

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksa T. Despotović

PROCENA JAVNOZDRAVSTVENOG
ZNAČAJA BOLNIČKIH INFEKCIJA U
INTENZIVNOJ NEZI

doktorska disertacija

Beograd, 2023

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Aleksa T. Despotović

ASSESSING THE PUBLIC HEALTH
IMPACT OF HOSPITAL-ACQUIRED
INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE
UNIT

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2023

Mentor 1: *Dr Goran Stevanović*, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Mentor 2: *Dr Nataša Milić*, profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi Komisije:

1. *Ivana Ćirković*, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. *Ivana Milošević*, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. *Bojana Matejić*, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. *Anđa Ćirković*, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
5. *Vesna Garović*, redovni profesor, Mejo Klinika, Ročester, SAD

Zahvalnica

Doktorska disertacija „Procena javnozdravstvenog značaja bolničkih infekcija u intenzivnoj nezi“ je urađena na Klinici za infektivne i tropske bolesti „Prof. dr Kosta Todorović“ Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, sa idejom da ova sredina konačno prihvati bolničke infekcije kao problem svih nas, i u javnom svetlu započne sistematski i transparentni proces rešavanja istog.

Privilegovan sam što imam dva mentora koji su doprineli ovoj disertaciji, i želim najpre da se zahvalim njima. Prof. dr Goranu Stevanoviću, što mi je otvorio vrata medicine i pokazao kako se bori za svoje, bez obzira na to koliko je teško; Prof. dr Nataši Milić, na bezuslovnoj podršci i poverenju onda kada sam za to bio spreman. Zahvalan sam životu što imam Vas kao mentore, od kojih nikada neću prestati da učim.

Tari i Simonu, hvala vam što blizu, iako ste daleko. Jamie, Sophie, and Tomas, I am grateful to have you as friends. Srđane, hvala ti što si tu. Bošku, Stefanu, Goranu, Nikoli, hvala vam što ste moji drugari.

Mojoj porodici, koja me je čekala da se vratim i koji su verovali u mene, mogu samo da budem zahvalan na vašem beskrajnom strpljenju i brizi. Dini, Milošu, i Mili; Idi, Bati, i Naumu; Tiji i Jovanu.

A Tebi, od svih, hvala ti najviše na svetu.

PROCENA JAVNOZDRAVSTVENOG ZNAČAJA BOLNIČKIH INFEKCIJA

U INTENZIVNOJ NEZI

Sažetak:

Bolničke infekcije (BI) predstavljaju globalni javnozdravstveni problem koji ugrožava zdravlje hospitalizovanih bolesnika i značajno opterećuje medicinsko osoblje i zdravstveni sistem. BI produžavaju lečenje, mogu dovesti do smrtnog ishoda, i povećavaju ukupne troškove lečenja. Intenzivna nega je deo sistema zdravstvene zaštite u kome se sreću najteži oblici bolničkih infekcija, sa uzročnicima koji su često rezistentni na većinu antibiotika. Njihova prevencija zahteva multidisciplinarni pristup kroz rigorozan i konstantan nadzor, ranu identifikaciju, adekvatno lečenje, i primenu pravovremenih mera u skladu sa lokalnim profilom infekcija i njihovim uzročnicima, kao i analizom isplativosti. Nadzor je posebno važan u nepredviđenim okolnostima kao što je KOVID-19 pandemija, tokom koje je došlo do promena u tipu infekcija i njihovim uzročnicima, zahtevajući i hitne izmene preporuka za prevenciju i lečenje.

U ovoj studiji, analizirani su podaci konsektivnih pacijenata hospitalizovanih u jedinici intenzivne nege Klinike za infektivne i tropske bolesti Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u periodu od 5 godina (1.9.2016–1.9.2021.), u cilju utvrđivanja zastupljenosti bolničkih infekcija i procene njihovih karakteristika – tipova infekcija, uzročnika i osetljivosti uzročnika na antibiotike. Takođe, sprovedena je analiza trenda svih ispitivanih karakteristika bolničkih infekcija tokom celokupnog perioda praćenja, ali i u odnosu na pojavu KOVID-19 epidemije u Srbiji. Ispitivani su i faktori rizika za dobijanje bolničke infekcije tokom hospitalizacije u intenzivnoj nezi, uticaj bolničkih infekcija na mortalitet, kao i prediktori mortaliteta kod pacijenata sa bolničkim infekcijama. Kod pacijenata sa dijagnozom KOVID-19, ispitivan je uticaj bolničkih infekcija na ukupne troškove lečenja, podeljene po kategorijama: materijali, usluge, lekovi, laboratorjiska ispitivanja i bolnički dani. Ekonomskom analizom utvrđeni su dodatni troškovi bolničkih infekcija, ukupno i prema broju epizoda bolničkih infekcija tokom hospitalizacije.

