Mikrobiološke osobitosti bakterijemije u Kliničkom bolničkom centru Split u 2018. godini

Galić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:343437

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

IVA GALIĆ

MIKROBIOLOŠKE OSOBITOSTI BAKTERIJEMIJE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2018. GODINI

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. prim. dr. sc. ANITA NOVAK dr. med.

Split, listopad 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

IVA GALIĆ

MIKROBIOLOŠKE OSOBITOSTI BAKTERIJEMIJE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U 2018. GODINI

DIPLOMSKI RAD

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. prim. dr. sc. ANITA NOVAK dr. med.

Split, listopad 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu

Republika Hrvatska

Znanstveno područje:	Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje:	Farmacija
Nastavni predmet:	Farmaceutska mikrobiologija
Tema rada:	je odobrena na 70. sjednici Vijeća studija Farmacija, 8. sjednici Vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 5. sjednici Vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor:	doc. prim. dr. sc. Anita Novak
Pomoć pri izradi:	doc. prim. dr. sc. Anita Novak

Mikrobiološke osobitosti bakterijemije u Kliničkom bolničkom centru Split u 2018. godini

Iva Galić, broj indeksa 155

Uvod: Bakterijemija koja se razvija u sepsu predstavlja veliki zdravstveni problem u svijetu, a njena dijagnostika i liječenje stvara ogromne troškove i opterećenje za zdravstveni sustav. Temelj u liječenju su empirijski antimikrobni lijekovi čija se učinkovitost pokazala najvećom u slučaju rane i odgovarajuće primjene.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio utvrditi učestalost i distribuciju najznačajnijih uzročnika bakterijemije u Kliničkom bolničkom centru Split u 2018. godini te ispitati njihovu osjetljivost na antimikrobne lijekove.

Materijali i metode: U ovom retrospektivnom opažajnom istraživanju korišteni su podatci arhive Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split. U istraživanje su konsekutivno uključeni svi izolati iz hemokultura (izuzev ponavljajućih, tkz. „copy“ sojeva) kojima je ispitana osjetljivost na antibiotike u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Rezultati: Ukupno je izolirano 1165 primoizolata iz hemokultura i ispitana im je osjetljivost na antimikrobne ljekove. Gram pozitivne bakterije su izolirane češće (66 %) od Gram negativnih. Najčešće izolirane Gram pozitivne bakterije su koagulaza negativni stafilokoki (28 % svih pozitivnih hemokultura). Najčešće izolirana Gram negativna bakterija je *E. coli* (10,7 %). Svi izolati stafilokoka osjetljivi su na vankomicin, bez obzira radi li se o koagulaza negativnim ili koagulaza pozitivnim sojevima i bez obzira na prisutnost meticilinske rezistencije. Svi izolati *E. coli* bili su osjetljivi na imipenem i meropenem, dok 7,3 % izolata *K. pneumoniae* stvara karbapenemaze (KPC). Određeni dio enterobakterija (22,4 % ukupno izoliranih *E. coli* i 35,4 % izolata *K. pneumoniae*) stvara beta laktamaze proširenog spektra (ESBL). Svi izolati *Acinetobacter spp* bili su osjetljivi na kolistin, većinom osjetljivi na ampicilin/sulbaktam i rezestentni na ostale testirane antibiotike. Najveća rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* bila je na kinolone, a najniža na amikacin.

Zaključak: Ispitivanje osjetljivosti bakterijskih izolata iz hemokulture neizostavni je dio dobre mikrobiološke prakse. Na osnovu praćenja rezultata osjetljivosti kroz određeni vremenski period, može se odrediti učinkovita empirijska terapija, koja se korigira prema rezultatima testiranja osjetljivosti.

Ključne riječi: sepsa, bakterijemija, antimikrobna osjetljivost
Rad sadrži: 55 stranica, 22 slika, 3 tablice i 15 referenci
Jezik izvornika: hrvatski
Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić, predsjednik
2. prof. dr. sc. Ivana Goić Barišić, član
3. prim. doc. dr. sc. Anita Novak dr. med., član-mentor

Datum obrane: 18. listopada, 2021.
Rad je u tiskanom i u elektroničkom obliku (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Medical School and Faculty of Chemistry and Technology
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split
Republic of Croatia

Scientific area:	Biomedical Sciences
Scientific field:	Pharmacy
Teaching subject:	Pharmaceutical microbiology
Thesis subject:	was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, Faculty Council of School of Medicine
Faculty of Medicine Mentor:	ass. prof. Anita Novak, PhD
Technical assistence:	ass. prof. Anita Novak, PhD

Microbiological characteristics of bacteremia in the University Hospital of Split in 2018.

Iva Galić, index number 155

Background: Bacteremia that evloves into sepsis is a major global health problem. Its diagnosis and treatment creates enormous expenses and load for the healthcare system. The base of the treatment are empiric antimicrobial drugs whose effectiveness has been shown to be greatest in the case of prompt and appropriate administration**.**

Objectives: The aim of this study is to determine the frequency and the distribution of the most significant bacteremia pathogens isolated in the University Hospital of Split in 2018. and to determine their sensitivity and resistance to antimicrobial drugs.

Materials and methods: In this retrospective study, data has been used from the archive of the Department od Microbiology and Parasitology, University Hospital of Split. Data included all pathogen positive blood cultures and the corresponding results of antibiograms that tested susceptibility to antimicrobial drugs in the period from January 1,2018 to December 31, 2018. Repetitive or so-called "Copy" strains were not included in the analysis.

Results: A total of 1165 primoisolates were isolated from blood cultures and their susceptibility to antimicrobial drugs was tested. Gram-positive bacteria were isolated more often (66%) than Gram-negative ones. The most commonly isolated Gram-positive bacteria are coagulase-negative staphylococci (28% of all positive blood cultures). The most commonly isolated Gram-negative bacterium is *E. coli* (10.7%). All staphylococcal isolates are susceptible to vancomycin, regardless of whether they are coagulase negative or coagulase positive strains and regardless of the presence of methicillin resistance. All *E. coli* isolates were susceptible to imipenem and meropenem, while 7.3% of *K. pneumoniae* isolates produced carbapenemases (KPCs). A certain proportion of enterobacteria (22.4% of total isolated *E. coli* and 35.4% of *K. pneumoniae* isolates) produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). All *Acinetobacter spp* isolates were sensitive to colistin, mostly sensitive to ampicillin / sulbactam, and resistant to other antibiotics tested. The highest resistance of *Pseudomonas aeruginosa* was to quinolones, and the lowest to amikacin.

Conclusion: Susceptibility testing of bacterial isolates from blood culture is an indispensable part of good microbiological practice. Based on the monitoring of sensitivity results over a period of time, effective empirical therapy can be determined, and eventually corrected according to the results of sensitivity testing.

Key words: sepsis, bacteremia, antimicrobial susceptibility
Thesis contains: 55 pages, 22 figures, 3 tables, 15 references
Original in: Croatian
Defence Committe:

1. prof. Vedrana Čikeš Čulić, PhD member
2. prof. Ivana Goić Barišić, PhD member
3. ass. prof. Anita Novak, PhD member-supervisor

Defence date: October 18th, 2021.
Printed and electronic (pdf format) version of the thesis is deposed in Library of School of Medicine Split, Šoltanska 2.

Prva i najveća zahvala njoj!

Onoj jednoj jedinoj, čija je potpora beskrajna, a ljubav bezuvjetna.
Onoj koja neumorno pomaže, a zasluge ne traži.
Onoj koja nikad ne sumnja i uvijek razumije.
Onoj koja mi je najveći uzor i oslonac.
Onoj koja me naučila svemu.

Velika zahvala svim mentorima i profesorima
koji su nesebično dijelili i prenosili svoje znanje.
Posebno mojoj mentorici, profesorici Novak, na uloženom
trudu, strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji na podršci pri svakom koraku.
Hvala prijateljima i kolegama suputnicima koji su ovo
putovanje olakšali, uljepšali i učinili
nezaboravnim.

1. UVOD 1
1.1. Bakterijemija 2
1.2. Definicija i dijagnostika sepse 2
1.3. Liječenje septičnih stanja 5
1.3.1. Opće preporuke 6
1.3.1.1. Vrijeme početka primjene antimikrobnih lijekova 6
1.3.1.2. Spektar antimikrobnog djelovanja 6
1.3.1.3. Kombinirana terapija više antibiotika 6
1.3.1.4. Deeskalacija 7
1.3.1.5. Trajanje terapije 7
1.3.2. Perspektive u liječenju 7
1.3.2.1. Inhibicija proizvodnje bakterijske katalaze i superoksid dizmutaze 7
1.3.2.2. Suzbijanje proizvodnje bakterijskih kapsula i biofilma 7
1.3.2.3. Mehaničko uklanjanje bakterija iz krvotoka 8
1.3.2.4. Razvoj novih antimikrobnih lijekova 8
1.3.2.5. Ozonska i hiperbarična terapija kisikom 9
1.3.2.6. Nadomjesna terapija 9
1.3.2.7. Transfuzija krvi 9
1.3.2.8. Inaktivacija endotoksina i egzotoksina 10
1.3.2.9. "Biološko oružje" protiv bakterija koje uzrokuju sepsu 10
1.3.2.10. Ubrzanje protoka krvi 10
1.3.3. Poboljšanje pristupa u prevenciji i liječenju 11
1.3.4. Rezistencija na antimikrobne lijekove 11
2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA 12
3. MATERIJALI I METODE 14
4. REZULTATI 16
4.1. Opći podaci o spolu i dobi 17
4.2. Raspodjela pacijenata prema odjelu 18
4.3. Raspodjela prema uputnim dijagnozama 20
4.4. Raspodjela pacijenata prema antimikrobnoj terapiji 21
4.5. Raspodjela prema broju i vrsti uzročnika 22
4.6. Osjetljivost izolata na antibiotike 24
4.6.1. *Staphylococcus spp* 24

4.6.1.1. Koagulaza negativni *Staphylococcus spp* 24
4.6.1.2. Meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 25
4.6.1.3. Meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) 25
4.6.1.4. Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) 26
4.6.1.5. Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27
4.6.2. α hemolitički *Streptococcus spp* 27
4.6.3. Anaerobne bakterije 28
4.6.3.1. *Propionibacterium spp* 28
4.6.4. *Enterobacteriaceae* 28
4.6.4.1. *Escherichia coli* 28
4.6.4.2. *Klebsiella spp* 29
4.6.5. *Acinetobacter spp* 30
4.6.6. *Proteus spp* 31
4.6.7. *Pseudomonas aeruginosa* 32
5. RASPRAVA 33
6. ZAKLJUČCI 38
7. LITERATURA 40
8. SAŽETAK 43
9. SUMMARY 45
10. ŽIVOTOPIS 47

1. UVOD

1.1. Bakterijemija

Bakterijemija u užem smislu riječi definira se kao prodor mikroorganizama u krvotok. Nije nužno da će svaka rezultirati infekcijom, odnosno sepsom. Asimptomatska bakterijemija može se pojaviti i u normalnim svakodnevnim aktivnostima, poput provođenja oralne higijene i nakon manjih medicinskih zahvata. Budući da posljedice svake bakterijemije ovise o imunološkom sustavu pojedinca, u zdrave osobe ovakvi prodori obično su prolazni i ne uzrokuju daljnje komplikacije. Urođeni i stečeni stanični imunološki odgovori uzrokuju njihovo uklanjanje, dok jetra i slezena filtriraju bakterije iz cirkulirajuće krvi. Prva prepreka invaziji bakterija su površine kože i sluznice. Uvjeti koji mogu poremetiti ove prirodne obrambene barijere uključuju medicinske zahvate, traumu, opekline i fiziološke procese starenja. Kada mehanizmi imunološkog odgovora ne uspiju obraniti organizam ili su preopterećeni, bakterijemija postaje prava infekcija koja se može brzo generalizirati i zahvatiti više organskih sustava (1).

Odabir dijagnostičkih i terapijskih postupaka ovisi o izvoru infekcije. Prava simptomatska bakterijemija zahtijeva pravovremenu primjenu odgovarajućih antibiotika, jer je odgoda njihove primjene povezana s povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Odabir empirijskih antibiotika trebao bi se temeljiti na pažljivom razmatranju svih raspoloživih podataka o pacijentu i njegovom kliničkom stanju (npr. je li infekcija bolničkog ili nekog drugog podrijetla, kakva je dosadašnja zdravstvena zaštita pacijenta, je li postojao nedavni medicinski ili kirurški postupak) i na osnovu podataka o lokalnoj rezistenciji bakterija na antibiotike (1).

Poteškoće u pravovremenom utvrđivanju postojanja sepse i njenih posljedica udružene s rastućim globalnim svjetskim problemom – antibiotskom rezistencijom, sepsu čine velikim izazovom i glavnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta u hospitaliziranih pacijenata (2).

1.2. Definicija i dijagnostika sepse

Sepsa nije definirana samo prisutnošću infekcije, već i disfunkcijom organa zbog nereguliranog odgovora domaćina na tu infekciju. Brojni putevi, uključujući proupalne i protuupalne citokine, kaskadu zgrušavanja, apoptozu i mitohondrijsku disfunkciju, pomažu odrediti napreduje li infekcija krvotoka (ili bilo koja druga infekcija) do sepse. Sepsa je veliki rastući zdravstveni problem i izazov u svijetu. Čak i uz mnoge napretke, problemi ostaju u njenom definiranju, pravovremenom dokazivanju i liječenju.

Kao rezultat boljeg razumijevanja njene patogeneze, definicija sepse se značajno mijenjala tijekom godina. 1991. je formalno definirana kao prisutnost upalnog odgovora na infekciju, što je zahtijevalo najmanje 2 od 4 pozitivna kriterija sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS, engl. *systemic inflammatory response syndrome*; Tablica 1.). Ova definicija je proširena ranih 2000.-tih godina na način da uključuje i markere disfunkcije organa, dok su kriteriji SIRS -a ostali dio formalne definicije (3).

Tablica 1. Kriteriji sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS) (4)

SIRS kriteriji (≥ 2)	
Tjelesna temperatura	> 38,0°C ili <36,0°C
Broj otkucaja srca	> 90/min
Brzina disanja	> 20 udisaja/min ili PaCO2 <4,3 kPa
Broj bijelih krvnih stanica u krvi	<4000 stanica/mm^3 ili> 12.000 stanica/mm^3 ili> 10% nezrelih oblika

Definicija sepse je značajno izmijenjena 2016.godine kako bi uključila nova saznanja o patofiziologiji i težini bolesti. Do tada je postalo jasno da upalni odgovor može biti dio normalnog odgovora na infekciju i sam po sebi ne mora nužno ukazivati na sepsu. Utvrđeno je da SIRS kriteriji nisu dostatni za postavljanje dijagnoze sepse jer nisu dovoljno osjetljivi i specifični. Naime, gotovo polovica svih hospitaliziranih pacijenata ima ≥2 SIRS kriterija pozitivna barem jednom tijekom hospitalizacije, a razlozi često nisu povezani s infekcijom. Unatoč tako velikoj prevalenciji SIRS-a u hospitaliziranih pacijenata, istraživanje provedeno u jedinicama intenzivne njege pokazalo je da 12 % pacijenata sa sepsom nije otkriveno prema SIRS kriterijima. Stoga je sepsa 2016. redefinirana kao „disfunkcija organa opasna po život uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju“, pri čemu je disfunkcija organa identificirana i procijenjena na temelju najmanje 2 boda po SOFA kriterijima (engl. *sequential organ failure assessment score*). To je pokazatelj težine bolesti koji uključuje različite kliničke i laboratorijske parametre, uključujući kreatinin, broj trombocita, ukupni bilirubin i parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi. Ova definicija sepse koja uključuje disfunkciju organa vrlo je slična prethodnom razumijevanju i definiciji teške sepse, koja se odnosila na pacijente sa sepsom praćenom dokazima disfunkcije organa. Kao rezultat toga, razlika između sepse i teške sepse uklonjena je iz definicija sepse iz 2016., pri čemu su oni pacijenti za koje se ranije smatralo da imaju tešku sepsu sada kategorizirani kao pacijenti sa sepsom (3).

