4,1 (3,0-5,3, 95% CI) za bolesnike s gram-pozitivnim bakterijama u urinu, 2,9

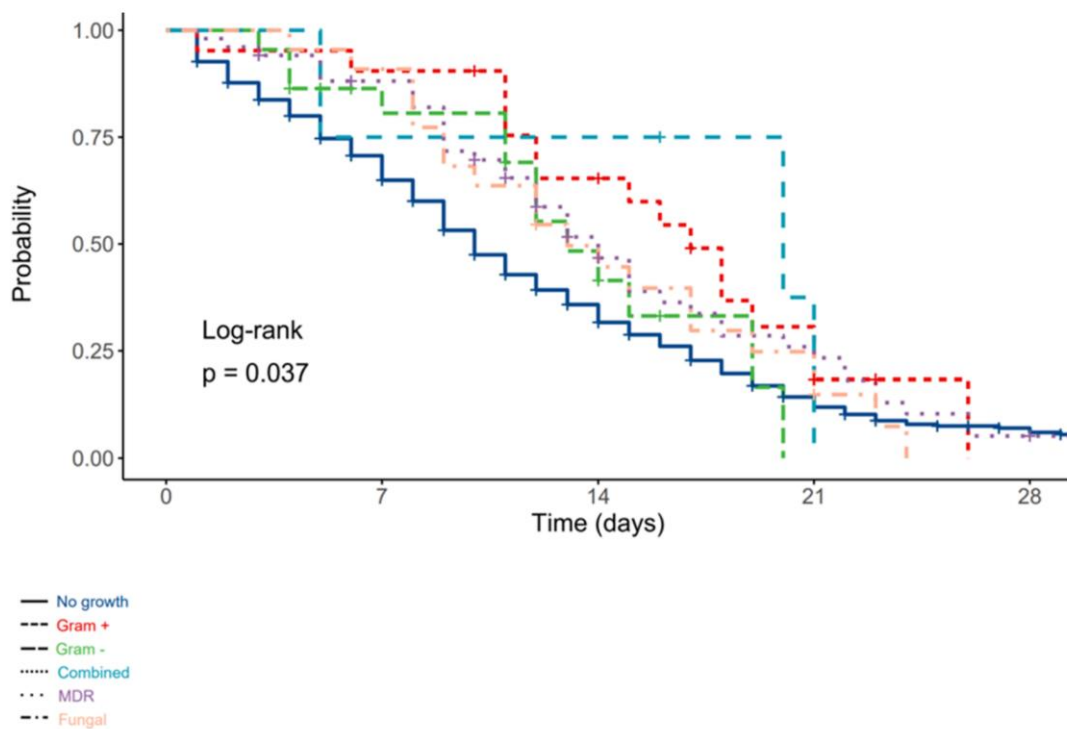
(1,8-4,1, 95 % CI) za bolesnike s gram-negativnim bakterijama, 2,0 (0-4,6, 95% CI) u bolesnika s kombiniranom infekcijom, 3,8 (3,1-4,4, 95% CI) u bolesnika s izoliranom rezistencijom na više lijekova i 5,5 (4,5 -6,4, 95% CI) u bolesnika s gljivičnim izolatom. Bolesnici s izolatom gljiva iz kulture urina imali su viši SOFA rezultat od onih s gram-negativnim i sterilnim organizmima iz kulture urina. Povezanost između stope smrtnosti u JIM i broja izoliranih patogena u urinokulturama prikazana je u tablici 4.4.2., nije bilo značajne razlike između skupina.

Urinokultura		JIM smrtnost		Ukupno
		N	D	
Sterilno	Zabilježeno	81	205	286
	% unutar retka	28,3 %	71,7 %	100,0 %
Gram+	Zabilježeno	3	8	11
	% unutar retka	27,2 %	72,8 %	100,0 %
Gram-	Zabilježeno	4	7	11
	% unutar retka	40,9 %	59,1 %	100,0 %
Kombinirano	Zabilježeno	1	1	2
	% unutar retka	50 %	50,0 %	100,0 %
MDR	Zabilježeno	4	21	25
	% unutar retka	16 %	84 %	100,0 %
Gljivično	Zabilježeno	1	10	11
	% unutar retka	9,1 %	90,9 %	100,0 %
Ukupno	Zabilježeno	95	251	346
	% unutar retka	27,4 %	72,6 %	100,0 %