Tokom petogodišnjeg perioda praćenja, 980 pacijenata je uključeno u studiju. BI je imalo 278 pacijenata (28.4%), a od njih, trećina je imala više od jedne BI (97, 34.9%). Godišnje stope su se kretale od 21.0% u trećoj godini do 35.8% u prvoj godini, sa varijacijama u mesečnim stopama od 0% u junu 2021. godine do 80% u septembru 2020. godine. Infekcije krvi (IK; n=124, 27.8%),

pneumonije (PN; n=111, 24.9%) i infekcije urinarnog trakta (IUT; n=97, 21.7%) bile su najčešći tipovi, sa značajnim promenama u učestalosti tokom KOVID-19 pandemije (PN – 16.3% vs. 44.0%, $p<0.001$; IK – 22.4% vs. 41.3%, $p<0.001$; IUT – 32.9% vs. 4.0%, $p<0.001$). Izolovano je 547 patogena; najčešći patogen bio je *Acinetobacter spp.* (n=139, 25.4%), glavni uzročnik PN (n=78, 56.5%) i IK (n=45, 27.6%), dok je *Enterococcus spp.* (n=65, 11.9%) bio najčešći uzročnik IUT (n=39, 33.9%). Testiranje uzročnika na antibiotike pokazalo je nizak stepen rezistencije za linezolid (2.7%) i kolistin (11.4%). Za IK, linezolid (5.0%), kolistin (12.7%), tigeciklin (13.2%), i vankomicin (15.8%) ostaju moguće terapijske opcije, kolistin (6.3%) za PN, i linezolid (0%) i kolistin (15.4%) za IUT. Penicilini, hinoloni, cefalosporini, aminoglikozidi, i karpabenemi više nisu terapijske opcije za BI. U KOVID-19 pandemiji, porasla je rezistencija uzročnika na imipenem (50.0% vs. 95.3%, $p<0.001$), meropenem (60.4% vs. 94.8%, $p<0.001$), levofloksacin (86.7% vs. 98.3%, $p<0.001$), gentamicin (85.0% vs. 94.3%, $p=0.01$), i amikacin (74.7% vs. 85.0%, $p=0.04$). Kolistin je bio jedini lek sa niskom stopom rezistencije kod *Acinetobacter spp.* (7.1%), i *Enterococcus spp.* (8.3%) kod kog nije bilo rezistencije na linezolid. BI su potvrđene kao značajan faktor koji doprinosi mortalitetu (OR 1.84, 95% CI 1.37-2.46, $p<0.001$), uz dijagnozu KOVID-19 (OR 2.15, 95% CI 1.64-2.82, $p<0.001$) i godine (OR 1.03, 95% CI 1.02-1.04, $p<0.001$). Upotreba invazivnih uređaja tokom hospitalizacije predstavljala je faktor rizika za dobijanje BI, kao i mortalitet u slučaju dobijanja BI. Medijana troškova kod pacijenata sa BI je bila značajno veća (RSD 194,050.17 vs 494,203.01, $p<0.001$), a multivarijantnom regresijom, dodatni troškovi kod pacijenata sa jednom, odnosno ≥ 2 BI su procenjeni na RSD 216,079.99 i RSD 604,640.63, bez obzira na godine, pol, i kliničke karakteristike na prijemu.

Ključne reči: bolničke infekcije, intenzivna nega, antimikrobna rezistencija, ekonomska analiza, srbija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Javno zdravlje

UDK Br:

ASSESSING THE PUBLIC HEALTH IMPACT OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Abstract:

Hospital-acquired infections (HAIs) are a global public health concern that put patients at risk and cause a significant on the healthcare staff and hospital systems. They prolong hospitalization, can lead to complications, including death, and increase treatment costs. The most severe forms of HAIs are found in intensive care units, with causative agents frequently resistant to most, if not all, antibiotics used for treatment. Their prevention necessitates a multidisciplinary approach through rigorous and constant surveillance, early detection, appropriate treatment, and adequate implementation of measures based on the local profile of infections and causative agents, but also economic evaluations. Surveillance is particularly important in times like the COVID-19 pandemic, during which we saw changes in the profile of HAIs, calling for immediate modifications of infection prevention and treatment guidelines.