SOFA kriteriji se uglavnom temelje na biokemijskim nalazima pa se uskoro iskazala potreba za nekim alatom čiji su rezultati brže dostupni. Razvijen je prikladniji klinički alat za probir nazvan qSOFA (engl. *quick sequential organ failure assessment score*, tablica 2.). To je brza procjena kliničkog stanja pacijenta, koja se u istraživanjima pokazala dobra, ali se liječnici u svakodnevnoj praksi ne oslanjaju isključivo na nju, zbog straha da neki septični pacijenti neće biti prepoznati pa će im biti uskraćeno ili odgođeno adekvatno liječenje (4).

Tablica 2. Klinički kriteriji za procjenu stupnja zatajenja organa (4)

qSOFA kriteriji (≥ 2) (quick sequential organ failure assessment score)	
Brzina disanja	≥ 22 udisaja/min
Sistolički krvni tlak	≤ 100 mmHg
Promijenjeno mentalno stanje	

Za mikrobiološku dijagnostiku i identifikaciju patogena koriste se hemokulture (HK), koje su ujedno i zlatni standard u dijagnostici sepse. Kultivacijom uzoraka krvi, izoliraju se i identificiraju bakterijski patogeni kojima se ispituje osjetljivost na antimikrobne lijekove. Klasična mikrobiološka dijagnostika je ponekad spora i dovodi do odgođenog ili neodgovarajućeg liječenja. Štoviše, iako se radi o sepsi, rezultati hemokultura mogu biti lažno negativni, dok neseptični pacijenti mogu imati lažno pozitivne hemokulture. Svega 30 % septičnih pacijenata ima pozitivne HK, a metoda je osobito niske osjetljivosti ako se radi o infekciji uzrokovanoj spororastućim i kultivacijski zahtjevnijim mikroorganizmima. Zbog toga je predloženo je nekoliko molekularnih pristupa uključujući metodu lančane reakcije polimeraza - PCR (engl. p*olymerase chain reaction*), za poboljšanje konvencionalne identifikacije temeljene na kulturi (5).

Kod visoke razine sumnje na sepsu, dijagnostika obično uključuje:

- Kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku
- Sveobuhvatni metabolički profil
- Laktate - kritična vrijednost veća od 2 mmol/L
- INR/aPTT - akutno povišeno kao posljedica disfunkcije organa
- rentgen prsnog koša i analizu urina - kao mogući izvori infekcije
- hemokulturu sa ili bez drugih kultura potencijalnih izvora
- prokalcitonin
- C-reaktivni protein
- lipazu
- plin iz venske krvi
- DIC panel (fibrinogen, D-dimer, proizvodi razgradnje fibrina)
- TSH
- brzi panel respiratornih virusa i virusa gripe
- CT glave sa ili bez lumbalne punkcije
- CT prsnog koša/abdomena/zdjelice
- MRI cervikalne/torakalne/lumbalne kralježnice (6)

Prilikom odabira redoslijeda dijagnostičkih pretraga potrebno je slijediti definirane postupnike kako bi se dijagnoza postavila što ranije i tako spriječio nastanak daljnjih komplikacija, a ishod liječenja bio povoljan (1).

1.3. Liječenje septičnih stanja

Rano prepoznavanje i pravovremena terapija temelj su liječenja sepse. Da bi se postiglo izlječenje, obično je potrebno započeti terapiju na temelju kliničkih kriterija, prije dobivanja konačnih mikrobioloških nalaza. Rana antimikrobna terapija teško bolesnih pacijenata često uključuje antibiotike širokog spektra (koji se mogu nalaziti na bolničkoj listi rezervnih antibiotika), jer primjena neučinkovitog antibiotika značajno povećava smrtnost bolničkih pacijenata. Zbog toga je odluka o odabiru empirijske terapije često puta složena i teška jer je treba uklopiti u postupke dobrog upravljanja antibioticima i sprječavanja širenja antimikrobne rezistencije (7).

Liječenje sepse treba temeljiti na patogenezi koja još nije u potpunosti razjašnjena. Mnoga randomizirana klinička ispitivanja su testirala hipotezu da moduliranje septičkog odgovora na infekciju može poboljšati stopu preživljenja, ali niti jedno od njih nije dovelo do rutinske primjene novih metoda liječenja. Bakterije iz vanjskih ili endogenih izvora ulaze u krvotok uzrokujući bakterijemiju. S obzirom da je fagocitoza u krvotoku nemoguća, humoralni baktericidni čimbenici i eritrociti imaju najznačajniji antibakterijski učinak. Imunološki kompleksi i antibiotici uklanjaju bakterije izvan eritrocita, dok eritrociti mogu uništiti one koje uđu u njih. Antibiotici ubijaju bakterije u krvnoj plazmi, ali nedovoljno prodiru u eritrocite i ne djeluju na bakterije unutar njih pa eritrociti mogu biti stalni rezervoar bakterija. Na taj način se smanjuje učinkovitost antibakterijske i imunološke terapije što može biti jedan od dodatnih čimbenika koji terapiju sepse čine problematičnom.

1.3.1. Opće preporuke

1.3.1.1. Vrijeme početka primjene antimikrobnih lijekova

Antimikrobno liječenje treba započeti što je prije moguće, najbolje unutar jednog sata, bez obzira gdje je pacijent smješten (na odjelu hitne pomoći, intenzivnoj njezi ili odjelu opće njege).

1.3.1.2. Spektar antimikrobnog djelovanja

Iako načela dobrog upravljanja antibioticima uključuju izbjegavanje neopravdane uporabe antibiotika širokog spektra, prestroga ograničenja mogu rezultirati neadekvatnom terapijom pacijenta sa sepsom, što povećava rizik od neuspjeha liječenja ili smrti. Štoviše, ako se pojedinačni pacijent ne liječi na odgovarajući način, neodgovarajuća terapija može povećati razvoj bakterijske rezistencije. Odabir antimikrobnih lijekova ovisi o stanju pacijenta, lokalnim rezultatima bakterijske rezistencije i predviđenom uzročniku infekcije.

1.3.1.3. Kombinirana terapija više antibiotika

Najčešća indikacija za kombiniranu empirijsku terapiju je pretpostavka da je uzrok infekcije rezistentni patogen ili postoji povećani rizik da se radi o višestrukorezistentnoj bakteriji. Empirijska kombinirana terapija može povećati spektar pokrivenosti, čime se povećava vjerojatnost odgovarajuće početne terapije, osobito u geografskim regijama gdje je visoka incidencija rezistencije na antimikrobne lijekove. Kombinirana terapija antimikrobnim lijekovima također se može deeskalirati u monoterapiju, nakon što su dostupni rezultati ispitivanja osjetljivosti na antimikrobne lijekove.

1.3.1.4. Deeskalacija

Deeskalacija antimikrobnih sredstava odnosi se na prekid uporabe ili na sužavanje terapije. Općenito se provodi nakon 48–72 h od uvođenja empirijske terapije širokog spektra, nakon što su dostupni podatci o kulturi i osjetljivosti. Smanjuje mogućnost razvoja antimikrobne rezistencije, izbjegava superinfekcije drugim patogenima te sprječava nuspojave i troškove zbog prekomjerne uporabe antimikrobnih sredstava širokog spektra djelovanja. Deeskalacija također može uključivati promjenu načina primjene s intravenoznog na oralno ili enteralno.

1.3.1.5. Trajanje terapije

Trajanje antimikrobne terapije ovisi o mjestu infekcije i o reakciji pacijenta na liječenje. Treba se individualizirati na temelju težine bolesti, vrste infekcije, mogućnosti kontrole izvora infekcije te dijagnostičkih procjena o kliničkom poboljšanju. Standardna terapija od 7-10 dana prihvatljiva je za većinu pacijenata. Pretjerano produljenje terapije doprinosi razvoju antimikrobne rezistencije, pojačava rizik od toksičnosti i ukupne troškove liječenja.

1.3.2. Perspektive u liječenju

Temelj liječenja sepse treba biti uklanjanje patogena iz krvi, sprječavanje preranog oslobađanja kisika iz eritrocita i sprječavanje stvaranja rezervoara bakterija u eritrocitima. Masivno oslobađanje kisika iz eritrocita uzrokuje diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, oksidaciju komponenata plazme (hormoni, proteini, peptidi, citokini itd.), onemogućuje isporuku kisika stanicama i dovodi do zatajenja više organa. Stoga se preporuča korištenje sljedećih principa:

1.3.2.1. Inhibicija proizvodnje bakterijske katalaze i superoksid dizmutaze

Suzbijanjem bakterijskih antioksidativnih mehanizama povećava se učinkovitost uništavanja bakterija u eritrocitima i smanjuje sposobnost bakterija da se suprotstave reaktivnim kisikovim spojevima (ROS).

1.3.2.2. Suzbijanje proizvodnje bakterijskih kapsula i biofilma

Polisaharidi u kapsulama su temeljni čimbenici virulencije velikog broja Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija. Oni inhibiraju aktivnost komplementa i fagocitozu, pružaju bakterijama otpornost na antimikrobna sredstva, imunološko prepoznavanje pomoću antigen-specifičnih antitijela i budući da su „izolator“ bakterijskih stanica, bakterijske kapsule smanjuju privlačnost, fiksaciju i ubijanje bakterija od strane eritrocita.

1.3.2.3. Mehaničko uklanjanje bakterija iz krvotoka

Ideja o uklanjanju bakterija iz krvotoka uspješno je provedena u djelo prije više od 25 godina. Neki od patentiranih sistema koji se koriste u uređajima su:

- matrice mikrokapsuliranog aktivnog ugljena za uklanjanje bakterija iz kontaminirane plazme
- porozne membrane koje sadrže šuplja vlakna koja selektivno vežu toksine i uklanjaju bakterijske lipopolisaharide i lipoteikoične kiseline iz krvi ili plazme u ekstrakorporalnom perfuzijskom sustavu
- magnetske nanočestice modificirane bis-Zn-DPA, sintetičkim ligandom koji se veže i na gram-pozitivne i na gram-negativne bakterije.
- uređaj koji oponaša funkcije slezene, tzv. bio-slezena; kontaminirana krv pomiješana je s magnetskim nano kuglicama obloženim opsonin-lektinom koji veže manozu (engl. *mannose-binding lectin*; MBL), koji hvata široki raspon patogena i toksina bez aktiviranja čimbenika komplementa ili koagulacije; magneti izvlače opsonin-vezane patogene i toksine iz krvi, a pročišćena krv se zatim vraća u cirkulaciju
- uklanjanje upalnih citokina TNF, IL-6, IL-1β i IL-8 filtriranjem ljudske plazme sa citokinima kroz stijenke ugljikovih modula pod pritiskom
- uređaj za adsorpciju citokina (CAD) ispunjen poroznim polimernim zrncima koji učinkovito iscrpljuje citokine srednje molekularne težine iz cirkulirajuće otopine
- kontinuirana venovenozna hemofiltracija (CVVHF) u kombinaciji s plazmaferezom

1.3.2.4. Razvoj novih antimikrobnih lijekova

Unatoč značajnom napretku pristupa u liječenju, sepsa i dalje uzrokuje veliki broj smrtnih slučajeva. Jedan od razloga je taj što su eritrociti bili zanemareni segment u farmakokinetici i farmakodinamici antibiotika. Iako se općenito prihvaća da bi koncentracije antibiotika u serumu trebale biti iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za infektivni organizam, također je točno da većina infekcija nije u serumu, već se nalazi u jednom ili više izdvojenih tkiva, koje mogu imati potpuno drugačiji prodor antibiotika. To vrijedi i za unutarnji prostor eritrocita koji može postati rezervoar bakterija u sepsi. Također se smatra da će samo slobodne molekule antibiotika inhibirati bakterije. Liječenje sepse nemoguće je bez prodiranja antibakterijskih lijekova u eritrocite jer su oni dugotrajni rezervoar bakterija pa je visoka koncentracija antibakterijskih lijekova u eritrocitima neophodna za uklanjanje infekcije.

1.3.2.5. Ozonska i hiperbarična terapija kisikom

Uporaba ovih tretmana u pacijenata sa sepsom može dati kontroverzne rezultate Njihov se pozitivni učinak može očekivati samo u slučaju odgovarajuće primjene. Hiperbarična terapija kisikom i ozonska terapija proučavane su u eksperimentalnoj i kliničkoj sepsi, ali nema preporuka za njihovu primjerenu uporabu. Ovisno o stupnju sepse, otpornosti infekcije na oksidaciju, ozbiljnosti hipoksije itd. povećava se oksidacijski potencijal eritrocita u arterijskoj krvi, olakšavaju ubijanje bakterija oksidacijom, ali u slučaju otpornosti bakterija na oksidaciju i prerano oslobađanje kisika iz eritrocita, ona može izazvati diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i pojačati oksidaciju krvne plazme.

1.3.2.6. Nadomjesna terapija

Nadomjesna terapija hormona, peptida i drugih aktivnih tvari u sepsi je neophodna. Kortikosteroidi su bili prvi protuupalni lijekovi testirani u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, zatim katekolamini, antidiuretski hormon, tiroksin, inzulin, hormon rasta, itd. Hormoni se mogu primjenjivati pojedinačno i u kombinaciji, ali pritom treba uzeti u obzir interakcije, metabolizam, vrijeme poluraspada, farmakokinetiku, farmakodinamiku, itd. Treba utvrditi profil i udjele najvažnijih hormona i regulatornih tvari za podršku i uspostavu vitalnih funkcija te provoditi stalnu kontrolu njihovih koncentracija.

1.3.2.7. Transfuzija krvi

Otprilike 40-50 % pacijenata na intenzivnoj njezi primi transfuziju eritrocita, što dovodi do značajnog povećanja razine hemoglobina. Ali unatoč tome, u sepsi to ne poboljšava isporuku i potrošnju kisika, vensku zasićenost kisikom i razinu laktata. Transfuzija eritrocita može uzrokovati komplikacije, poput infekcije, akutne ozljede pluća, cirkulacijskog preopterećenja, imunomodulacije, zatajenja više organa i povećanog mortaliteta. Prilikom transfuzije eritrocita u sepsi treba uzeti u obzir sljedeće:

- krv mora biti što svježija jer bakterije lakše prodiru u stare eritrocite i sam nedostatak kisika im to olakšava;
- hemoliza u transfuzijskoj vrećici povećava slobodni hemoglobin (bjelančevine i željezo) u plazmi pacijenta stimulirajući rast i proliferaciju bakterija;
- što je bakterijemija više rasprostranjena, transfuzija krvi je manje učinkovita;
- pacijenti sa sepsom osjetljivi su na čak i minimalni broj bakterija u transfundiranoj krvi, prije transfuzije potreban je test sterilnosti krvi.

1.3.2.8. Inaktivacija endotoksina i egzotoksina

Inaktivacija bakterijskih toksina može spriječiti oslobađanje kisika i prodiranje bakterija u eritrocite. Sistemsko širenje mikrobnih toksina važan je događaj u patogenezi sepse jer u membrani eritrocita mogu stvarati pore koje uzrokuju hemolizu. Jedna od komplikacija sepse je brzi razvoj anemije uzrokovane hemolizom. Slobodni hemoglobin važan je prediktor preživljavanja u sepsi. U osoba koje nisu preživjele, koncentracija slobodnog hemoglobina bila je dvostruko veća u odnosu na preživjele.

1.3.2.9. "Biološko oružje" protiv bakterija koje uzrokuju sepsu

Predatorsvo i antagonizam prisutni su na svim razinama života, pa tako i među mikroorganizmima. Antibiotici su najbolja ilustracija antagonizma između gljiva i bakterija. Stoga je upotreba sljedećih terapija s razlogom obećavajuća:

- terapija bakteriofagima može biti korisna u liječenju sepse rezistentnim bakterijama.
- *Bdellovibrio* i njima slični organizmi male su, grabežljive, deltaproteobakterije koje love druge bakterije. Imaju dvostruku prirodu, probiotičku i antibiotsku, te ih je razumno isprobati u terapiji sepse
- *Saccharomyces boulardii* se također proučava kao moguća terapijska opcija To je nepatogeni, termofilni kvasac, koji se koristi kao probiotski soj u prevenciji ili liječenju crijevnih bolesti, uglavnom proljeva. Izravno inhibira rast nekoliko patogena (*Candida albicans, E. coli, Shigella, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Entamoeba hystolitica*) i invaziju u stanice. Također, proizvodi fosfatazu sposobnu defosforilirati endotoksine, ima pozitivan učinak na održavanje integriteta epitelne barijere tijekom bakterijske infekcije, utječe na imunološki odgovor stanica domaćina, potiče lučenje sekretornog imunoglobulina A i inhibira rast *Candida albicans*.