$\chi^2$  4.582, P=0.461

**Tablica 4.4.2.** Patogeni u urinokulturi i stope mortaliteta u JIM. (Autor: Danijela Kralj-Husajna)

Prosječno trajanje preživljenja u bolesnika sa sterilnim urinokulturama je 10 (9-11, 95% CI) dana, 17 (12-NA, 95% CI) u bolesnika s gram-pozitivnim bakterijama, 13 (12-NA, 95% CI) u bolesnika s gram-negativnim bakterijama, 20 (5-9, 95% CI) u bolesnika s kombiniranom infekcijom, 14 (12-18, 95% CI) u bolesnika s MDR i 13 (10-21, 95% CI) u bolesnika s gljivičnim izolatima u urinu. Omjer rizika bio je 0,56 (0,34-0,93,  $p=0,025$ ) u bolesnika s gram-pozitivnom urinokulturom, 0,75 (0,43-1,30,  $p=0,307$ ) u bolesnika s gram-negativnom urinokulturom, 0,54 (0,17-1,68,  $p=0,285$ ) u bolesnika s kombiniranim patogenima u urinokulturi, 0,71 (0,52-0,98,  $p=0,036$ ) u bolesnika s MDR uzročnicima u urinokulturi i 0,78 (0,50-1,23,  $p=0,284$ ) u bolesnika s gljivičnim izolatima u urinokulturi. (Slika 4.3.1.).



**Slika 4.4.1.** Kaplan Meierov dijagram koji prikazuje razlike u vremenu preživljavanja prema vrsti patogena u urinarnoj kulturi (Autor: Danijela Kralj-Husajna)



## 5. Rasprava

U dostupnim, objavljenim istraživanjima učestalost bakterijskih superinfekcija u bolesnika s COVID-19, kreće se u vrlo širokom rasponu, od 3,7% do 47,5% [16]. U ovom istraživanju je učestalost bakterijskih i gljivičnih infekcija iznosila 55,3%, što je više od ostalih dostupnih rezultata istraživanja. Međutim, nije moguće u potpunosti uspoređivati objavljene studije, obzirom da postoje značajne razlike u proučavanim populacijama (indikacije za prijem u JIM, različita dob i komorbiditeti bolesnika, prijem iz drugih bolničkih ustanova ili od kuće i sl.), što otežava usporedbu. Incidencija superinfekcija učestalo je proučavana, no multifaktorijalna analiza čimbenika koji utječu na stopu smrtnosti relativno rijetko je rađena, uz značajnu heterogenost proučavanih varijabli što otežava izravnu usporedbu istraživanja.

### 5.1. Sustavi bodovanja kritično oboljelih bolesnika i njihova primjena u ovom istraživanju

U ovom istraživanju, jedna od varijabli koje smatramo značajnim za procjenu kliničkog statusa kritično oboljelog bolesnika te stupnja oštećenja njegovih organskih sustava je SOFA (stupnjevana procjena organskog oštećenja - *engl. sequential assessment of organ failure*), a u tablici 8. prikazan je način izračuna SOFA zbroja. Prema *Surviving Sepsis* smjernicama, ukoliko je došlo do povećanja SOFA zbroja za 2 ili više u bolesnika sa potvrđenim sijelom infekcije, smatra se da je bolesnik septičan. Komponente prema kojima se izračunava SOFA zbroj prikazane su u tablici 5.1.1.

	<b>Bodovi</b>				
<b>Organski sustav</b>	0	1	2	3	4
<b>Dišni</b>					
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>400(53.3)	<400(53.3)	<300(40)	<200(26.7)	<100(13.3)
<b>Koagulacijski</b>					
Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	<150	>150	<100	<50	<20
<b>Jetra</b>					
Bilirubin - mg/dL (mmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0(204)
<b>Kardiovaskularni</b>					
	MAP >70mmHg	MAP <70mmHg	dopamin ili dobutamin > 5 mcg/kg/min	dopamin 5-15 ili adrenalin <0.1 ili noradrenalin <0.1 mcg/kg/min	dopamin >15 adrenalin >0.1 ili noradrenalin >0.1 mcg/kg/min
<b>Središnji živčani</b>					
Glasgow koma zbroj (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Bubrezi</b>					
Kreatinin - mg/dL (umol/L)	<1.2(110)	1.2-1.9(110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9(300-400)	>5.0 (440)
Diureza				<500	<200

**Tablica 5.1.1.** Komponente za izračun SOFA zbroja (Preuzeto sa web mjesta: <https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/sepsis-septic-shock>)

Isto tako korišten je CCI (engl. Charlson Comorbidity Index) koji je jednostavna i lako primjenjiva metoda za procjenu težine bolesnika i rizika smrti od prisutnih komorbiditeta i učestalo se koristi kao prediktor dugoročne prognoze i preživljenja. Vrijednosti CCI skora 1-2 predstavljaju mali rizik, CCI 3-4 značajan rizik, a veći od 5 veliki rizik za smrtni ishod unutar predefiniranog razdoblja.