In this study, data of patients consecutively admitted to the intensive care unit of the Teaching Hospital for Infectious and Hospital Diseases, University Clinical Center of Serbia in a 5-year period (September 1, 2016 – September 1, 2021) were analyzed to establish rates of HAIs and their characteristics – types, causative agents and antimicrobial susceptibility testing (AST). Trend analysis was performed for all of the examined characteristics throughout the entire follow-up period, as well as their comparison before and during the COVID-19 pandemic in Serbia. Risk factors for acquiring HAIs in the intensive care unit, their impact on mortality, and predictors of mortality in patients who acquired HAIs were evaluated. In patients with a diagnosis of COVID-19, the impact of HAIs on total treatment costs were analyzed, divided into several categories: materials, services, drugs, laboratory testing, and occupancy costs. Through an economic analysis, incremental costs of HAIs were determined, in total and in relation with the number of acquired infections during hospitalization.

During the five-year study period, 980 patients were included. At least one HAI was acquired by 278 patients (28.4%), with a third of patients acquiring multiple HAIs (97, 34.9%) during their ICU stay. HAI rates ranged from 21.0% in Year 3 to 35.8% in Year 1, with monthly variations ranging from 0% in June 2021 to 80% in September 2021. Bloodstream infections (BSI; n=124, 27.8%), pneumonias (PN; n=111, 24.9%) and urinary tract infections (UTI; n=97, 21.7%),

were main HAI types, with significant changes in distribution during the COVID-19 pandemic (PN – 16.3% vs. 44.0%, $p<0.001$; BSI – 22.4% vs. 41.3%, $p<0.001$; UTI – 32.9% vs. 4.0%, $p<0.001$). 547 pathogens were isolated, most common being *Acinetobacter spp.* (n=139, 25.4%), the primary causative agent of PNs (n=78, 56.5%) and BSIs (n=45, 26.7%), whereas *Enterococcus spp.* (n=65, 11.9%) was the main pathogen of UTIs (n=39, 33.9%). AST revealed low resistance rates to linezolid (2.7%) and colistin (11.4%). For BSIs, linezolid (5.0%), colistin (12.7%), tigecycline (13.2%), and vancomycin (15.8%) remain viable treatment options, colistin (6.3%) for PNs, and linezolid (0%) and colistin (15.4%) for UTIs. Penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, fluoroquinolones, and carbapenems are no longer suitable candidates for HAI treatment. During the COVID-19 pandemic, higher resistance rates were seen for imipenem (50.0% vs. 95.3%, $p<0.001$), meropenem (60.4% vs. 94.8%, $p<0.001$), levofloxacin (86.7% vs. 98.3%, $p<0.001$), gentamycin (85.0% vs. 94.3%, $p=0.01$), and amikacin (74.7% vs. 85.0%, $p=0.04$). Colistin was the only drug for which low resistance rates were identified in *Acinetobacter spp.* (7.1%) and *Enterococcus spp.* (8.3%), in which no resistance to linezolid was observed. HAIs significantly contributed to mortality (OR 1.84, 95% CI 1.37-2.46, $p<0.001$), as did COVID-19 (OR 2.15, 95% CI 1.64-2.82, $p<0.001$) and older age (OR 1.03, 95% CI 1.02-1.04, $p<0.001$). Use of invasive devices were confirmed as risk factors for HAI acquisition, but also for mortality in patients who did acquire an infection. Median costs of treatment with HAIs was significantly higher (RSD 194,050.17 vs 494,203.01, $p<0.001$), whereas multivariate regression revealed incremental costs of RSD 216,079.99 and RSD 604,640.63 in patients with 1 and ≥ 2 HAIs, respectively, adjusted for age, biological sex, and clinical characteristics on admission.

Key words: hospital-acquired infections, intensive care, antimicrobial resistance, economic analysis, Serbia