1.3.2.10. Ubrzanje protoka krvi

Bakterije se ne mogu razmnožavati u velikim žilama (arterijama, venama) jer velika brzina protoka krvi uzrokuje triboelektrično punjenje koje inhibira bakterijski transmembranski metabolizam. Stoga se povećanjem brzine protoka krvi povećava i triboelektrični naboj bakterija, a smanjuje rizik od tromboze. To se može postići na različite načine: mišićnim vježbama i tjelesnom rehabilitacijom, posebnom fizioterapijom, masažom itd. Nažalost, ti postupci daju kratkoročni učinak (5).

1.3.3. Poboljšanje pristupa u prevenciji i liječenju

Kao i kod većine zaraznih bolesti, preventivna praksa ključna je u bolničkom i vanbolničkom okruženju. Svi zdravstveni djelatnici imaju važnu ulogu u prevenciji bakterijskih infekcija na radnom mjestu. Na najosnovnijoj razini, higijena ruku i pridržavanje čistih i sterilnih tehnika ključni su za sprječavanje i smanjenje prevalencije infekcija krvotoka (1).

Najbolji ishod u liječenju septičnih pacijenata, bez obzira na sam tijek bolesti, uočen je kada zdravstveni djelatnici surađuju, djelujući kao međuprofesionalni tim. Liječenje sepse i septičkog šoka, uključuje gotovo sve aspekte zdravstvene zaštite. S provedbom sveobuhvatne skrbi, komunikacija između liječnika, ostalog medicinskog osoblja i ljekarnika postaje sve važnija jer se sve intervencije moraju provoditi brzo i ispravno. Zajedničkim djelovanjem na svim razinama i stalnom edukacijom, smanjuje se mortalitet i duljina boravka pacijenata u zdravstvenim ustanovama (6).

1.3.4. Rezistencija na antimikrobne lijekove

Antimikrobna rezistencija jedna je od najozbiljnijih prijetnji javnom zdravlju današnjice. Korištenje antibiotika selektivni je pokretač za pojavu organizama rezistentnih na lijekove. Dilema uporabe antibiotika, koja se obično naziva "tragedija zajedničkog dobra", jest da i odgovarajuća i neprikladna uporaba antibiotika potiče rezistenciju. U sustavnom pregledu i analizi pokazalo se da su recepti za antibiotike povezani s povećanim rizikom od rezistencije kod pojedinih pacijenata. Iako ulaganje u razvoj novih antibiotika i u kontrolu infekcija može pomoći u smanjenju utjecaja rezistencije, ograničenja u korištenju antibiotika i dalje igraju važnu ulogu. Ravnoteža između individualne dobiti i dugoročne koristi za zajednicu, ključna je u donošenju odluke u liječenju antibioticima. Tvrdi se da pritisak na liječnike, da ne propisuju antibiotike za stanja kada nisu potrebni, ne postavlja nikakva etička pitanja. Međutim, etička dilema javlja se u ograničavanju terapeutski opravdane uporabe antibiotika, gdje se individualna potreba za liječenjem infekcija procjenjuje prema kolektivnoj potrebi očuvanja učinkovitosti antibiotika. Pronalaženje prave ravnoteže zahtijeva bolje razumijevanje učinaka koje uporaba antibiotika ima na pojedine pacijente i na društvo u cjelini (8).

2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi učestalost i distribuciju najznačajnijih uzročnika bakterijemije u Kliničkom bolničkom centru Split u 2018. godini te ispitati njihovu osjetljivost na antimikrobne lijekove.

Hipoteze:

1. Iz hemokultura, Gram pozitivne bakterije se izoliraju češće od Gram negativnih.
2. Najčešće izolirane Gram pozitivne bakterije su koagulaza negativni stafilokoki.
3. Najčešće izolirana Gram negativna bakterija je *E. coli.*
4. Stafilokoki su dobro osjetljivi na vankomicin.
5. *E. coli* je dobro osjetljiva na imipenem i meropenem.

3. MATERIJALI I METODE

Provedeno je retrospektivno opažajno istraživanje u kojemu su analizirani podatci prikupljeni iz arhive Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju KBC-a Split.

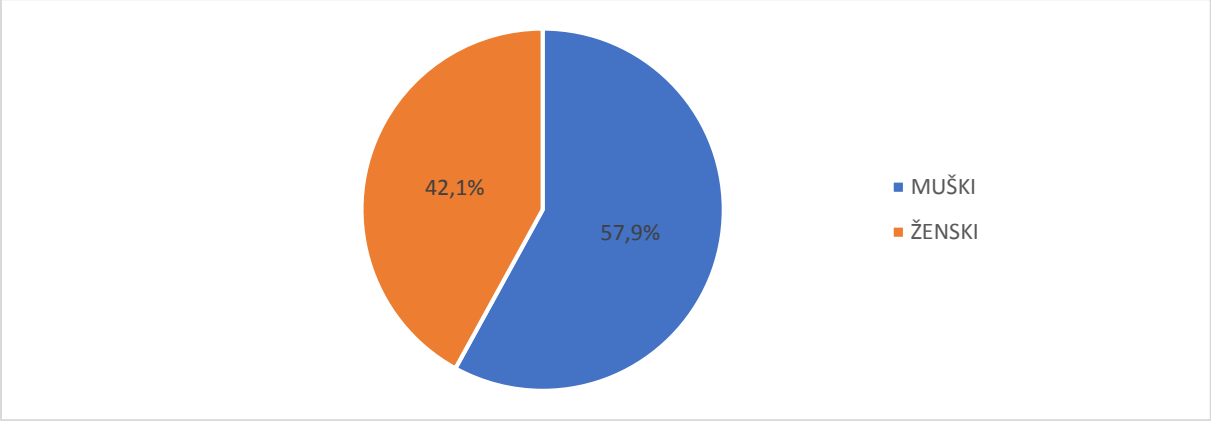
U istraživanje su konsekutivno uključeni svi izolati iz hemokultura (izuzev ponavljajućih, tkz. „copy“ sojeva) kojima je ispitana osjetljivost na antibiotike u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Podatci su uneseni u programski paket Microsoft Office Excel za izradu tabličnog prikaza te obrađeni u programu Med Calc za Windows, verzija 19.3. Korištene su deskriptivne statističke metode, a kategorijske varijable su izražene apsolutnim brojevima i postotcima.

4. REZULTATI

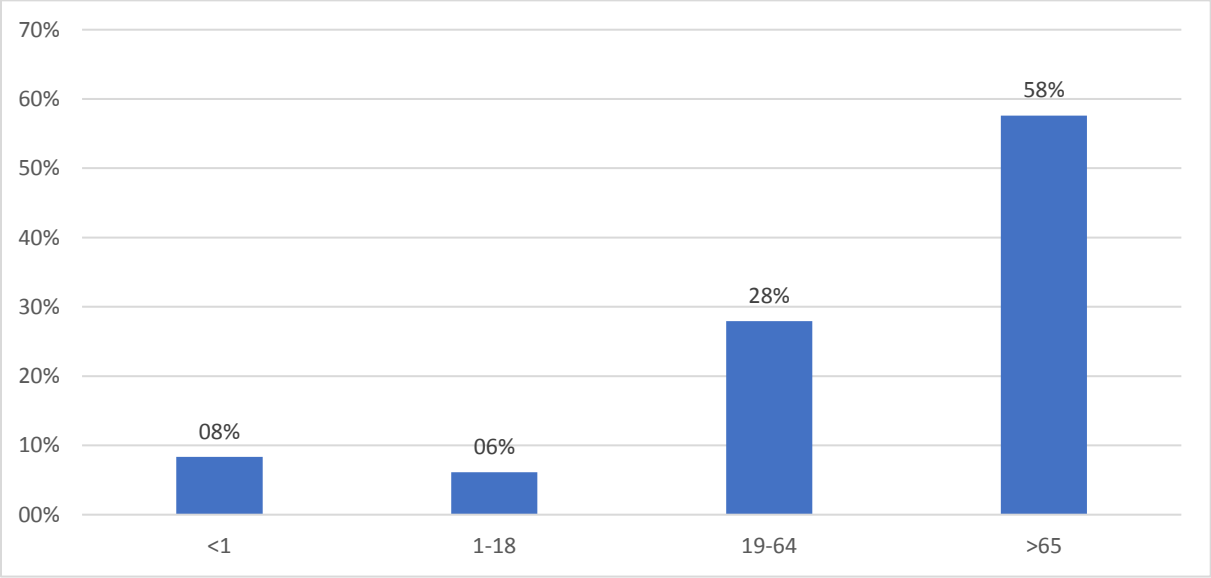
4.1. Opći podaci o spolu i dobi

Na slici 1. prikazana je raspodjela pacijenata s obzirom na spol. U skupu podataka dostupnih za ukupno 980 pacijenata, zastupljeniji je muški spol s ukupno 567 pacijenata (57,9 %), dok je ukupan broj pacijenata ženskog spola 413 (42,1 %).



Slika 1. Raspodjela pacijenata prema spolu

Na slici 2. prikazana je raspodjela pacijenata prema dobnom intervalu kojem pripadaju. Od 948 pacijenata u ukupnom uzorku dostupnom za analizu, najveći udio čine pacijenti stariji od 65 godina kojih je ukupno 546 (57,6 %). Slijede pacijenti u dobnoj skupini od 19 do 64 godine kojih je ukupno 265 (28,0 %), potom pacijenti mlađi od 1 godine života kojih je ukupno 79 (8,3 %). Najmanji broj pacijenata pripada dobnoj skupini od 1 do 18 godina kojih je ukupno 58 (6,1 %)



Slika 2. Raspodjela pacijenata prema dobi

4.2. Raspodjela pacijenata prema odjelu

Na slici 3. prikazana je raspodjela pacijenata po odjelu na kojem su se nalazili u trenutku uzimanja uzorka za hemokulturu. Analizi je bio dostupan 991 podatak. Najveći broj pacijenata pripada Klinici za unutarnje bolesti (243 pacijenta, 24,5 %) koja obuhvaća:

- Polikliniku i dnevnu bolnicu zavoda za nefrologiju i hemodijalizu (69 pacijenata, 28,4 %)
- Polikliniku i dnevnu bolnicu zavoda za gastroenterologiju (60 pacijenata, 24,7 %),
- Polikliniku zavoda za hematologiju (30 pacijenata, 12,3 %),
- Polikliniku i dnevnu bolnicu zavoda za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma (21 pacijent, 8,6 %),
- 63 pacijenta (25,9 %) koji nisu imali specificiran podatak kojoj poliklinici Klinike za unutarnje bolesti pripadaju.

U Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) bila su 224 pacijenta (22, 6 %), a ona obuhvaća sljedeće odjele (slika 4.):

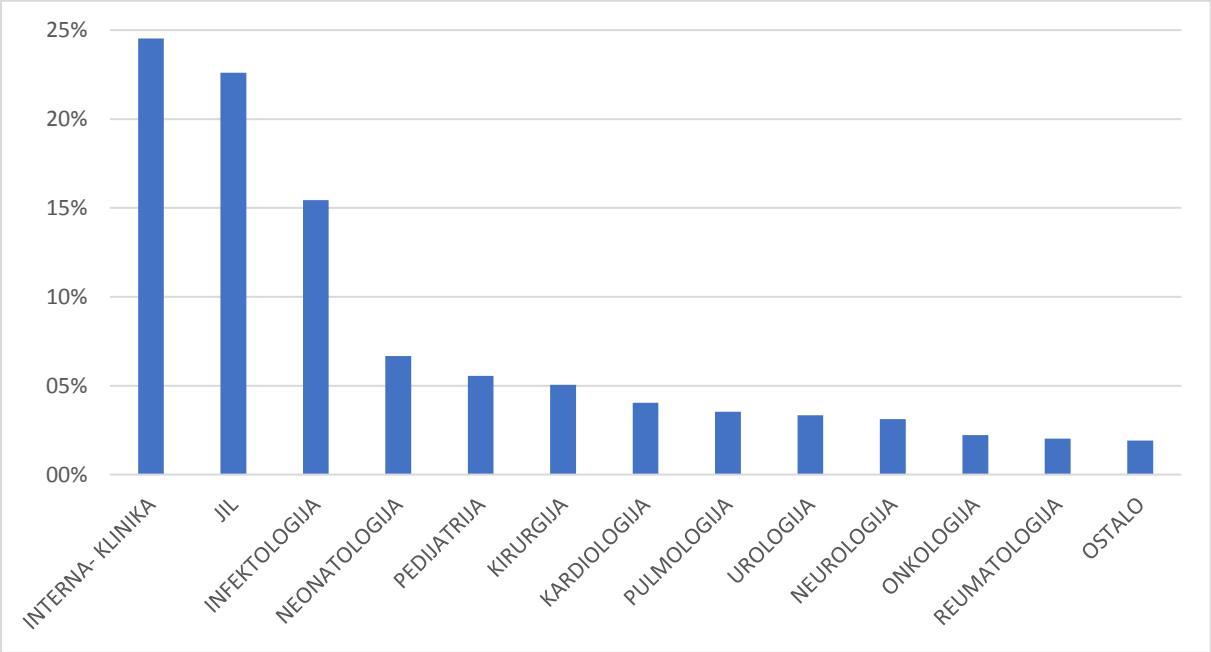
- JIL Klinike za unutarnje bolesti (84 pacijenta, 37,5 %),
- Središnji JIL (59 pacijenata, 26,3 %),
- JIL Klinike za neurologiju (40 pacijenata, 17,9 %) ,
- JIL Klinike za plućne bolesti (16 pacijenata, 7,1 %),
- JIL Klinike za kirurgiju (10 pacijenata, 4,5 %),
- JIL Klinike za bolesti srca i krvnih žila (8 pacijenata, 3,6 %),
- JIL Klinike za psihijatriju (6 pacijenata, 2,7 %)
- JIL Klinike za ženske bolesti i porode (1 pacijent, 0,4 %)

Klinici za infektologiju pripadaju 153 pacijenta (15,4 %), Klinici za neonatologiju 66 pacijenata (6,7 %) te Klinika za kirurgiju sa ukupno 50 pacijenata (5,1 %) kojoj pripada:

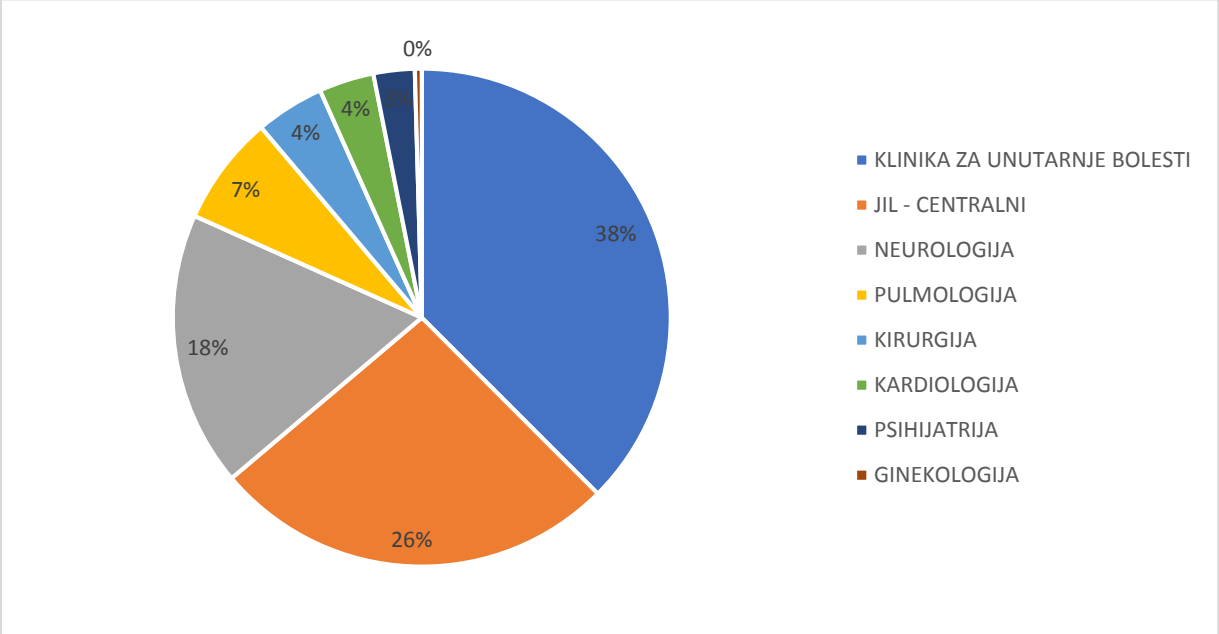
- Poliklinika zavoda za neurokirurgiju (22 pacijenta, 44,0 %),
- Poliklinika i dnevna bolnica klinike za kirurgiju (14 pacijenata, 28,0 %)
- Poliklinika i dnevna bolnica klinike za kardiokirurgiju (14 pacijenata, 28,0 %)

Klinici za bolesti srca i krvnih žila pripada 40 pacijenata (4,0 %), Klinici za plućne bolesti 35 pacijenata (3,5 %), Klinici za neurologiju 31 pacijent (3,1 %), Klinici za onkologiju i radioterapiju 22 pacijenta (2,2 %), a Kliničkom odjelu za ozljede lokomotornog sustava 20 pacijenata (2,0 %).