U kritično oboljelih bolesnika, CCI i SOFA koriste se sinkrono sa ciljem promatranja stope unutar bolničke smrtnosti u kontekstu postojećih kroničnih bolesti, ali i akutnog stanja bolesnika prilikom prijema u JIM.

## 5.2. Distribucija uzročnika ovisno o sijelu infekcije

Najčešće bakterijske superinfekcije među kritično oboljelim s COVID-19 su pneumonija, s incidencijom od 48,9% do 85% i bakterijemija, s incidencijom od 30% do 47% [17]. Infekcija urinarnog trakta javlja se u 28% do 32%. U ovom istraživanju, među bolesnicima sa superinfekcijom, 79,6% imalo je upalu pluća, 34,8% imalo je bakterijemiju, a 31,2% imalo je infekciju mokraćnog sustava. Dobiveni rezultati u skladu su s većinom studija koje analiziraju incidenciju superinfekcije kod bolesnika s COVID-19 koji se liječe u JIM.

U ovom istraživanju, najčešći uzročnik sekundarne pneumonije je *Acinetobacter baumannii* u prvom izolatu (66,8%) i *MRSA* u drugom izolatu (30,1%). Najčešći uzrok bakterijemije u početnoj fazi bio je izolat *Acinetobacter baumannii* (65,5%), dok je u drugom izolatu najzastupljeniji uzročnik bio je *Enterococcus spp* (37,5%). Najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava bio je *Enterococcus faecalis* (20,9%).

## 5.3. Usporedba rezultata KB Dubrava sa rezultatima drugih istraživanja

U drugim dostupnim istraživanjima, većina bolesnika bili su muškarci (55,4%) [18]. Manja osjetljivost žena na virus COVID-19 moguća je zbog uloge X kromosoma i spola, hormona, urođenog i stečenog imuniteta [19]. Bolesnici koji su razvili superinfekciju imali su duži medijan preživljenja u usporedbi s drugim bolesnicima. Lijekovi primjenjivani u liječenju COVID-19 mogu imati svoj učinak na imunosupresiju i time povećati učestalost nozokomijalnih infekcija. Nadalje, ovaj se nalaz može povezati s kortikosteroidnom i antikoagulantnom terapijom bolesnika. Liječenje kortikosteroidima ublažilo je oluju izazvanu citokinima uzrokovanu SARS-CoV-2, dok je antikoagulantna terapija spriječila pojavu krvnih ugrušaka. Učestalost smrtnosti oboljelih od COVID-19 kod kojih se razvila bolnička infekcija je visoka i značajnija je od stope smrtnosti u ne COVID-19 JIM [20].

Velik broj bolesnika s ozbiljnom kliničkom prezentacijom COVID-19 zahtijevao je njihov prijem u JIM i primjenu mehaničke ventilacije [21]. Mehanička ventilacija ima dugoročni nepovoljan učinak na dišni sustav, te uz sedaciju i relaksaciju povećava vjerojatnost razvoja nozokomijalne pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom (VAP) što je dokazano i ovim istraživanjem. Od ukupnog broja bolesnika 47,1% nisu imali VAP (P 0,001).

Ranija istraživanja su pokazala da bolesnici koji su mehanički ventilirani imaju veću vjerojatnost razvoja VAP-a u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali COVID-19, ali uzročnici su identični [22]. Postoje značajne razlike između studija u učestalosti VAP-a kod COVID-19 bolesnika. Blonz i sur. izvijestili su o incidenciji VAP-a od 48,9%, Moretti i sur. incidenciji od 54,3% i Maes i sur. o incidenciji od 79% [23]. U ovom istraživanju, učestalost VAP-a kod bolesnika s COVID-19 bio je vrlo visok i iznosi 77%. Uzrok visoke incidencije pripisuje se činjenici da su podaci prikupljeni u prvim valovima COVID-19 pandemije kada su se zbog sigurnosti zdravstvenih radnika i straha od zaraze osoblja bolesnici rjeđe bronhoskopirali, te se VAP nije mogao pravovremeno prepoznati i ispravno identificirati ispravnim i zaštićenim uzimanjem uzorka za analizu. Isto tako, bolesnici su dolazili u KB Dubrava iz drugih bolničkih odjela i JIM-ova mnogih bolnica, sa već prisutnim bakterijskim infekcijama uz dodatni nalaz COVID-19 i brojne komorbiditete i već na postojećoj mehaničkoj ventilaciji, što je svakako pridonijelo ovakvoj visokoj učestalosti.