Scientific area: Medicine

Specific scientific area: Public Health

UDK No:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Bolničke infekcije.....	1
1.2. Bolničke infekcije u jedinici intenzivne nege.....	3
1.3. Faktori rizika za bolničke infekcije u intenzivnoj nezi.....	4
1.4. Antimikrobna rezistencija uzročnika bolničkih infekcija.....	4
1.5. Ekonomski aspekti bolničkih infekcija.....	5
1.6. KOVID-19 pandemija i bolničke infekcije.....	5
1.7. Bolničke infekcije u Srbiji	6
2. CILJEVI.....	9
3. METODE.....	10
3.1. Dizajn studije	10
3.2. Dijagnostički kriterijumi za BI	11
3.3. Ispitivanje antimikrobne rezistencije	19
3.4. Troškovi Lečenja	20
3.5. Statistička analiza	21
4. REZULTATI	22
4.1. Kliničke karakteristike pacijenata.....	22
4.2. Bolničke Infekcije.....	25
4.2.1. Stope	25
4.2.2. Tipovi bolničkih infekcija.....	27
4.2.3. Uzročnici.....	30
4.2.5. Antimikrobna rezistencija.....	35
4.2.6. Rezistencija po tipu BI.....	37
4.2.7. Rezistencija po uzročnicima	39
4.2.9. Antimikrobna rezistencija uzročnika pre i tokom KOVID-19 pandemije.....	47

4.3.	Faktori rizika za bolničke infekcije	48
4.4.	Mortalitet	52
4.4.1.	Stope	52
4.4.2.	Faktori rizika za mortalitet.....	54
4.4.4.	Faktori rizika za mortalitet kod pacijenata sa bolničkom infekcijom.....	57
4.5.	Ekonomska analiza	60
4.5.1.	Direktni medicinski troškovi	60
4.5.2.	Troškovi u odnosu na broj bolničkih infekcija	63
4.5.3.	Dodatni troškovi izazvani bolničkim infekcijama	67
6.	DISKUSIJA	69
7.	ZAKLJUČCI.....	95
8.	LITERATURA	96

1. UVOD

Bolničke infekcije predstavljaju značajan rizik za zdravlje pacijenata, veliko opterećenje za bolnice, ali i čitave sisteme zdravstvene zaštite. Zbog rastućeg problema antimikrobne rezistencije, dodatno pogoršane COVID-19 pandemijom, terapijskih opcija za bolničke infekcije ima sve manje, posebno u jedinicama intenzivne nege gde postoji multirezistencija uzročnika koji ih izazivaju na većinu (ili gotovo sve) trenutno dostupne antibiotike koji su u upotrebi. Obzirom da značajno utiču na ishod bolničkog lečenja, kao ključni vidovi intervencije za smanjenje učestalosti bolničkih infekcija sprovode se rigorozne mere prevencije i kontrole. Nadzor ovih mera podrazumeva kontinuirano praćenje uzročnika, tipova infekcija, kao i stepena antimikrobne rezistencije, koje pruža podatke potrebne za donošenje odluka o izboru intervencija za sprečavanje bolničkih infekcija, ali i smernice za izbor empirijske i ciljane terapije. Uz kliničke, epidemiološke, i mikrobiološke podatke, ekonomske analize predstavljaju neophodan aspekt nadzora nad bolničkim infekcijama, jer pružaju uvid u finansijsko opterećenje bolnica i sistema zdravstvene zaštite koji su odgovorni i za sprovođenje adekvatnih mera. Srbija je, prema nacionalnim podacima, zemlja sa niskom stopom prevalencije bolničkih infekcija, ali sa jednim od najvećih indeksa antimikrobne rezistencije u Evropi. Ovakvi rezultati ukazuju na neophodnost uvođenja sistemskih promena, uključujući i racionalniju primenu antibiotika i edukaciju, kako opšte populacije, tako i lekara, u cilju sprečavanja daljeg pogoršanja ovog široko rasprostranjenog javnozdravstvenog problema.

1.1. Bolničke infekcije

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom, tj. bolničke infekcije (BI), predstavljaju najčešću neželjenu posledicu bolničkog lečenja (1). Definišu se kao “infekcije nastale kod pacijenta ili osoblja u bolnici ili tokom procesa pružanja zdravstvene zaštite u nekoj drugoj zdravstvenoj ili socijalnoj ustanovi” (2). Javljaju se u svim zemljama sveta, bez obzira na stepen njihovog ekonomskog razvoja. U zemljama Evropske Unije (EU), skoro 9 miliona pacijenata godišnje dobije barem jednu BI tokom hospitalizacije (3).

BI negativno utiču na ishod lečenja i produžavaju boravak u bolnici, što povećava i ukupne troškove lečenja (4). Skoro 100,000 pacijenata godišnje u EU završi lečenje smrtnim ishodom kao

direktnom posledicom BI, zbog čega se svrstavaju u najčešći uzrok smrti infektivnog porekla u Evropi (3,5). Infekcije krvi (IK), respiratornog trakta (najčešće pneumonije - PN), gastrointestinalnog sistema (najčešće enterokolitis izazvan *Clostridium difficile*), urinarnog trakta (IUT), kože i mekih tkiva (IKMK), i infekcije operativnog mesta (IOP) su najčešći tipovi bolničkih infekcija odgovornih za ovako zabrinjavajuće podatak (6).