U ″ostalo″ su ubrojeni odjeli koji imaju manje od 1 % zastupljenosti, a to su Klinika za kožne i spolne bolesti, Poliklinika i dnevna bolnica zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički odjel za ozljede lokomotornog sustava te Klinički odjel za ortopediju.



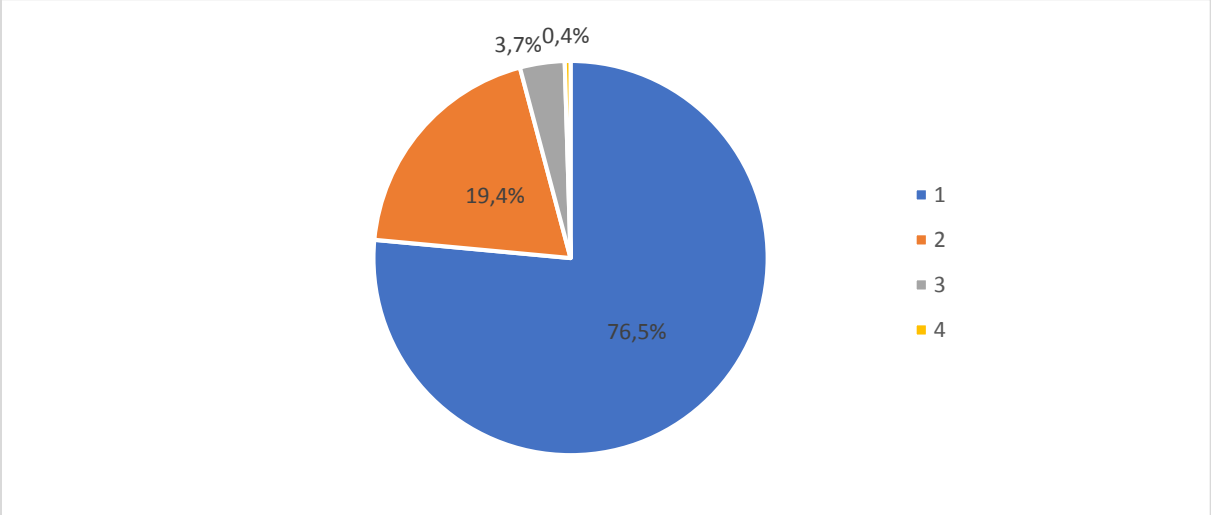
Slika 3. Raspodjela pacijenata prema odjelima



Slika 4. Raspodjela pacijenata po Jedinicama intenzivnog liječenja

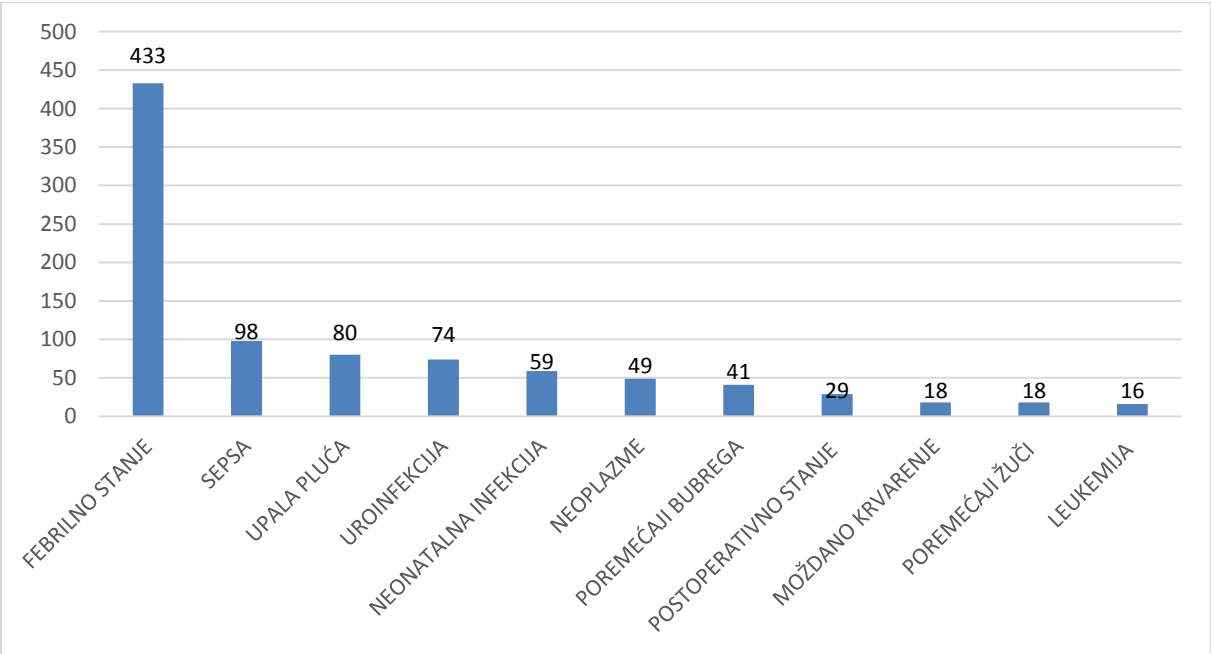
4.3. Raspodjela prema uputnim dijagnozama

Za analizu uputnih dijagnoza pacijenata bilo je dostupno 856 podataka. Slika 5. prikazuje da je 76,5 % pacijenata imalo jednu, 19,4 % pacijenata dvije, 3,7 % pacijenata tri, a 0,4 % pacijenata 4 uputne dijagnoze.



Slika 5. Raspodjela prema broju uputnih dijagnoza

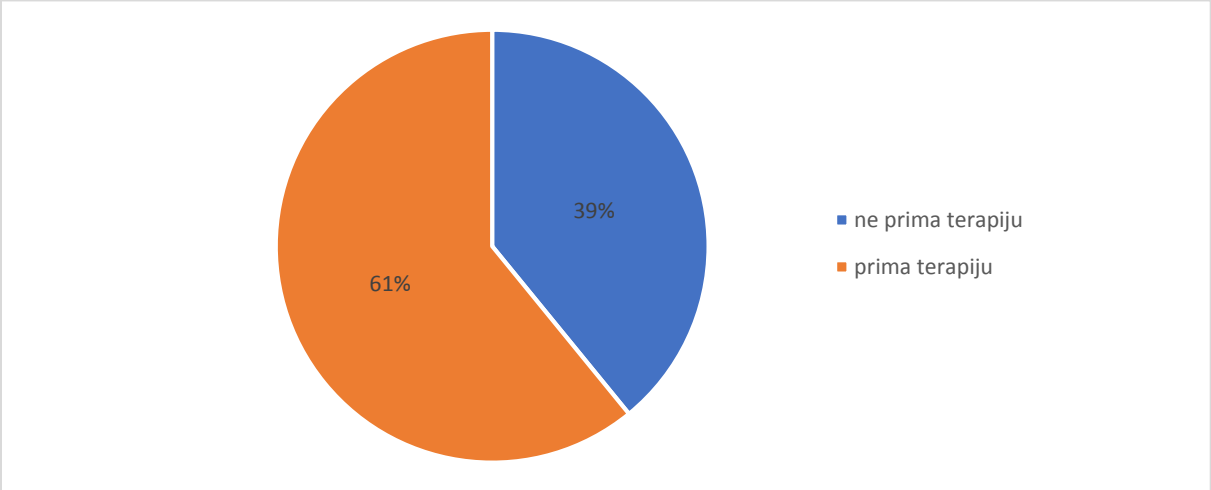
Slika 6. prikazuje da su najčešće uputne dijagnoze, izolirane ili u kombinaciji s drugim komorbiditetima, bile febrilno stanje sa 433 zabilježena slučaja te sepsa sa 98 slučajeva od kojih je 12 bilo izazvanom kateterom.



Slika 6. Raspodjela učestalosti uputnih dijagnoza

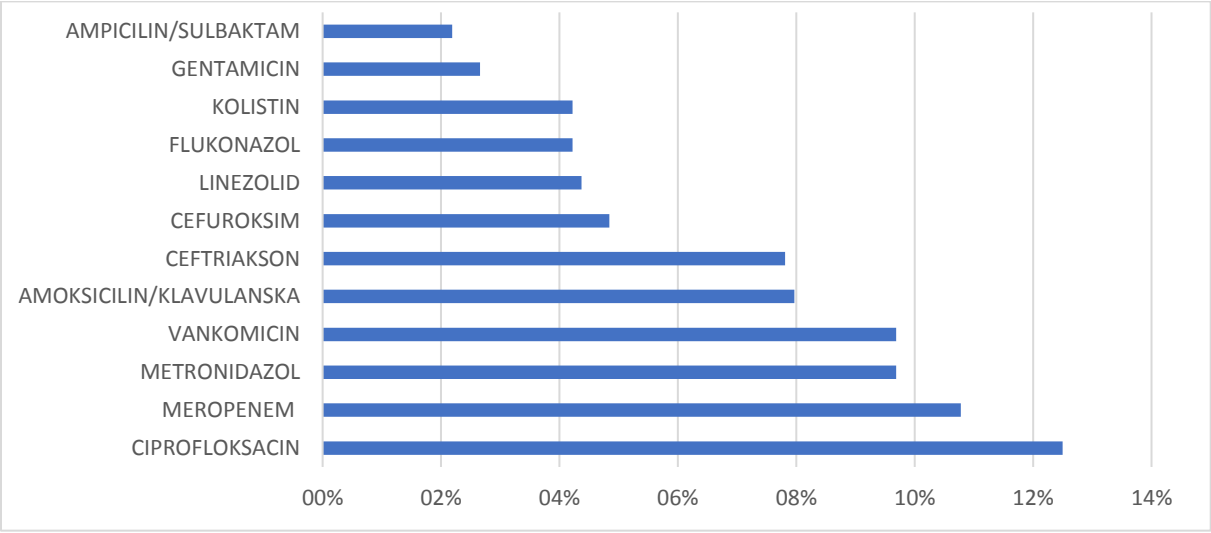
4.4. Raspodjela pacijenata prema antimikrobnoj terapiji

Od ukupno 647 dostupnih podataka o antimikrobnoj terapiji u trenutku uzimanja uzorka za hemokulturu, 253 pacijenta (39,1 %) nisu imala antimikrobni lijek u terapiji, 144 pacijenta (22,3 %) imala su jedan, 192 pacijenta (29,7 %) imala su dva, 46 pacijenata (7,1 %) imalo je tri, a 12 pacijenata (1,9 %) imalo je četiri antimikrobna lijeka u terapiji (slika 7.).



Slika 7. Raspodjela pacijenata prema antimikrobnoj terapiji

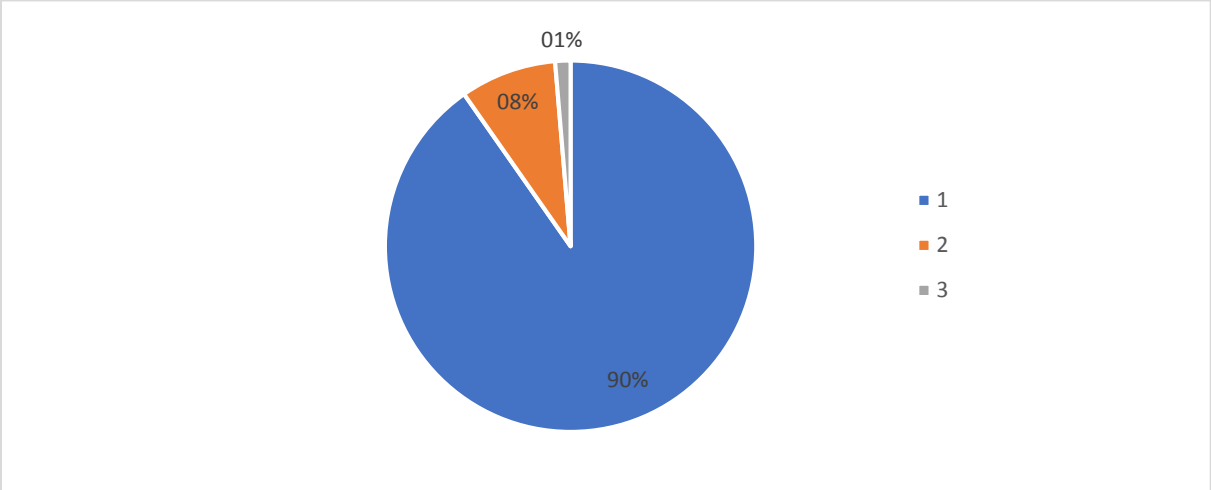
Analizi su dostupni podaci za 640 antimikrobnih lijekova (38 vrsta, sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima). Udjeli najčešće korištenih lijekova (u odnosu na ukupan broj lijekova) su prikazani na slici 8. To su ciprofloksacin (12,5 %), meropenem (10,8 %), metronidazol (9,7 %), vankomicin (9,7 %), amoksicilin/klavulanska (8,0 %), ceftriakson (7,8 %), cefuroksim (4,8 %), linezolid (4,4 %), flukonazol (4,2%), kolistin (4,2 %) te gentamicin (2,7 %)



Slika 8. Najčešće korišteni lijekovi u trenutku uzorkovanja

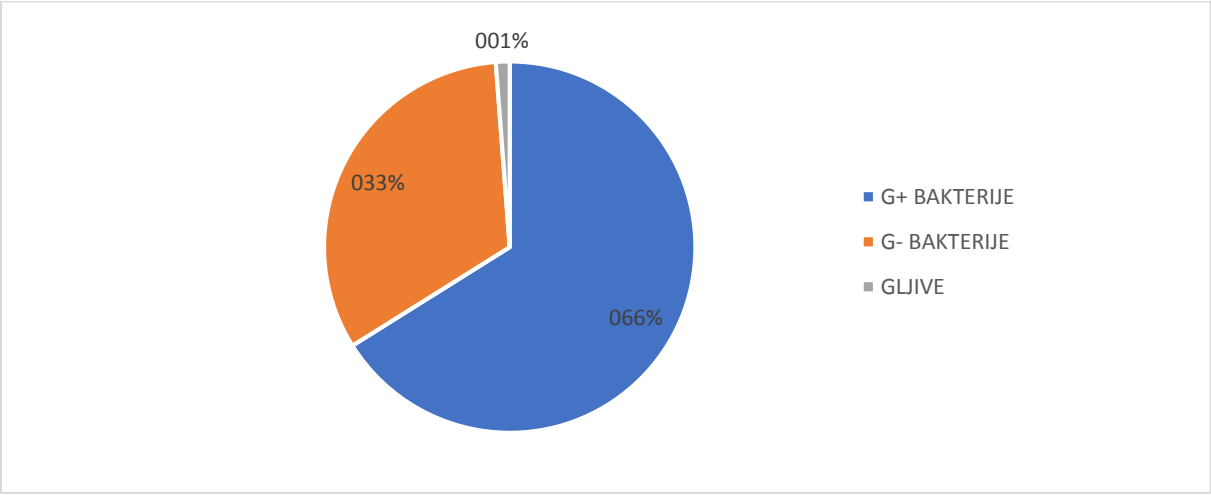
4.5. Raspodjela prema broju i vrsti uzročnika

Analizi je bilo dostupno 1277 nalaza hemokultura, nakon čije je obrade i odbacivanja ponavljajućih sojeva ostalo ukupno 1165. Na slici 9. prikazana je raspodjela prema broju izoliranih sojeva u istoj hemokulturi. 947 pacijenata (90,3 %) imalo je jedan, 88 pacijenata (8,4 %) imalo je dva, a 14 pacijenata (1,3 %) imalo je tri izolirana soja u hemokulturi.