Slično ranijim studijama o VAP-u, ova studija je imala najveći broj izolata u skupu podataka višestruko rezistentne bakterije MDR (87,5%) - *Acinetobacter* i *MRSA*. Dodatno, najčešći uzroci kasnog VAP-a su MDR bakterije [24], a bolesnici u ovom istraživanju su imali znatno duže vremensko razdoblje od prvog pozitivnog RT-PCR-a testiranja do prijema u JIM. Taj podatak je važan, jer su bolesnici dolazili s teškim kliničkim slikama COVID-19, s već razvijenom pneumonijom i respiracijskom insuficijencijom, koja je zahtijevala značajno duže intenzivno liječenje i mehaničku ventilaciju. Bolesnici s MDR bakterijom imali su značajno viši SOFA rezultat 7. dana, što prognostički znači znatno teži oblik bolesti i veću smrtnost u usporedbi s niskim SOFA skorom. Bolesnici sa sterilnim kao i gram-negativnim bakterijama imali su manji mortalitet, a ukupna smrtnost bolesnika sa stopom sekundarne upale pluća bila je 84%.

Stopa smrtnosti je izuzetno visoka, što je posljedica visoke učestalosti sekundarne pneumonije u ovoj studiji. Nismo uspjeli dokazati značajnu razliku u vrijednostima upalnih parametara, no COVID-19 bolesnici imaju povišene upalne parametre i zbog teškog oblika osnovne bolesti, a važno je naglasiti da za točnu dijagnozu vrijednosti upalnih parametara treba razmatrati zajedno s kliničkom slikom i kombinirati s drugim dijagnostičkim postupcima poput mikrobiološke analize. Isto tako, bolesnici su kod prijema u JIM već bili s značajno razvijeno teškom kliničkom slikom COVID-19 i često prisutnom superinfekcijom, te stoga i prvi nalazi kod prijema imaju povišene vrijednosti upalnih parametara. Bakterijemija, koja se dokumentira pozitivnim hemokulturama, česta je komplikacija tijekom COVID-19, ali i kod svih kritično oboljenih u JIM [25]. Kao i u prethodnim istraživanjima [26], najčešći uzročnik bakterijemije bile su MDR bakterije (75,1%) *Enterococcus faecium* i *Acinetobacter*. Bolesnici s MDR i gram-negativnom bakterijemijom imaju veći CCI od onih s gram-pozitivnom bakterijemijom. Bolesnici s više komorbiditeta imaju slabiji imunološki sustav i osjetljiviji su na infekcije uzrokovane MDR virusima. Bakterijemija je bila češće uzrokovana patogenima koji su se širili bolničkim odjelima i odjelima intenzivne medicine i iz drugih bolnica, što svakako pridonosi visokoj prevalenciji bakterijemije u ovom istraživanju.

Zbog prethodno navedenog dugotrajnog utjecaja liječenja na progresiju superinfekcije bolesnici s nesterilnim hemokulturama imaju duže prosječno trajanje hospitalizacije u usporedbi s bolesnicima sa sterilnim hemokulturama. To se može pripisati progresiji sepsa što iziskuje dugotrajno liječenje, ali otežava i produžuje boravak u JIM. U nekim ispitivanjima COVID-19, bolesnici s bakterijemijom imali su višu koncentraciju CRP i prokalcitonina [27], što se u ovom istraživanju nije uspjelo pokazati. Proces dijagnosticiranja bakterijemije također se temelji na empirijskom pravilu. Kriterij za uključivanje antimikrobne terapije ne bi trebale biti samo povišene serumske vrijednosti upalnih biomarkera, nego i klinički supstrat na kojem počiva sumnja na bakterijsku infekciju, uz prilagodbe vrste i doze antimikrobnih lijekova ovisno o kliničkom i laboratorijskom odgovoru bolesnika na terapiju. U ovom istraživanju značajan pad broja limfocita zabilježen je 7. dana boravka u JIM. Limfopenija se pripisuje nenamjernom imunološkom odgovoru na bolest koja je uzrokovana virusom i opisuje ozbiljnost kliničke slike bolesnika s COVID-19. CRP, odgovor akutne faze, obično je

veći kod bolesnika s COVID-19, te također može poslužiti kao pokazatelj bakterijske superinfekcije. Povišene razine CRP-a, poput IL6, povezane su s ozbiljnosti kliničke slike u bolesnika s COVID-19.

Omjer između limfocita i leukocita, izračunat iz apsolutnog broja limfocita i neutrofila također ukazuje na stupanj intenziteta upale, oštećenje imunološkog sustava, a značajno povećanje postotka ukazuje na progresiju bolesti kod bolesnika s COVID-19. Imaju razvijenu bakterijemiju, imaju teži oblik bolesti COVID-19 i bolest ima dugotrajan tijek. Dodatno, značajan pad limfocita u slučaju MDR bakterijemije tijekom 7. dana hospitalizacije u JIM govori o odgovoru na mjere liječenja bolesti. Porast SOFA zbroja nakon 7. dana liječenja bio je prisutan u bolesnika bez porasta bakterija u bronhoaspiratu te u bolesnika kojima su izolirani multirezistentni uzročnici.