Čak do 70% svih bolničkih infekcija može se, međutim, sprečiti primenom mera prevencije, suzbijanja, i nadzora nad bolničkim infekcijama (7). Kako bi se uticaj bolničkih infekcija na ishode lečenja i ekonomsko opterećenje maksimalno smanjio, neophodan je multidisciplinarni pristup svih delova zdravstvenih službi uključenih u bolničko lečenje – epidemiologa u ulozi nadzora; mikrobiologa u ulozi dijagnostike; infektologa, farmakologa, anesteziologa, internista i drugih lekara uključenih u lečenje; rukovodilaca u definisanju strategije, ali i implementacije higijenskih i drugih intervencija; i na kraju, zdravstvenog osoblja odgovornog za sprovođenje preventivnih mera (8,9). Strateško planiranje i sprovođenje prevencije bolničkih infekcija predstavlja, dakle, kompleksan i konstantan proces, a kontinuirana analiza podataka o učestalosti, tipovima infekcija, uzročnika i njihove osetljivosti na antibiotike predstavlja neophodan korak u borbi ovog protiv problema koji zahvata i pacijente kao korisnike zdravstvenih ustanova sa jedne strane, ali i kompletno zdravstveno osoblje kao zaposlene i pružaoce zdravstvenih usluga, sa druge strane.

Pošto se BI ne mogu u potpunosti eliminisati, njihova rana detekcija kroz rigorozne mere prevencije i kontinuiranog nadzora može dovesti do njihovog smanjenja, a samim tim i do smanjenja rizika po pacijente (7). Učestalost tipova BI varira od zemlje do zemlje i zavisi od više faktora, ali najviše od izbora mera prevencije, kontrole i uspešnosti njihovog sprovođenja. Rigorozno praćenje i analiza omogućava sprovođenje adekvatnih mera prevencije, kao što su procedure vezane za higijenu ili plasiranje invazivnih uređaja, ali i ponašanje medicinskog osoblja prilikom kontakta sa pacijentom i tokom poseta. Nadzor mora biti stalan, jer se navedene mere prevencije moraju korigovati, ili u potpunosti promeniti, u zavisnosti od tipova infekcija koje se pojavljuju ili patogeni koji su odgovorni za nastanak infekcija (10). Prevencija BI, dakle, podrazumeva uspostavljanje rigoroznih sistema za praćenje pojave i redovnu analizu karakteristika infekcija (tipa, uzročnika i stepena rezistencije na antibiotike), odnosno nadzora. Pojavom digitalnih tehnologija, sistemi za nadzor i prevenciju BI postali su efikasniji i omogućavaju

rigoroznije praćenje njihove pojave kao i svih karakteristika u cilju modifikovanja preventivnih intervencija (11,12), a u modernim zdravstvenim sredinama, koriste se i softverski algoritmi za predikciju i ranu dijagnostiku BI što omogućava pravovremene korekcije u merama prevencije ili u terapiji (13). Izazovi vezani za prevenciju BI koji mogu dakle biti strateški, tehnološki, ili vezani za ljudski faktor prikazani su u Tabeli 1 (14).

Tabela 1. Glavni aspekti prevencija BI. Adaptirano iz (14)

Oblast	Strategija	Tehnologija	Ljudski Faktor
Izazovi	• plan zaštite • plan za komunikaciju • finansiranje • obuka • dostupnost zaštitne opreme • definicije slučaja • operativne procedure i vodiči • pravovremeno donošenje odluka	• dizajn bolničkih sredina • adekvatno svetlo i ventilacija • dostupnost opreme za čišćenje • dostupnost i stanje laboratorijske opreme • računari i povezana oprema • internet i komunikacione mogućnosti • transportni sistemi • funkcionalni onlajn sistemi za zakazivanje • elektronski sistem plaćanja za smanjenje prisustva pacijenata u ambulantnim sredinama.	• znanje • preventivni uslovi • stavovi • korišćenje zaštitne opreme; • higijena ruku • rukovođenje otpada i biološkog materijala usled nege pacijenata • sestrinska nega i izolacija • pravovremena reakcija na suspektne slučajeve • prijavljivanje • informisanje