Slika 9. Raspodjela prema broju izoliranih sojeva u hemokulturi

Raspodjela prema vrsti izoliranih uzročnika prikazana je na slici 10. Najzastupljenije su gram-pozitivne bakterije (66,1 %), od kojih je najčešći koagulaza negativni *Stapylococcus* spp (28,9 %). Udio gram-negativnih bakterija je 32,7 %, a njihov najzastupljeniji predstavnik je *Escherichia coli* (10,7 %). Zastupljenost gljiva je 1,2 %, a izolirane su tri vrste iz roda *Candida* (*Candida parapsilosis*, *Candida famata* te *Candida albicans*).



Slika 10. Raspodjela prema vrsti izoliranih uzročnika

Tablica 3. Prikazuje broj i udio izoliranih sojeva u ukupnom uzorku (1165)

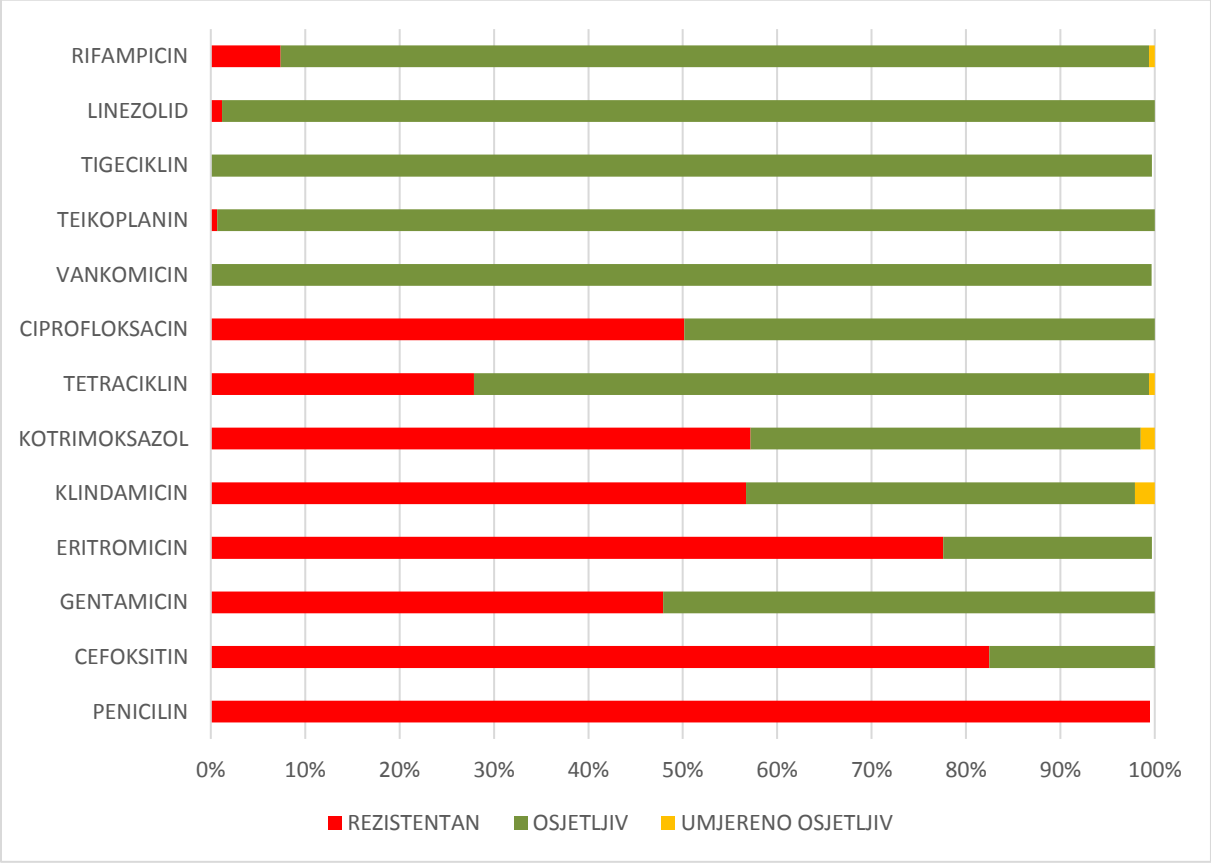
IZOLIRANI SOJ	N (broj izolata)	udio (%)
Gram pozitivne bakterije	**770**	**66,1%**
Koagulaza negativni Staphylococcus spp	337	28,9%
MRSE	148	12,7%
α hemolitički Streptococcus spp	49	4,2%
Propionibacterium spp	44	3,8%
Enterococcus spp	41	3,5%
MSSA	37	3,2%
Corynebacterium spp	27	2,3%
MSSE	23	2,0%
Streptococcus pneumoniae	15	1,3%
MRSA	14	1,2%
Bacillus spp	14	1,2%
Clostridium spp	6	0,5%
Peptostreptococcus spp	5	0,4%
G+ anaerobni bacili	2	0,2%
Listeria monocytogenes	2	0,2%
Streptococcus agalactiae	2	0,2%
Streptococcus pyogenes	2	0,2%
Leuconostoc spp	1	0,1%
Micrococcus spp	1	0,1%
Gram negativne bakterije	**381**	**32,7%**
Escherichia coli	125	10,7%
Klebsiella spp	82	7,0%
Acinetobacter spp	48	4,1%
Proteus spp	39	3,3%
Pseudomonas aeruginosa	25	2,1%
Enterobacter spp	17	1,5%
Serratia spp	7	0,6%
Morganella morganii	6	0,5%
Providencia stuartii	4	0,3%
Bacteroides spp	5	0,4%
Citrobacter spp	3	0,3%
G- anaerobni kokobacili	3	0,3%
Campylobacter jejunii	2	0,2%
G-nefermentativni bacili	2	0,2%
Neisseria meningitidis	2	0,2%
Salmonella enteritidis	2	0,2%
Stenotrophomonas maltophilia	2	0,2%
Yersinia enterocolitica	2	0,2%
Achromobacter xylosoxidans	1	0,1%
Actinomyces odontolyticus	1	0,1%
Haemophilus influenzae	1	0,1%
Pantoea agglomerans	1	0,1%
Shewanella algae	1	0,1%
Gljive	**14**	**1,2%**
Candida spp	14	1,2%

4.6. Osjetljivost izolata na antibiotike

4.6.1. *Staphylococcus spp*

4.6.1.1. Koagulaza negativni *Staphylococcus spp*

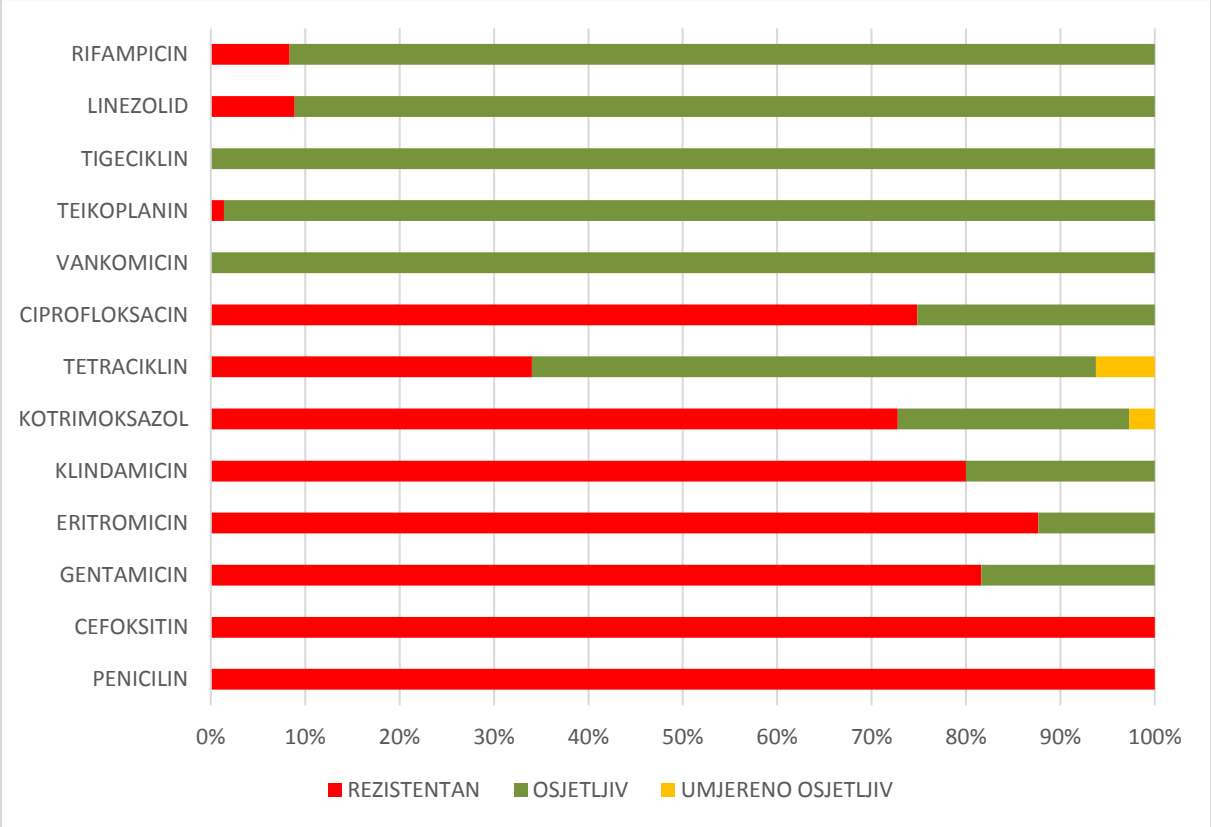
Najčešće izolirani mikroorganizam bio je koagulaza negativni *Staphylococcus spp*. Od ukupno 377 hemokultura, odbačeno je 40 ponavljajućih, tzv. ″copy-sojeva″ za koje je samim time utvrđeno da nisu kontaminacija u uzorku. Za 297 preostalih koji nemaju ponovljen isti soj, ne možemo sa sigurnošću tvrditi da su patogeni. Njihova osjetljivost na antibiotike je analizirana na temelju 337 dostupnih antibiograma i prikazana je na slici 11. Potpunu osjetljivost imao je na vankomicin (100 %) i tigeciklin (100 %), a gotovo potpunu na teikoplanin (99 %), linezolid (99 %) te rifampicin (92 %). Najveći stupanj rezistencije zabilježen je u slučaju penicilina (100 %), cefoksitina (82 %) te eritromicina (78 %)



Slika 11. Osjetljivost koagulaza negativnog *Staphylococcus spp* na antibiotike

4.6.1.2. Meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)

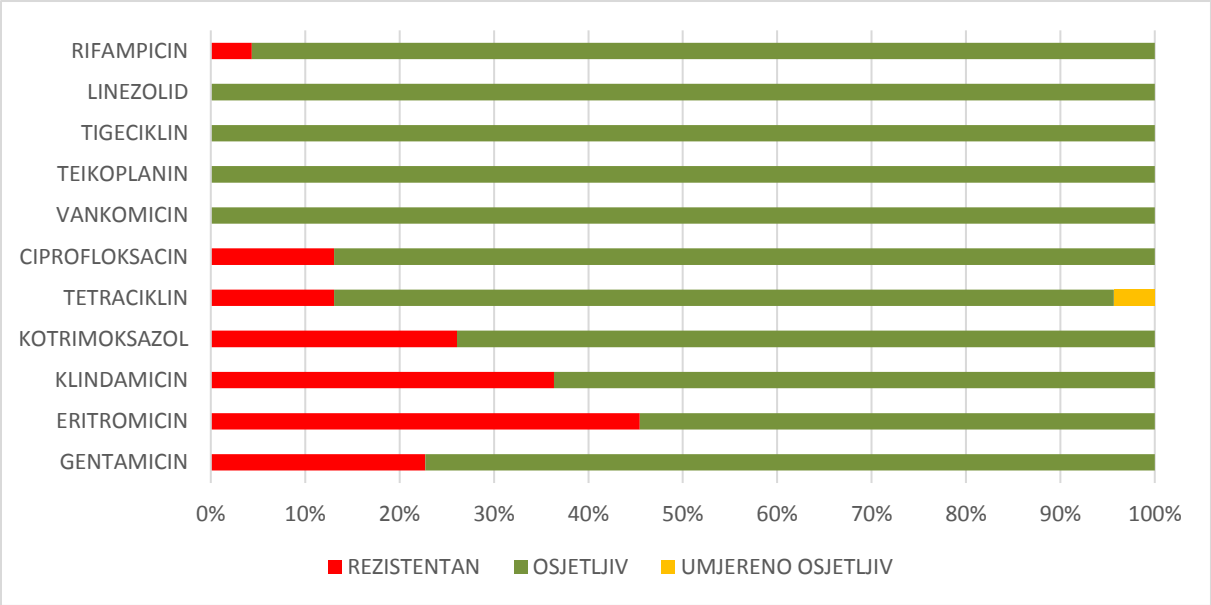
Na slici 12. prikazana je osjetljivost meticilin rezistentne bakterije *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Od ukupno 167 izoliranih, odbačeno je 19 ponavljajućih sojeva pa je u analizu uključeno 148 antibiograma. Antibiotici na koje imaju izraženu rezistenciju su penicilin (100 %), cefoksitin (100 %), eritromicin (88 %), gentamicin (82 %), klindamicin (80 %), ciprofloksacin (75 %) te trimetoprim sulfametoksazol (kotrimoksazol) (73 %). Osjetljivost je u najvećoj mjeri bila na vankomicin i tigeciklin (100 %), teikoplanin (99 %), rifampicin (92 %) te linezolid (91 %).



Slika 12. Osjetljivost MRSE na antibiotike

4.6.1.3. Meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis* (MSSE)

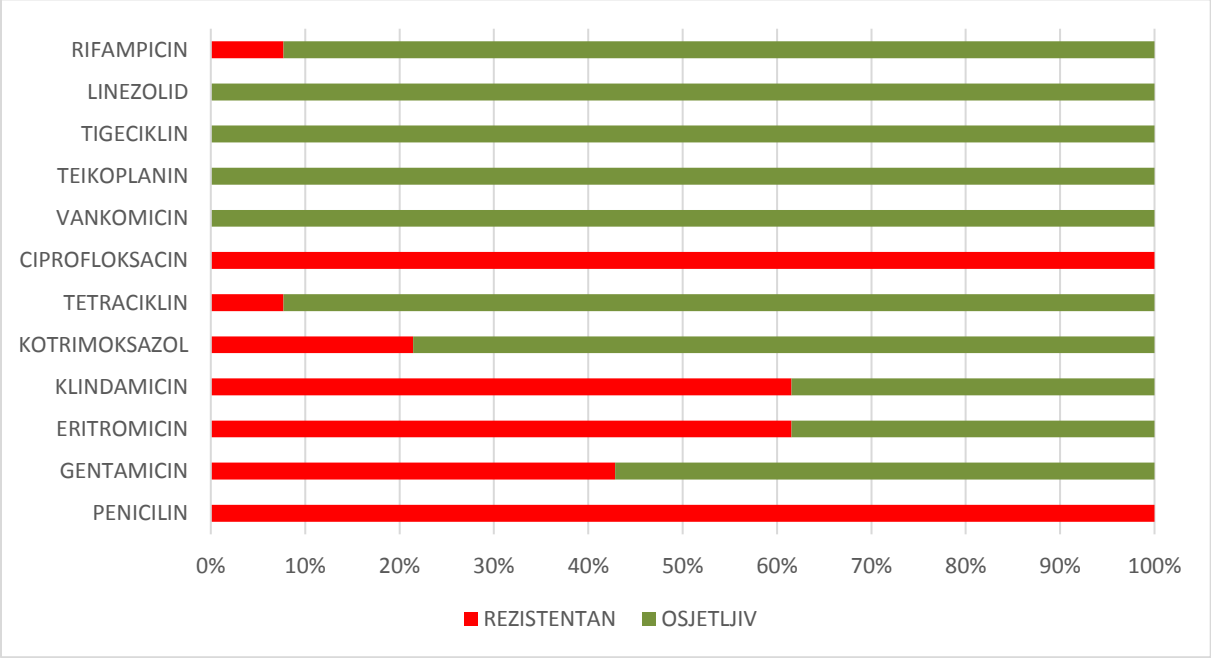
Na slici 13. prikazana je osjetljivost meticilin osjetljive bakterije *Staphylococcus epidermidis* bakterije (MSSE). Od ukupno 24 izolirana, odbačen je 1 ponavljajući soj pa su u analizu bila uključena 23 antibiograma. 100 %-tna osjetljivost bila je uočena kod većeg broja lijekova, a to su: vankomicin, teikoplanin, tigeciklin i linezolid. Visoki stupanj osjetljivosti imali su na rifampicin (96 %), ciprofloksacin (87 %) i tetraciklin (83 %).