Bolesnici s bakterijemijom uzrokovanom gram-negativnim bakterijama imali su značajno veću vrijednost SOFA skora 7. dan u usporedbi s ostalim skupinama, kao i značajan porast IL-6. Navedeno se može povezati s razvojem teške gram-negativne sepse. Stopa mortaliteta u literaturi vrlo je varijabilna, u rasponu od 68% do 100%, a ukupna stopa mortaliteta u ovoj studiji je 54,5%. Stopa smrtnosti bolesnika s bakterijemijom bila je 81,2%.

Urinarni kateteri predstavljaju značajan rizik za razvoj urinarnih infekcija među bolesnicima koji su hospitalizirani.

U ovom istraživanju većina bakterija koje uzrokuju urinarne infekcije su MDR (42,5%). Druga istraživanja su otkrila da su primarni uzročnici *Enterococcus faecium* i *Enterococcus faecalis* koje je slično ovom istraživanju po tome što se usredotočuje na jedan od najčešćih uzroka [28]. Žene imaju veću sklonost urinarnim bolestima zbog anatomske konfiguracije, što je potvrdilo i ovo istraživanje, gdje nisu otkrivena značajna odstupanja u pogledu dobi ili CCI. Bolesnici s urinarnom infekcijom imali su značajno duže vrijeme od prvog pozitivnog nalaza PCR-a do prijema u JIM. Češće su primani u JIM i bolničke odjele i imali su značajan utjecaj na produženi boravak u JIM. Slično sekundarnoj infekciji i bakterijemiji, rezultati ove studije potvrđuju da je dugotrajno liječenje jedan od primarnih uzroka razvoja superinfekcije. Slično drugim

bolesnicima s COVID-19 i superinfekcijom, uočeno je povećanje broja leukocita i omjera leukociti/limfociti te 7. dana hospitalizacije u JIM rezultiralo je padom limfocita. U istraživanju su bolesnici s MDR uroinfekcijom imali značajno veće vrijednosti neutrofila od bolesnika koji nemaju uroinfekciju, što je usporedivo s drugim radovima, jer osim što su pokazatelji težine COVID-19, oni su i pokazatelji bakterijske infekcije. Značajno viši SOFA rezultat zabilježen je u bolesnika s gljivičnim uzročnikom infekcije mokraćnog sustava, što se objašnjava povećanom prevalencijom upotrebe antibiotika širokog spektra u bolesnika s dugotrajnim liječenjem i teškom kliničkom slikom. Stopa smrtnosti bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava je 19,54%. Zbog prekomjernog priljeva bolesnika u bolnički zdravstveni sustav, i to s teškim i razvijenim kliničkim slikama, nedostatka kvalificiranog osoblja, pretrpanosti bolničkih odjela i intenzivnih jedinica, bez mogućnosti dobre i pravovremene izolacije bolesnika s MDR, korištenja zaštitne opreme koja je znatno otežavala rad osoblju, a u prvim valovima pandemije bila je i u nedostatku, povećao se prijenos infekcije među bolesnicima. Unatoč tome što su nozokomijalne superinfekcije česte, najvažniji čimbenik je dobra prevencija, te izolacija bolesnika s MDR, kako bi se smanjio mortalitet i morbiditet u jedinicama intenzivne medicine u pandemijskom i nepandemijskom dobu.

## **6. Uloga medicinskih sestara/tehničara za vrijeme COVID-19 pandemije**

Osobe i zanimanja koja su izložena visokom riziku od izlaganja virusu SARS-CoV-2 na radnom mjestu uključuju medicinske sestre i tehničare koji pružaju skrb bolesnicima s potvrđenom bolesti COVID-19.

Pandemija COVID-19 dovela je do velikog opterećenja zdravstvenih sustava diljem svijeta, s posebnim izazovima za sestrinsku profesiju. Sestre su se suočile s jednim od najvećih izazova u povijesti svoje profesije, budući da su bile izložene direktno potencijalnom izvoru širenja virusa.

Pandemijska kriza je znatno smanjila pripravnost njegovatelja za pružanje zdravstvene skrbi, budući da nisu imali na raspolaganju adekvatne komunikacijske kanale i smjernice za upravljanje nepredvidivim situacijama.

Zbrinjavanje oboljelih i sve veća kompleksnost zdravstvene njege postaje sve teža zbog novih uvjeta rada. Za pružanje kvalitetne i sigurne zdravstvene njege često je potrebno primijeniti dodatne vještine u sestrinstvu.

Medicinske sestre/tehničari igraju ključnu ulogu u njezi svakog bolesnika i sastavni su sudionici zdravstvenog tima. Oni pružaju zdravstvenu skrb bolesnicima i sve su više uključeni u procjenu individualnih zdravstvenih potreba.

Također, medicinske sestre imaju ulogu savjetovanja i edukacije bolesnika i njihovih obitelji. Pružaju podršku članovima obitelji kako bi razvili vještine i znanje potrebne za pružanje odgovarajuće skrbi i podrške svojim bližnjima. U ovom kontekstu, ističe se njihova predanost svakodnevnom radu, koji zahtijeva velike napore, humanost i empatiju u obavljanju svih aktivnosti.

S pojavom prvih oboljelih od COVID-19, pritisak na zdravstveni sustav dodatno se povećao zbog nedostatka dovoljnog broja medicinskih sestara i tehničara, uz potrebu za posebnom organizacijom rada na odjelima za izolaciju. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske poduzelo je mjere za privremenu reorganizaciju medicinskog



osoblja, što uključuje medicinske sestre i tehničare, između različitih zdravstvenih ustanova [29].

Osim toga, naređena je obvezna mobilizacija svih zdravstvenih radnika, uključujući i zapošljavanje umirovljenih zdravstvenih radnika. Kako bi se spriječilo širenje zaraze među zaposlenicima, organiziran je izvanredni režim grupnog rada djelatnika, kroz dvotjedna dežurstva. Bez potrebnog vremena za pripremu ili prilagodbu, zaposlenici su prisiljeni educirati se tijekom obavljanja svakodnevnih poslova o tome kako koristiti zaštitnu opremu i sredstva, kako usvojiti i primjenjivati preporuke i protokole rukovanja s kontaminiranim materijalima, a sve u cilju smanjenja opasnosti od infekcije, uz prisutan i strah za vlastito zdravlje [30]. Unatoč nedostatku ljudskih resursa i opreme, kao i nedostatka savjetovanja i podrške za očuvanje mentalnog zdravlja, sestrinska profesija je pokazala da je i dalje sposobna pružiti najbolju zdravstvenu skrb i boriti se protiv opasnih zaraznih bolesti, kao što je COVID-19.

Tijekom razdoblja zabrane posjeta zbog epidemiološke situacije, važnost komunikacije i koordinacije između bolesnika, liječnika i obitelji postigla je najveću razinu. Ovo je istaknulo potrebu za uspostavom informacijskog centra i formiranjem tima koji će pružati informacije o stanju bolesnika. Isto tako, ističe se važna uloga sestrinskog kadra i u pružanju psihološke pomoći svima koji osjećaju potrebu za takvom pomoći.

Pravilna i kvalitetna komunikacija je bitan uvjet bez kojeg nema kvalitetnog odnosa između menadžera i radnika, a jasno je da sama definicija menadžmenta uključuje rad s drugima i uz pomoć drugih za postizanje ciljeva.

Pandemija COVID-19 imala je utjecaj na sve aspekte ljudske djelatnosti, uključujući i sestrinstvo. Značajno je izmijenjen način na koji su se aktivnosti prije obavljale, pa se aktivnosti moraju provoditi zahtjevnijim, složenijim i inovativnijim metodama. Kao što se promijenio način na koji živimo, putujemo na posao, pozdravljamo se i obavljamo druge svakodnevne aktivnosti, tako je i njega ušla u fazu "nove normale". Postupci koji su prije pandemije bili rezervirani isključivo za određene jedinice ili odjele, tijekom pandemije su postali učinkoviti i obavezni za cijeli zdravstveni sustav.

Pandemija COVID-19 donijela nam je brojne izazove i opterećenja. Zdravstveni sustav kao i medicinske sestre/tehničari moraju smoci snage i ustrajnosti da prebrode sve

prepreke koje se pojavljuju. Ustrajnost je iznimno potrebna kvaliteta u sestrinstvu i njegovateljskim profesijama. Medicinske sestre i tehničari koji se ističu svojim kvalitetama, odlučnošću i suosjećanjem često se opisuju kao osobe koje posjeduju izdržljivost i snagu potrebnu za prevladavanje prepreka i izazova svakodnevnog života.

Manjak medicinskih sestara/tehničara u svijetu je u kritičnoj fazi. Čimbenici nužni za svakodnevnu karijeru medicinske sestre koji utječu na kvalitetu zdravstvene skrbi i financijsko upravljanje opisani su kao ustrajnost i odlučnost u postizanju ciljeva. Poučavanje novih medicinskih sestara/tehničara o važnosti i rad na razvijanju kvaliteta koje poboljšavaju odlučnost postići će zadovoljstvo poslom i time osigurati bolju zdravstvenu skrb sestara/tehničara koji podučavaju i mentoriraju nove medicinske sestre/tehničare [31].