Slika 13. Osjetljivost MSSE na antibiotike

4.6.1.4. Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA)

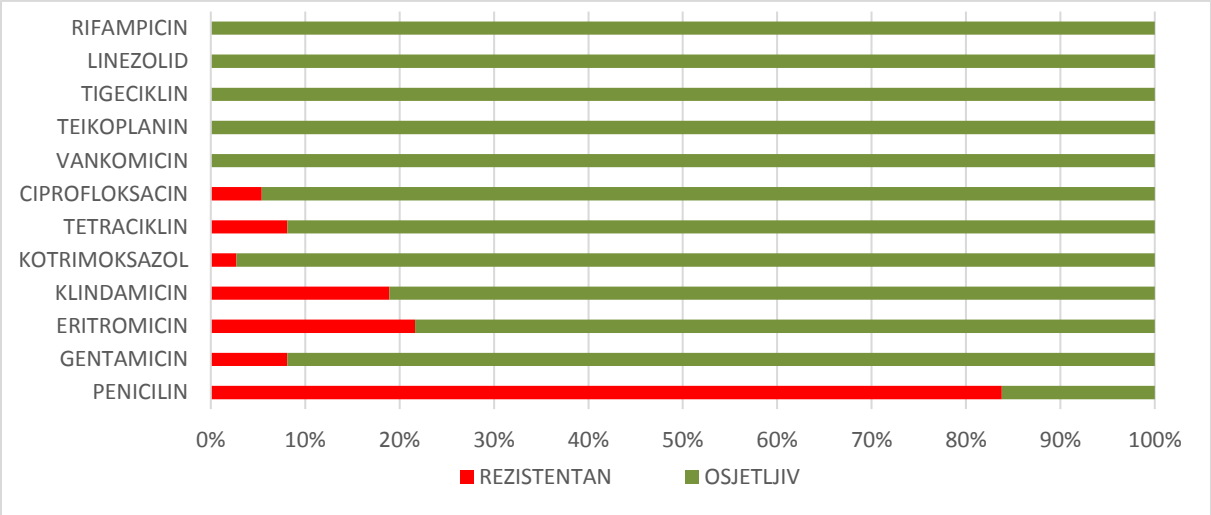
Na slici 14. prikazana je osjetljivost meticilin rezistentne bakterije *Staphylococcus aureus* (MRSA). Od ukupno 18 izoliranih, odbačena su 4 ponavljajuća soja. U analizu je uključeno 14 antibiograma. Antibiotici na koje imaju potpunu rezistenciju su penicilin i ciprofloksacin. Potpunu osjetljivost izolirani sojevi imaju na vankomicin, teikoplanin, tigeciklin i linezolid. U velikoj mjeri osjetljivost je prisutna na tetraciklin i rifampicin (92 %).



Slika 14. Osjetljivost MRSA na antibiotike

4.6.1.5. Meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA)

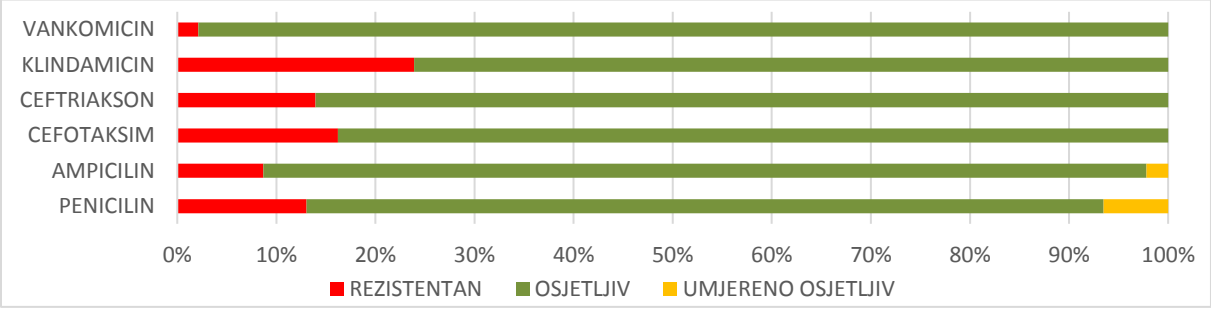
Na slici 15. prikazana je osjetljivost meticilin osjetljivog Staphylococcus aureus (MSSA). Od ukupno 51, nakon odbacivanja 14 ponavljajućih sojeva, u analizu je bilo uključeno 37 antibiograma. Visok stupanj rezistencije imaju na penicilin (84 %). Potpunu osjetljivost imaju na vankomicin, teikoplanin, tigeciklin, linezolid i rifampicin, a u velikoj mjeri osjetljivost je prisutna na trimetoprim sulfametoksazol (kotrimoksazol, 97 %), ciprofloksacin (95 %), gentamicin i tetraciklin (92 %), klindamicin (81 %) i eritromicin (78 %).



Slika 15. Osjetljivost MSSA na antibiotike

4.6.2. α hemolitički *Streptococcus spp*

α hemolitički streptokoki su razmatrani kao skupina koja obuhvaća *Streptococcus viridans* (96 %), *Streptococcus sanguinis* (2 %) te *Streptococcus anginosus* (2 %). Analizi je bilo dostupno 49 antibiograma. Na slici 16. prikazana je osjetljivost na pojedine antibiotike. Visoki stupanj osjetljivosti zabilježen je na vankomicin (98 %), ampicilin (89 %), ceftriakson (86 %), cefotaksim (84 %), penicilin (80 %) i klindamicin (76 %).

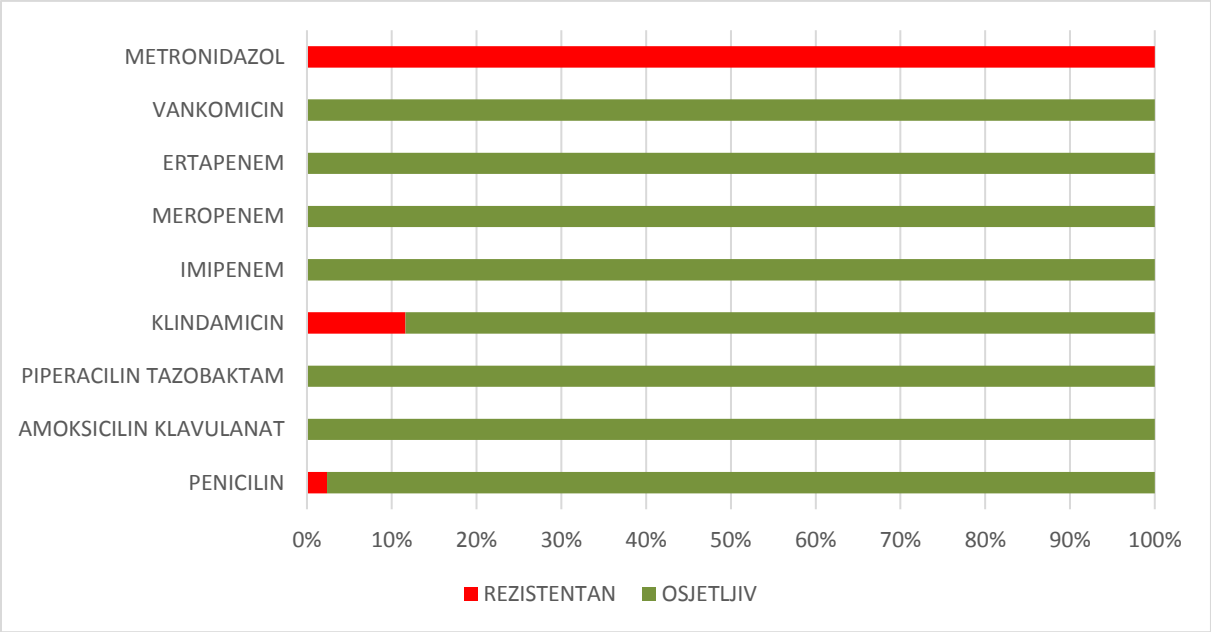


Slika 16. Osjetljivost α hemolitičkih *Streptococcus spp* na antibiotike

4.6.3. Anaerobne bakterije

4.6.3.1. *Propionibacterium spp*

Na slici 17. prikazana je osjetljivost roda *Propionibacterium* na pojedine antibiotike. Analizi su bila dostupna ukupno 44 antibiograma, od kojih su podjednaki udio imali *Propionibacterium spp* i *Propionibacterium acnes*. Najveća i potpuna rezistencija uočena je na metronidazol. Na amoksicilin klavulanat, piperacilin tazobaktam, karbapeneme i vankomicin osjetljivost je 100 %-tna. Visoki stupanj osjetljivosti također imaju na penicilin (98 %) te klindamicin (88 %).

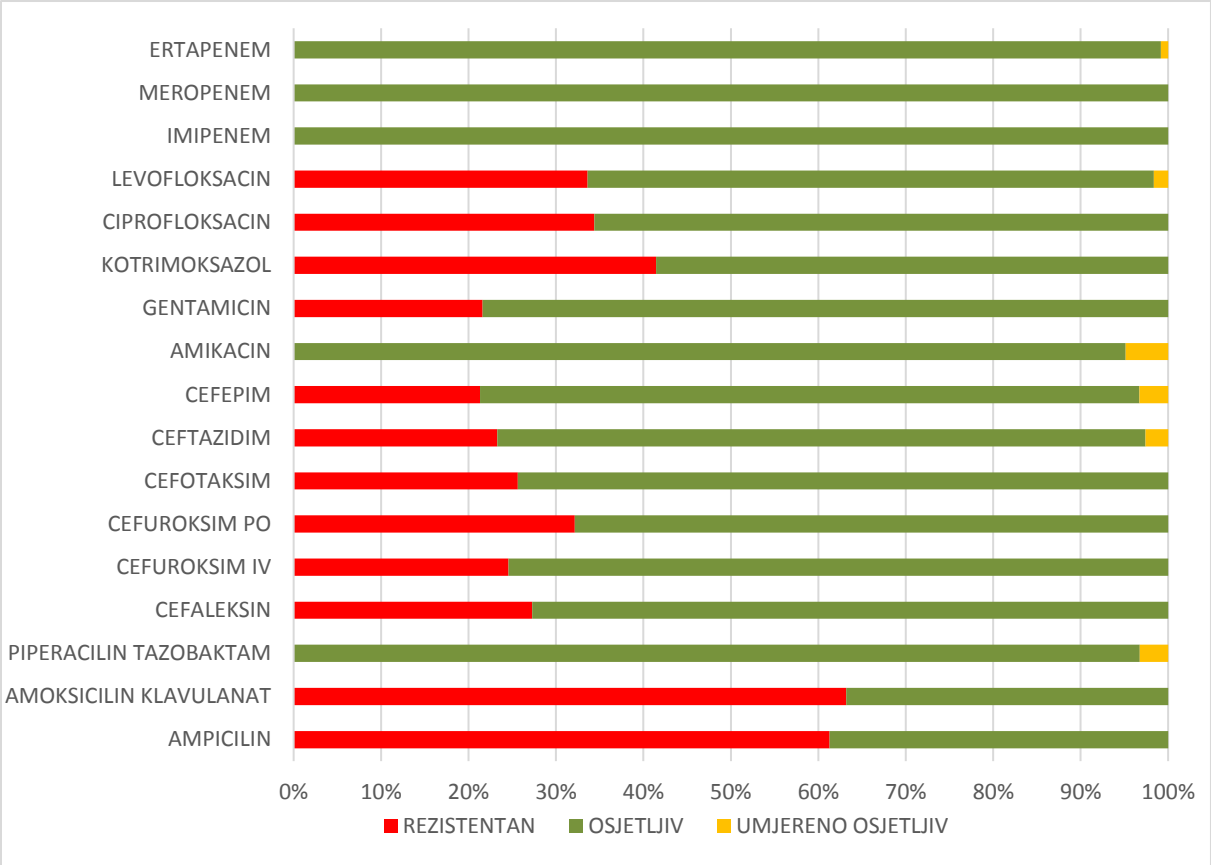


Slika 17. Osjetljivost *Propionibacterium spp* na antibiotike

4.6.4. *Enterobacteriaceae*

4.6.4.1. *Escherichia coli*

Bakterija *Escherichia coli* izolirana je u 129 hemokultura. Nakon odbacivanja ponavljajućih sojeva preostalo ih je 125. *Escherichia coli* bakterije koje proizvode ESBL bile su izolirane u 28 hemokultura, odnosno u 22,4 % od ukupnog broja izoliranih bakterija tog soja. Osjetljivost na određene antibiotike prikazana je na slici 18. Najveća rezistencija je na amoksicilin klavulanat (63 %) i ampicilin (61 %). Potpuna osjetljivost zabilježena je na imipenem, meropenem, a u visokoj mjeri i na ertapenem (99 %), piperacilin tazobaktam (97 %) i amikacin (95 %).

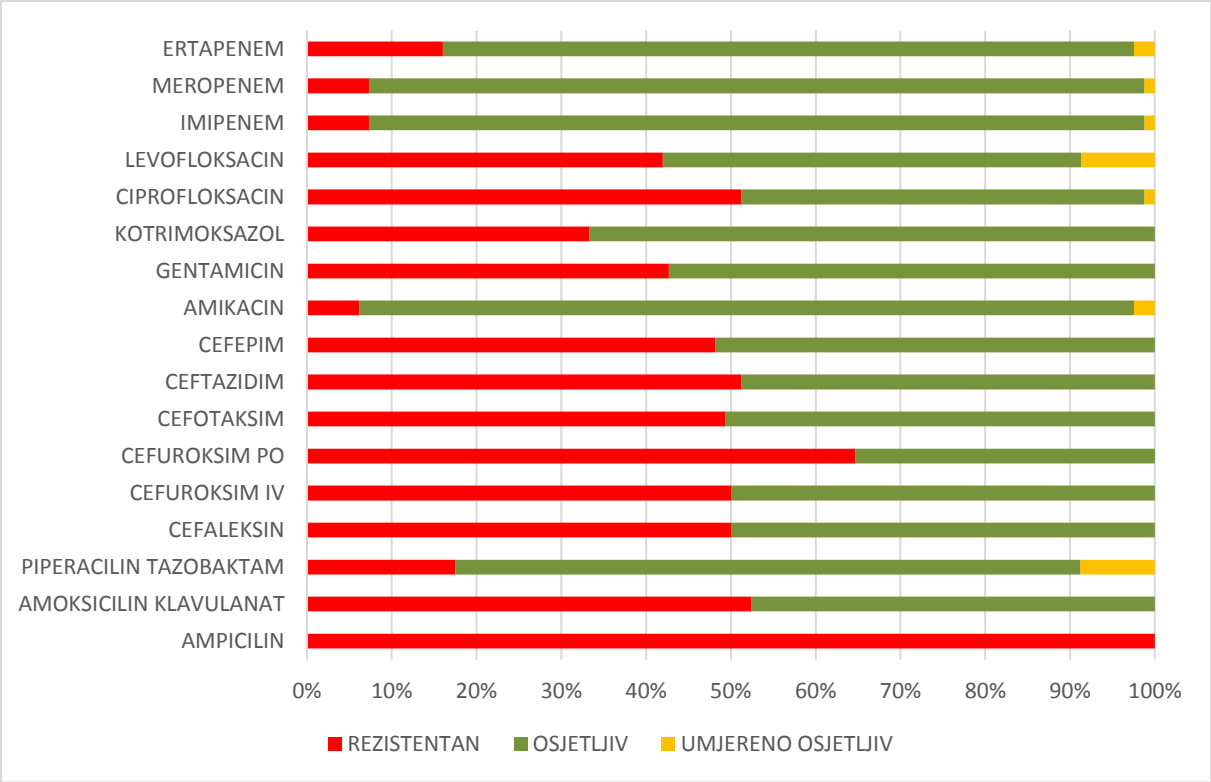


Slika 18. Osjetljivost *Escherichia coli* na antibiotike

4.6.4.2. *Klebsiella spp*

Bakterije roda *Klebsiella* izolirane su u 92 hemokulture, od kojih je nakon odbacivanja ponavljajućih sojeva preostalo ukupno 82. Izolirana je *Klebsiella pneumoniae* (80,5 %), *Klebsiella oxytoca* (12,2 %) te *Klebsiella spp* (7,3 %). Udio bakterija koje proizvode ESBL enzime je 35,4 % (u ukupnom broju izolata tog roda), dok enzim karbapenemazu (KPC – engl. *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) proizvodi 7,3 % izolata tog roda.