Menadžment sestrinstva suočava se s ogromnim izazovima u organizaciji sestriinske skrbi. Multidisciplinarni pristup bolesniku i razumijevanje različitih uloga u timu od iznimne su važnosti za pružanje najbolje moguće skrbi. Medicinske sestre/tehničari prva su linija obrane uz bolesnike. Sudjelovali su u logističkoj organizaciji, pružanju pomoći i podrške osoblju, brizi o njihovom smještaju, opremi i osvježanju, što je u to vrijeme bilo vrlo važno.

## **7. Zaključak**

Učestalost bakterijskih superinfekcija kod kritično bolesnih s COVID-19 izaziva veliku zabrinutost i iznosi 55,3%. Najčešće bakterijske superinfekcije bile su VAP, bakterijemija i infekcije mokraćnog sustava. Najčešći uzročnici ove bolesti su MDR bakterije. Bolesnici sa sekundarnom infekcijom imaju duži period bolesti i produžen boravak u JIM, s povećanom stopom smrtnosti. Povećanje omjera neutrofila/leukocita i pad limfocita imaju prediktivnu vrijednost u procjenjivanju same progresije bolesti. Stopa mortaliteta kod kritično oboljelih COVID-19 bolesnika izuzetno je visoka. Pandemija COVID -19 testirala je zdravstvene radnike diljem cijelog svijeta. Važnost sestrinskog poziva došla je do izražaja, jer su medicinske sestre i tehničari bili ti koji su pokazali svoju izvanrednu predanost i borbu za ljudsko zdravlje i svaki ljudski život. Na kraju, važno je istaknuti da je kontinuirana edukacija medicinskih sestara i tehničara, kao i postizanje visokih akademskih stupnjeva obrazovanja, od izuzetne važnosti za unapređenje njihove uloge i kvalitete zdravstvene skrbi.

## 8. Literatura

- [1] N. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B. Yang, J. Song, i sur. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
- [2] P. Zhou, X. Yang, lou, X. Wang, L. Zhang, i sur. pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020. 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [3] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Web mjesto: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [4] M. Levi, T. Iba i sur. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):309–312.
- [5] J. Peršec, A. Šribar, T. Kereš. Organizational aspects of intensive care unit resource allocation in a primary respiratory intensive care center specialized for the treatment of SARS-COV-2 patients. *Croat Med J*. 2020;61:304-5 <https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.304>
- [6] V. L. Nag, & N. Kaur. Superinfections in COVID-19 Patients: Role of Antimicrobials. *Dubai Medical*. 2021. <https://doi.org/10.1159/000515067>
- [7] T. Chen, D. Wu, H. Chen, W. Yan, D. Yang, G. Chen, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368: m1091.
- [8] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506.
- [9] I. Kuzman. Pneumonije: Uzročnici i dijagnostika. *Medicus*. 2005.14( 1\_ARI), 71-82.

- [10] M.H. Scerbo, H.B. Kaplan, A. Dua, D.B. Litwin, C.G. Ambrose, Lj. Moore i sur. Beyond Blood Culture and Gram Stain Analysis: A Review of Molecular Techniques for the Early Detection of Bacteremia in Surgical Patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17:294- 302.
- [11] A.L. Flores-Mireles, Jn. Walker, M. Caparon, Sj. Hultgren. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13 (5), str. 269–284.
- [12] B. Baršić. Nosocomial urinary tract infections and urosepsis. *Medicus [Internet]*. 2006;15(2):269–73.
- [13] S. Edwardson & C. Cairns. Nosocomial infections in the ICU. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 2019., 20 (1): 14-18.
- [14] I. Martin-Loeches, A. Sanchez-Corral, E. Diaz, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011; 139(3): 555-62.
- [15] Jamovi project (2018). Jamovi (Version 1.6.16) [Computer Software]. Dostupno na: <http://www.jamovi.org>".
- [16] J.F. Brundage, G. Shanks. Deaths from Bacterial Pneumonia during 1918–19 Influenza Pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1193-1199. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071313>
- [17] R. Wilson, R. Dowling, A. Jackson. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. *Eur Respir J*. 1996;9(7):1523-30.
- [18] N.J. Atallah, H. M. Warren, M.B. Roberts, R. H. Elshaboury, M.R. Bidell, et al. (2022) Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLOS ONE* 17(1): e0262342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262342>
- [19] B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan, V. Leung, D. Westwood, D. R. MacFadden, J.R. Soucy, N. Daneman. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol*

Infect. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711058; PMCID: PMC7832079.

[20] L.F. Westblade, M.S. Simon, & M.J. Satlin.. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. In Trends in Microbiology. 2019, 29 (10): 930-941

[21] G. Blonz, A. Kouatchet, N. Chudeau, E. Pontis, J. Lorber, A. Lemeur, i sur. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. Critical Care. (2021) <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w>

[22] M. Falcone, G. Tiseo, C. Giordano, A. Leonildi, i sur. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: A prospective observational study. In Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020, 76 (4): 1078-1084 <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>

[23] S. Jaillon, K. Berthenet, C. Garlanda. Sexual dimorphism in innate immunity. ClinRev Allergy Immunol. 2019;56:308–21.24.

[24] A.B. Docherty, E.M. Harrison, C.A. Green, H.E. Hardwick, R. Pius, L. Norman, i sur.. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO.Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>, m1985.17

[25] J. Chastre, C.E. Luyt. Does this patient have VAP? Intensive Care Med. 2016; 42(7):1159–63.,

[26] G. Blonz, A. Kouatchet, N. Chudeau, E. Pontis, J. Lorber, A. Lemeur, i sur. (2021). Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. Critical Care, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w> ,

[27] Nj. Rhodes, C. Cruce, J.N. O'Donnell, R.G. Wunderink, A.L. Hauser, et al. Resistance trends and treatment options in Gram-negative ventilator-associated pneumonia. Curr Infect Dis Rep 2019;20(2):3. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0609-x>.

- [28] Z. Pasquini, I. Barocci, L. Brescini, B. Candelaresi, S. Castelletti, i sur. (2021). Bloodstream infections in the COVID-19 era: results from an Italian multi-centre study. *International Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.065>)
- [29] A. Duckworth, J.J. Gorss. Self-Control and grit: related but separable determinants of success. *Curr Dir Psychol Sci*. 2014; 23(5):319–25.
- [30] Ministarstvo zdravstva. Odluka o mjerama mobilizacije, organizacije i rasporeda rada i radnog vremena, promjene mjesta i uvjete rada zdravstvenih ustanova i njihovih radnika i privatnih zdravstvenih radnika u mreži javne zdravstvene službe te korištenja medicinsko-tehničke opreme i ostalih sredstava [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravstva;2020.  
<https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//2020%20CORONAVIRUS//ODLUKA%20I%20IZMJENA%20ODLUKE%20MJERE%20MOBILIZACIJE.>, dostupno 28.08.2023.
- [31] E. Huffman, D. Athanasiadis, E. Anton, L. Haskett, D. Doster, D. Stefanidis, N. Lee. How resilient is your team? Exploring healthcare providers' well-being during the COVID-19 pandemic. *Am J Surg*. 2021;221(2):277-84.

## 9. Popis tablica i slika

Tablica 4.1.1 Distribucija patogena prema podrijetlu infekcije (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	23
Tablica 4.2.1 Upalni markeri prema vrsti patogena donjeg dišnog sustava u bolesnika koji su dobili bakterijski HAP (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	26
Tablica 4.2.2 Izolirani patogeni donjeg dišnog sustava i stope mortaliteta (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	27
Tablica 4.3.1 Upalni markeri prema vrsti patogena u bolesnika s pozitivnim hemokulturama. (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	31
Tablica 4.3.2 Patogeni u hemokulturama i stope mortaliteta (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	32
Tablica 4.4.1 Upalni biljezi prema vrsti patogena u bolesnika s pozitivnom urinokulturom. (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	35
Tablica 4.4.2 Patogeni u urinokulturi i stope mortaliteta u JIM. (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	36
Tablica 5.1.1 Komponente za izračun SOFA zbroja (Preuzeto sa web mjesta: <a href="https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/sepsis-septic-shock">https://www.ebmedicine.net/topics/infectious-disease/sepsis-septic-shock</a> ) .....	39
Slika 1.1.1 Set za uzorkovanje bronhoaspirata (Autor: Danijela Kralj-Husajna) .....	5
Slika 1.2.1 Set za uzorkovanje hemokultura (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	12
Slika 1.3.1 Set za uzorkovanje urinokulture (Autor: Danijela Kralj-Husajna) .....	17
Slika 4.1.1 Kaplan Meierov dijagram koji prikazuje razlike u vremenu preživljavanja prema vrsti patogena donjeg dišnog sustava (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	28
Slika 4.2.1 Kaplan Meierov dijagram koji prikazuje razlike u vremenu preživljavanja prema vrsti patogena iz hemokulture (Autor: Danijela Kralj-Husajna) .....	33
Slika 4.3.1 Kaplan Meierov dijagram koji prikazuje razlike u vremenu preživljavanja prema vrsti patogena u urinarnoj kulturi (Autor: Danijela Kralj-Husajna).....	37



# Sveučilište Sjever



SVEUČILIŠTE  
SJEVER

## IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Halima Halim Husajina (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Bakterijska superinfekcija u kritično oboljela (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

*Bakterijska superinfekcija u kritično oboljela  
s COVID-19  
infekcijom u jedinici intenzivne  
medicinske*

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Halim Husajina  
(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.