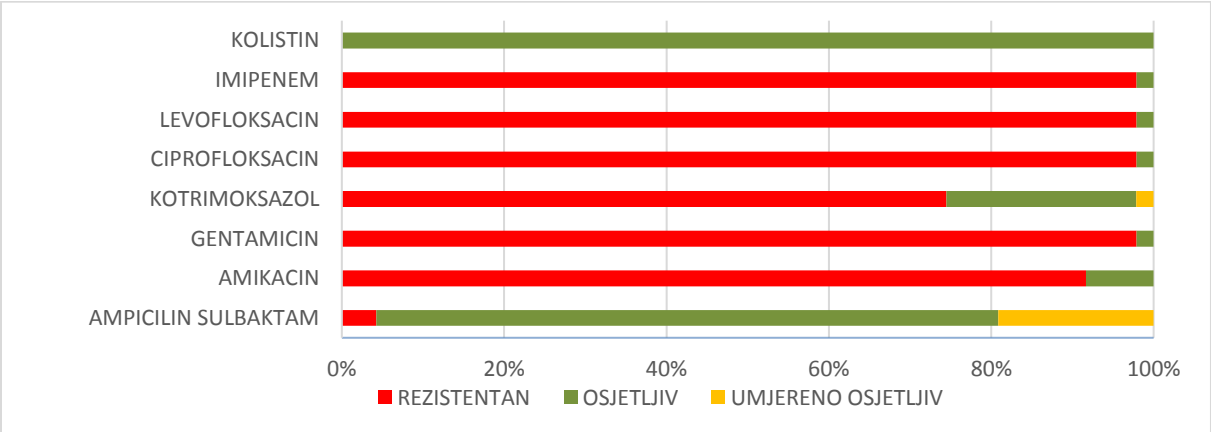
Osjetljivost na određene antibiotike prikazana je na slici 19. Ovaj rod ima intrinzičku rezistenciju na ampicilin (100 %). Podvojeni rezultati s gotovo ili potpuno jednakim udjelom osjetljivih i rezistentnih bakterija uočeni su kod sljedećih antibiotika: levofloksacin, ciprofloksacin, gentamicin, cefepim, ceftazidim, cefotaksim, cefuroksim (i.v.), cefaleksin te amoksicilin klavulanat. Najbolju osjetljivost velik broj izoliranih bakterija ima na imipenem, meropenem i amikacin (91 %) i ertapenem (81 %).



Slika 19. Osjetljivost *Klebsiella spp* na antibiotike

4.6.5. *Acinetobacter spp*

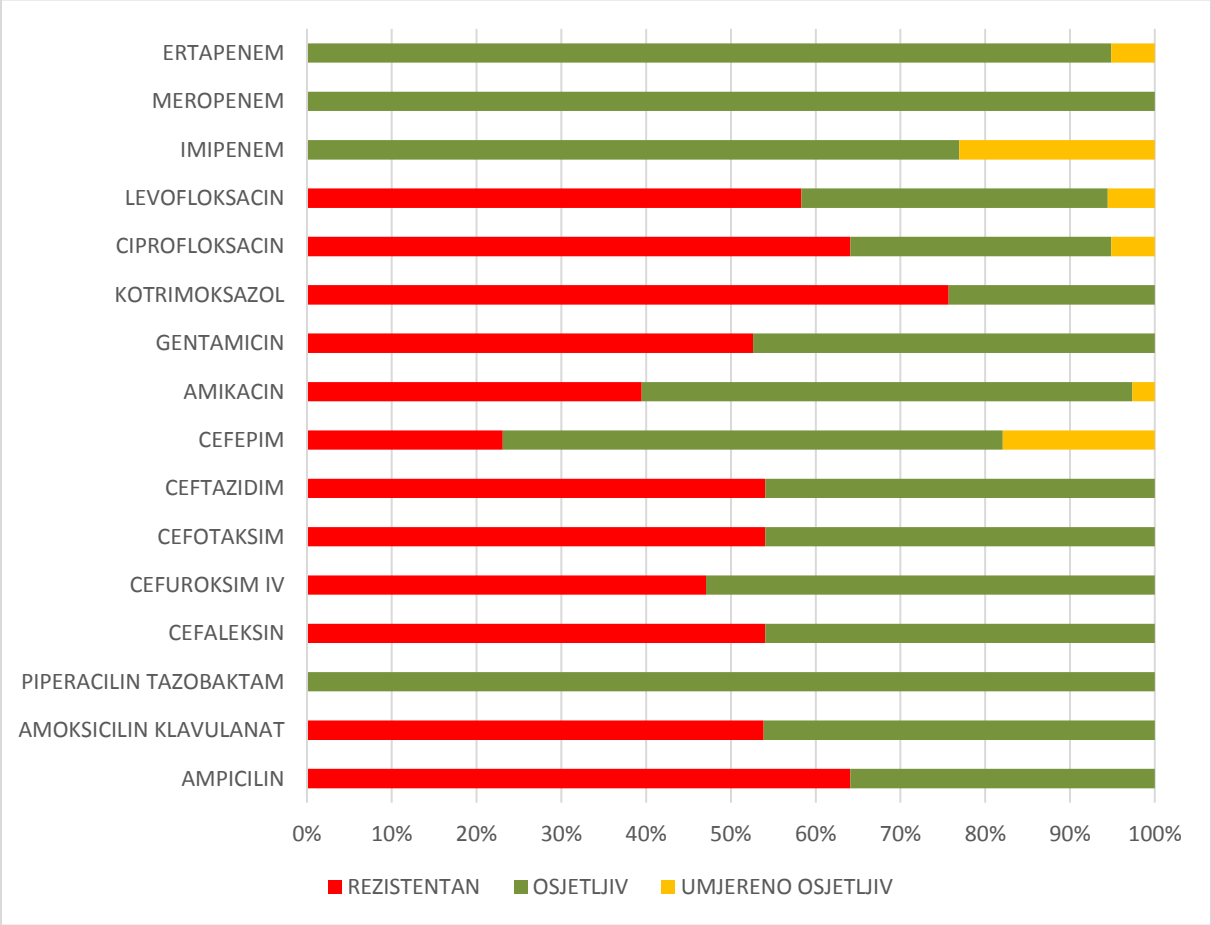
Rod *Acinetobacter* razmatran je kao skupina. Izoliran je u 53 hemokulture, od kojih je, nakon odbacivanja ponavljajućih sojeva, preostalo ukupno 48. Najveći udio ima *Acinetobacter baumanii* (96 %), dok *Acinetobacter ursingii* i *Acinetobacter spp* imaju po 2 %. Osjetljivost na određene antibiotike prikazana je na slici 20. Ova višestrukorezistentna bakterija pokazala je značajnu osjetljivost na antibiotik ampicilin sulbaktam (77 %) te 100 %-tnu osjetljivost na kolistin.



Slika 20. Osjetljivost *Acinetobacter spp* na antibiotike

4.6.6. *Proteus spp*

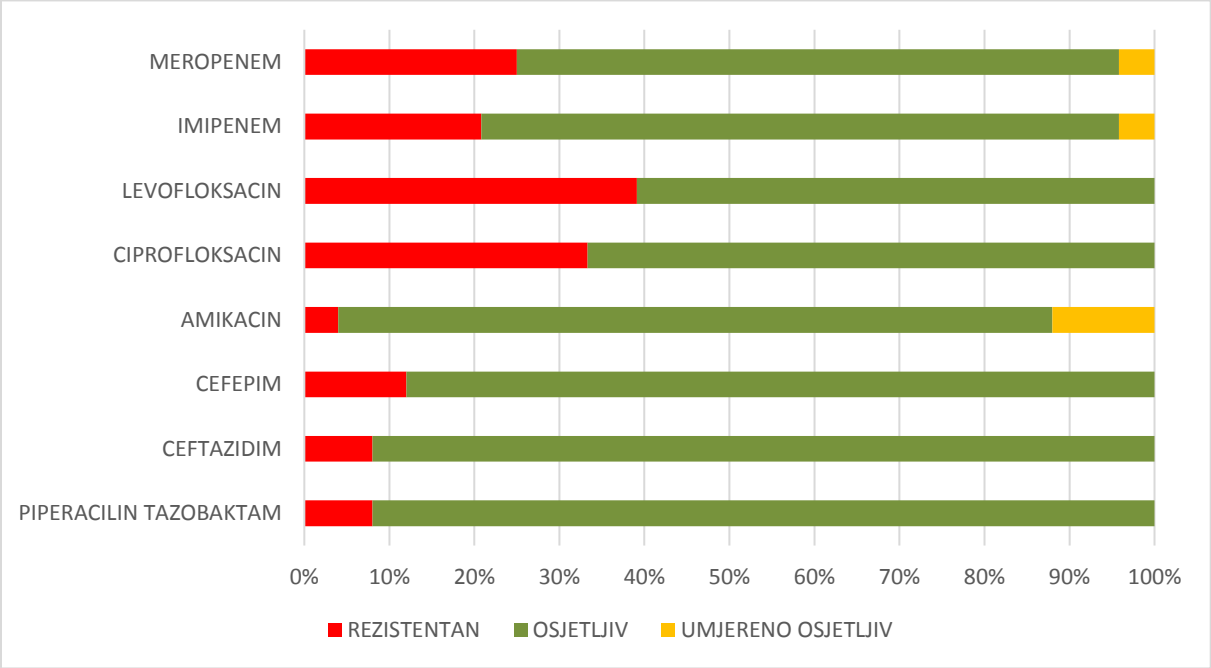
Rod *Proteus* razmatran je kao skupina. Nakon odbacivanja 4 ponavljajuća soja, analizi je bilo dostupno 39 antibiograma. Udio *Proteus mirabilis* je 90 %, *Proteus spp* 8 %, a *Proteus vulgaris* 2 %. Na slici 21. prikazana je osjetljivost na pojedine antibiotike. Izdvojeni antibiotici na koje je opažen najviši stupanj rezistencije su trimetoprim sulfametoksazol (kotrimoksazol 76 %), ampicilin i ciprofloksacin (64 %). Najviši stupanj osjetljivosti je na piperacilin tazobaktam i meropenem (100 %), ertapenem (95 %), te imipenem (77 %). %). Podvojeni rezultati s gotovo ili potpuno jednakim udjelom osjetljivih i rezistentnih bakterija uočeni su kod sljedećih antibiotika: amoksicilin klavulanat, cefaleksin, cefuroksim (i.v.), cefotaksim, ceftazidim i gentamicin.



Slika 21. Osjetljivost *Proteus spp* na antibiotike

4.6.7. *Pseudomonas aeruginosa*

Osjetljivost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* prikazana je na slici 22. Analizi je, nakon odbacivanja 2 ponavljajuća soja, bilo dostupno 25 antibiograma. Najviši stupanj osjetljivosti je na kolistin (100 %), piperacilin tazobaktam i ceftazidim (92 %), cefepim (88 %) te amikacin (84 %).



Slika 22. Osjetljivost *Pseudomonas aeruginosa* na antibiotike

5. RASPRAVA

Bakterijemija se u užem smislu riječi definira kao prodor mikroorganizama u krvotok. Nije nužno da će svaka rezultirati infekcijom, odnosno sepsom (1).

Sama definicija sepse mijenjala se tijekom godina, sukladno s novim informacijama o njenoj prirodi. Prema posljednjim saznanjima, sepsa je disfunkcija organa opasna po život uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Izravno ili neizravno, komplikacije sepse jedan su od najznačajnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta u bolnicama (9).

Iako su u posljednjih nekoliko desetljeća sepsom upravljali isključivo intenzivisti unutar jedinica intenzivnog liječenja (JIL), posljednjih godina došlo je do progresivnog povećanja prijema septičkih pacijenata i na druge odjele, posebno na odjele interne medicine (10).

Prema rezultatima ovog retrospektivnog istraživanja, iz analize podataka o odjelu na kojem je pacijent bio u trenutku uzorkovanja, pokazalo se da najveći udio pacijenata (24,5 %) pripada Klinici za unutarnje bolesti, te da je i u analizi Jedinica intenzivnog liječenja najveći broj pripadao ovoj klinici.

Boljim razumijevanjem patofiziologije, rano prepoznavanje i liječenje sepse značajno se poboljšalo. To je posljedica sve veće zbirke literaturnih podataka proizašlih iz istraživanja provedenih u okruženjima koja nisu JIL, dodajući korisne informacije za upravljanje sepsom s manje invazivnim strategijama, popunjavajući nepotpuna ili potvrđujući prethodno stečena saznanja. Budući da je bolest ovisna o vremenu, sepsa zahtijeva brzo prepoznavanje i standardizirani pristup za optimalno liječenje. Uz nepotpune smjernice u dijagnostici i liječenju, jedno od ograničenja predstavlja i odsutnost klasičnih simptoma infekcije (11).

Kako bi se povećala osjetljivost i specifičnost probira, koristi se kombinacija nekoliko pristupa u dijagnosticiranju. Ako se na temelju ustanovljenih kriterija za procjenu stanja (SIRS i qSOFA) i kliničke slike ustanovi da je pacijent u septičnom stanju, početno liječenje ne treba odgađati dok se čekaju daljnje dijagnostičke studije (12).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako pozitivni nalaz hemokulture nije nužno potvrda o postojanju infekcije i sepse. Najčešće izolirani koagulaza negativni stafilokoki se normalno nalaze na koži i često kontaminiraju uzorke prilikom uzimanja uzorka krvi, te je stoga njihova uloga u nastanku sepse upitna. U ovom istraživanju vidljivo je da najčešće nalazimo jednu pozitivnu hemokulturu (88 %), pa je interpretacija nalaza otežana. Relevantnim za daljnju obradu se smatraju slučajevi u kojima su pozitivne barem dvije hemokulture, kakvih je u ovom istraživanju bilo u 12 % pacijenata.

Kulture krvi treba odmah uzeti, a urinokulture treba uzeti ako postoji sumnja na infekciju mokraćnog sustava (12).

Prema rezultatima ovog retrospektivnog istraživanja, iz analize 856 podataka o uputnoj dijagnozi pacijenta u trenutku uzorkovanja, pokazalo se da se u dijagnoze velike prevalencije ubraja i uroinfekcija sa ukupno 74 slučaja, sama ili udružena s drugim komorbiditetima. Stoga je urinokultura opravdana i ne treba je odgađati u slučaju sumnje na uroinfekcije.

Istraživanja su pokazala da je rano uključivanje terapije antibioticima povezano s boljim ishodima, a ta je ideja ugrađena u Smjernice za preživljavanje sepse kao cilj uvođenja antibiotika u roku od 1 sata od prezentacije. Ukoliko probir pacijenata nije dovoljno selektivan, ova smjernica dovesti do široko rasprostranjene neprimjerene uporabe antibiotika. Kad postoji odgovarajuća sumnja na sepsu, potrebno je prikupiti kulture i započeti antibiotsku terapiju širokog spektra kako bi empirijski pokrio niz vjerojatnih patogena, ovisno o popratnim bolestima pacijenta i kliničkoj slici (12).

Prema rezultatima ovog istraživanja, vidljivo je da je velik dio pacijenata (60, 9 %) već primao terapiju u trenutku uzimanja uzorka za hemokluturu.

Antimikrobna terapija se potom treba suziti na temelju rezultata kultura, ukoliko je to moguće. Ako je poznat, posebnu pozornost treba obratiti i na izvor infekcije pa tako liječenje može uključivati uklanjanje invazivnih medicinskih pomagala ili liječenje lokalnih izvora, npr. inficiranog dekubitusa (12).

Obradom dostupnih podataka o uputnoj dijagnozi, uočeno je da su najveću učestalost imale febrilno stanje i sepsa. Dio dijagnoza upućivao je na to da se radi o lokalnom izvoru infekcije, kao npr. 12,2 % slučajeva sepse bilo je naznačeno da su izazvane kateterom, bilo je 80 slučajeva upale pluća, 59 neonatalnih infekcija, 29 postoperativnih slučajeva i već spomenuta 74 slučaja uroinfekcije.

S obzirom na pozitivan utjecaj rane i empirijske terapije širokog spektra, prag za početak terapije antibioticima je jako nizak u mnogih pacijenata sa sumnjom na infekciju. To je dovelo do široke uporabe antibiotika, što doprinosi rastu već postojećeg problema, rezistenciji bakterija na antibiotike (13).

Već su poznati mnogi mehanizmi kojima bakterije i u racionalnoj primjeni antibiotika mogu razviti rezistenciju, umanjiti učinkovitost terapije i negativno utjecati na ishod liječenja. Neki primjeri mehanizama bili su dijelom ovog istraživanja.

Enterobacteriaceae su glavna bakterijska obitelj povezana s proizvodnjom enzima ESBL (extended spectrum β-lactamase) koji hidrolizira amidnu vezu četveročlanog prstena β-laktamskih antibiotika i tako poništava njegov učinak. Mutacije, replikacije i mnogi mehanizmi obrane od inhibitora olakšali su rasprostranjivanje, a uvelike otežali njihovo definiranje i klasifikaciju. Dodatno je otežano i liječenje infekcija bakterijama koje ih posjeduju jer dodatna rezistencija zahvaljujući ovim enzimima ograničava terapijske mogućnosti i često dovodi do daljnjih komplikacija. Inicijalno primijenjeni lijek ne ostvaruje željeni učinak, a naknadno primijenjen odgovarajući najčešće je kasno uključen u terapiju (14).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da *Escherichia coli* bakterije koje proizvode ESBL čine 22,4 % od ukupnog broja izoliranih bakterija tog soja.

Klebsiella pneumoniae oportunistička je bakterija poznata po visokoj učestalosti i raznolikosti gena za otpornost na mikroorganizme. Uz ESBL enzime (prisutni u 35,4 % izolata), bakterija *Klebsiella pneumoniae* može proizvoditi i enzim karbapenemazu (KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) koja je zabilježena u 7,3 % izolata. Karbapenemi (imipenem, meropenem i ertapenem) stoga mogu postati neučinkoviti za liječenje, ali i nekoliko drugih antimikrobnih skupina jer su biokemijska istraživanja pokazala da KPC enzimi hidroliziraju sve β-laktamskske antibiotike uključujući peniciline, cefalosporine i monobaktame (aztreonam). S obzirom da je rod *Klebsiella* višestrukorezistentan, ovi mehanizmi obrane liječenje čine još većim izazovom i problemom jer ne ostavljaju puno terapijskih mogućnosti i pristupa.

Situacija u zdravstvu cijelog svijeta zahtijevala je intervenciju i ciljane strategije koordinacije i prevencije kako bi se zaustavio rast problema, smanjio negativan utjecaj na ishode liječenja i širenje višestrukorezistentnih organizama. Uvedeni su programi antimikrobnog upravljanja (engl. *Antimicrobial stewardship* - AS) koji poboljšavaju ishode pacijenata, smanjuju antimikrobne nuspojave i smanjuju AR. Kada su se provodili zajedno s mjerama kontrole infekcije, osobito intervencijama u području higijene ruku, bili su učinkovitiji od same provedbe AS-a. Sve veća učestalost infekcija višestrukorezistentnim mikroorganizmima postala je prijetnja za sigurnost i učinkovitost primijenjene terapije, osobito u pacijenata u odjelu intenzivne njege. Takve infekcije teže se liječe, imaju veće troškove liječenja i imaju

veći morbiditet i mortalitet od infekcija uzrokovanih organizmima osjetljivim na antibiotike. Za razliku od drugih lijekova, zlouporaba antibiotika može negativno utjecati i na zdravlje pacijenata koji ih nisu primili.

AS se odnosi na suradnički, multidisciplinarni program osmišljen za poboljšanje propisivanja antimikrobnih lijekova (pravi lijek, doza, trajanje i način primjene kada su potrebni antibiotici) radi optimizacije kliničkih ishoda uz minimiziranje neželjenih posljedica uporabe antimikrobnih sredstava, poput toksičnosti, selekcije patogenih organizama, i pojave rezistencije. Ključni elementi AS programa:

1. Predanost rukovoditelja koji je posvećen potrebnim ljudskim i financijskim resursima te resursima informacijske tehnologije

2. Stručnost na području kliničke farmacije

3. Praćenje i izvještaji koji pružaju redovite povratne informacije kliničarima u svrhu podizanja svijesti o problemu i pomoć pri racionalnom propisivanju lijekova

4. Edukacija kliničara o propisivanju antibiotika, a pacijenata o pravilnoj primjeni

Problem rezistencije treba rješavati na globalnoj razini. Imajući u vidu sve veći problem rezistencije i smanjivanje broja novootkrivenih antibiotika, trebalo bi razmisliti i o uvođenju terapija koje će predstavljati svojevrsnu alternativu antibioticima. Za sada ove alternative nisu dostatna zamjena antibioticima, već se mogu koristiti samo u profilaktičke svrhe ili kao adjuvantna terapija uz klasične antibiotike (15).

Nadležna tijela dužna su poticati racionalnu primjenu antibiotika koja uključuje izradu smjernica, poboljšanje dijagnosticiranja bolesti, ispravno propisivanje antibiotika, pravilan režim primjene i sprječavanje prijenosa infekcije. Kao jedno od područja na kojima se može svakodnevno djelovati i educirati o pravilnoj primjeni lijekova je zasigurno ljekarništvo. Bilo u lokalnim zajednicama gdje su često prvi i zadnji zdravstveni stručnjaci u kontaktu s pacijentima, ili kao dio multidisciplinarnog tima u suradnji s ostalim zdravstvenim djelatnicima. Ljekarnici imaju značajnu ulogu u savjetovanju pacijenata i promicanju racionalne primjene antimikrobnih lijekova, ukazujući na preventivne aktivnosti, po potrebi upućivanje liječniku, pravilnu uporabu lijekova te kontinuirano poboljšavanje kvalitete, učinkovitosti i inovativnosti ljekarničke skrbi.

6. ZAKLJUČCI

1. Najveći broj pacijenata s pozitivnom hemokulturom je bio stariji od 65 godina, a najmanje je bilo pacijenata u skupini starijih od jedne i mlađim od 18 godina.
2. Najviše pacijenata s pozitivnom hemokulturom je liječeno na Klinici za unutarnje bolesti i jedinicama intenzivnog liječenja.
3. Najčešća uputna dijagnoza je bila febrilno stanje.
4. Većina pacijenata je primala antimikrobnu terapiju u trenutku uzorkovanja pozitivne hemokulture.
5. Većina pozitivnih hemokultura bile su monokulture, dok je u manjeg dijela izolirano dva ili tri patogena.
6. Gram pozitivne bakterije su izolirane češće od Gram negativnih.
7. Najčešće izolirane Gram pozitivne bakterije su koagulaza negativni stafilokoki.
8. Najčešće izolirana Gram negativna bakterija je *E. coli.*
9. Svi izolati stafilokoka osjetljivi su na vankomicin, bez obzira radi li se o koagulaza negativnim ili koagulaza pozitivnim sojevima i bez obzira na prisutnost meticilinske rezistencije.
10. Svi izolati *E. coli* bili su osjetljivi na imipenem i meropenem, dok 7,3 % izolata *K. pneumoniae* stvara karbapenemaze (KPC).
11. Određeni dio enterobakterija (22,4 % ukupno izoliranih *E. coli* i 35,4 % izolata *K. pneumoniae*) pokazuje produkciju beta laktamaza proširenog spektra (ESBL).
12. Svi izolati *Acinetobacter spp* bili su osjetljivi na kolistin, većinom osjetljivi na ampicilin/sulbaktam i rezestentni na ostale testirane antibiotike.
13. Najveća rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* bila je na kinolone, a najniža na amikacin.

7. LITERATURA

1. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia [Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 28.9.2021]. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441979/
2. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D i sur. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. JAMA Netw Open. 2020;3(4)
3. Huerta LE, Rice TW. Pathologic Difference between Sepsis and Bloodstream Infections. J Appl Lab Med. 2019;3(4):654-663. Epub 2018 Nov 20
4. van der Woude SW, van Doormaal FF, Hutten BA, J Nellen F, Holleman F. Classifying sepsis patients in the emergency department using SIRS, qSOFA or MEWS. Neth J Med. 2018;76(4):158-166
5. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. J Crit Care. 2017;40:229-242
6. Bullock B, Benham MD. Bacterial Sepsis. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537054/
7. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. Surg Infect (Larchmt). 2018;19(2):147-154
8. Vu TLH, Vu QD, Hoang BL, Nguyen TCT, Ta TDN, Nadjm B, i sur. Factors influencing choices of empirical antibiotic treatment for bacterial infections in a scenario-based survey in Vietnam. JAC Antimicrob Resist. 2020 Dec;2(4)
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, i sur. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315:801–810
10. Zaccone V, Tosoni A, Passaro G, Vallone CV, Impagnatiello M, Li Puma DD, i sur. Internal Medicine Sepsis Study Group Sepsis in Internal Medicine wards: Current knowledge, uncertainties and new approaches for management optimization. Ann. Med. 2017;49:582–592
11. Mirijello A, Tosoni A, Zaccone V, Impagnatiello M, Passaro G, Vallone CV, i sur. Internal Medicine Sepsis Study Group. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 May; 23(9):4033-4043
12. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Med Clin North Am. 2020;104(4):573-585

13. De Waele JJ, Dhaese S. Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019;17(2):89-97
14. Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. Infect Ecol Epidemiol. 2014 Oct 1;4. doi: 10.3402/iee.v4.24555
15. Septimus EJ. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. Med Clin North Am. 2018 Sep;102(5):819-829

8. SAŽETAK

Uvod: Bakterijemija koja se razvija u sepsu predstavlja veliki zdravstveni problem u svijetu, a njena dijagnostika i liječenje stvara ogromne troškove i opterećenje za zdravstveni sustav. Temelj u liječenju su empirijski antimikrobni lijekovi čija se učinkovitost pokazala najvećom u slučaju rane i odgovarajuće primjene.

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je bio utvrditi učestalost i distribuciju najznačajnijih uzročnika bakterijemije u Kliničkom bolničkom centru Split u 2018. godini te ispitati njihovu osjetljivost na antimikrobne lijekove.

Materijali i metode: U ovom retrospektivnom opažajnom istraživanju korišteni su podatci arhive Kliničkog zavoda za mikrobiologiju i parazitologiju KBC Split. U istraživanje su konsekutivno uključeni svi izolati iz hemokultura (izuzev ponavljajućih, tkz. „copy“ sojeva) kojima je ispitana osjetljivost na antibiotike u Kliničkom zavodu za mikrobiologiju i parazitologiju u razdoblju od 1. siječnja 2018. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Rezultati: Ukupno je izolirano 1165 primoizolata iz hemokultura i ispitana im je osjetljivost na antimikrobne ljekove. Gram pozitivne bakterije su izolirane češće (66 %) od Gram negativnih. Najčešće izolirane Gram pozitivne bakterije su koagulaza negativni stafilokoki (28 % svih pozitivnih hemokultura). Najčešće izolirana Gram negativna bakterija je *E. coli* (10,7 %). Svi izolati stafilokoka osjetljivi su na vankomicin, bez obzira radi li se o koagulaza negativnim ili koagulaza pozitivnim sojevima i bez obzira na prisutnost meticilinske rezistencije. Svi izolati *E. coli* bili su osjetljivi na imipenem i meropenem, dok 7,3 % izolata *K. pneumoniae* stvara karbapenemaze (KPC). Određeni dio enterobakterija (22,4 % ukupno izoliranih *E. coli* i 35,4 % izolata *K. pneumoniae*) stvara beta laktamaze proširenog spektra (ESBL). Svi izolati *Acinetobacter spp* bili su osjetljivi na kolistin, većinom osjetljivi na ampicilin/sulbaktam i rezestentni na ostale testirane antibiotike. Najveća rezistencija *Pseudomonas aeruginosa* bila je na kinolone, a najniža na amikacin.

Zaključak: Ispitivanje osjetljivosti bakterijskih izolata iz hemokulture neizostavni je dio dobre mikrobiološke prakse. Na osnovu praćenja rezultata osjetljivosti kroz određeni vremenski period, može se odrediti učinkovita empirijska terapija, koja se korigira prema rezultatima testiranja osjetljivosti.

9. SUMMARY

Background: Bacteremia that evloves into sepsis is a major global health problem. Its diagnosis and treatment creates enormous expenses and load for the healthcare system. The base of the treatment are empiric antimicrobial drugs whose effectiveness has been shown to be greatest in the case of prompt and appropriate administration**.**

Objectives: The aim of this study is to determine the frequency and the distribution of the most significant bacteremia pathogens isolated in the University Hospital of Split in 2018. and to determine their sensitivity and resistance to antimicrobial drugs.

Materials and methods: In this retrospective study, data has been used from the archive of the Department od Microbiology and Parasitology, University Hospital of Split. Data included all pathogen positive blood cultures and the corresponding results of antibiograms that tested susceptibility to antimicrobial drugs in the period from January 1,2018 to December 31, 2018. Repetitive or so-called "Copy" strains were not included in the analysis.

Results: A total of 1165 primoisolates were isolated from blood cultures and their susceptibility to antimicrobial drugs was tested. Gram-positive bacteria were isolated more often (66%) than Gram-negative ones. The most commonly isolated Gram-positive bacteria are coagulase-negative staphylococci (28% of all positive blood cultures). The most commonly isolated Gram-negative bacterium is *E. coli* (10.7%). All staphylococcal isolates are susceptible to vancomycin, regardless of whether they are coagulase negative or coagulase positive strains and regardless of the presence of methicillin resistance. All *E. coli* isolates were susceptible to imipenem and meropenem, while 7.3% of *K. pneumoniae* isolates produced carbapenemases (KPCs). A certain proportion of enterobacteria (22.4% of total isolated *E. coli* and 35.4% of *K. pneumoniae* isolates) produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). All *Acinetobacter spp* isolates were sensitive to colistin, mostly sensitive to ampicillin / sulbactam, and resistant to other antibiotics tested. The highest resistance of *Pseudomonas aeruginosa* was to quinolones, and the lowest to amikacin.

Conclusion: Susceptibility testing of bacterial isolates from blood culture is an indispensable part of good microbiological practice. Based on the monitoring of sensitivity results over a period of time, effective empirical therapy can be determined, and eventually corrected according to the results of sensitivity testing.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

- Ime i prezime: Iva Galić
- Datum i mjesto rođenja: 27.11.1994.god, Sinj, Hrvatska
- Adresa: Sv. Mihovila 2, Trilj 21240
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-adresa: galic.iva1@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2001. – 2009. Osnovna škola Trilj
- 2009. – 2013. Zdravstvena škola Split; farmaceutski tehničar
- 2015. – 2021. Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu, studij farmacije

JEZICI:

- Engleski jezik (C1)
- Njemački jezik

RADNO ISKUSTVO:

- 2014. – 2015. pripravnički staž za farmaceutskog tehničara; Ljekarne Phyto Pharma, Split
- VIII. 2020. – I. 2021. – Ljekarne Prima Pharme
- II. 2021. – VIII. 2021. – Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Brda

POSEBNE VJEŠTINE:

- **Rad na računalu:** MS Office, Eskulap (2000 i Win)
- **Vozačka dozvola:** B kategorija