1.2. Bolničke infekcije u jedinici intenzivne nege

Bolničke infekcije predstavljaju poseban problem u jedinicama intenzivne nege, u kojima su pacijenti pod značajno većim rizikom za dobijanje infekcije. Prema poslednjem istraživanju u okviru EU, skoro svaki peti pacijent u intenzivnoj nezi dobije barem jednu BI (3), dok nacionalne studije pojedinih zemalja pokazuju da čak svaki treći pacijent tokom svoje hospitalizacije u intenzivnoj nezi dobije BI (15,16). Brojni faktori su odgovorni za ovako čestu pojavu: teška klinička pacijenata koji su uglavnom stariji i sa čestim prisustvom komorbiditeta; neophodna upotreba invazivnih uređaja u dijagnostičke ili terapijske svrhe (17,18); ali i česta upotreba antibiotika u prevenciji ili terapiji (19). Postoji više faktora koji čine BI u IN izazovnim za kontrolu i lečenje: češće prisustvo faktora rizika, visoka antimikrobna rezistencija uzročnika i ekonomski aspekti.

1.3. Faktori rizika za bolničke infekcije u intenzivnoj nezi

Pacijenti hospitalizovani u IN imaju tešku kliničku sliku usled primarne dijagnoze, a faktori rizika su u tom slučaju višestruki. Pridružene hronične bolesti kao što su dijabetes melitus, autoimunske bolesti, maligniteti ili druga oboljenja koja nepovoljno deluju na imunološki i metabolički status znatno povećavaju rizik za dobijanje BI (18). Isto tako, lečenje pacijenata u BI zahteva korišćenje invazivnih uređaja - urinarnih i centralnih/perifernih venskih katetera, mehaničke ventilacije, i/ili nazogastričnih sonda. Oni su ujedno i glavni faktori rizika za dobijanje BI (17), a u invazivne uređaje se ubrajaju i mnoge druge invazivne dijagnostičke i terapijske procedure (lumbalna punkcija, intubacija, plasiranje drenova i sl.). Česta upotreba antibiotika (posebno u postoperativnim jedinicama IN) dokazano povećava rizik za pojavu BI, prevashodno za enterokolitis prouzrokovan *Clostridium difficile* (19). I na kraju, zbog učestalijeg kontakta pacijenta sa zdravstvenim osobljem, čak i minimalno odstupanje od protokola za prevenciju i nadzor značajno doprinosi riziku za BI.

1.4. Antimikrobna rezistencija uzročnika bolničkih infekcija

Rezistencija uzočnika BI na antibiotike, koja je značajno veća u poređenju sa infekcijama koje se dobijaju u vanbolničkim sredinama (3), predstavlja najteži aspekt lečenja BI. Takođe, lečenje bolničkih infekcija u jedinicama intenzivne nege je znatno otežano usled sve prisutnijeg problema antimikrobne rezistencije (AMR) – smanjene mogućnosti primene antibiotika na bakterijske mikroorganizme koji prouzrokuju bolničke infekcije. Više od 5 miliona smrti svake godine pripisuje se antimikrobnoj rezistenciji (AMR), sa tendencijom konstantnog porasta (20).

Zbog svojih sposobnosti preživljavanja, mikroorganizmi koji prouzrokuju BI su jedni od najrezistentnijih - često na većinu dostupnih antibiotika, a nekad čak i na sve antibiotike koji se koriste u praksi (21). Karbapenemi, često rezervisani za lečenje najtežih BI različitih tipova, postaju sve ređe opcija za empirijsku ali i ciljanu terapiju uzročnika kao što su *Acinetobacter baumannii* ili *Klebsiella pneumoniae* (22). U IN, epidemiološke studije ukazuju na sve veću učestalost tzv. “multirezistentnih” (MDR) organizama, koji su rezistentni na jedan ili više antibiotika iz više različitih grupa (23). U takvim okolnostima, empirijske i ciljane terapijske opcije se smanjuju, ali u slučaju tzv. “ekstenzivno rezistentnih” (XDR), ili čak “panrezistentnih” (PDR) organizama koji su rezistentni na skoro sve ili sve testirane antibiotike, terapijskih opcija, u

odsustvu novih lekova, praktično nema (23–25). Primeri takvih patogena mogu biti vankomicin-rezistentan *Staphylococcus aureus* (VRSA) i *Enterococcus faecalis* (VRE) (25,26), kao i karbapenem-rezistentni *Acinetobacter baumannii* (CRA) i *Klebsiella pneumoniae* (CPKP) (27,28).

Prema potrošnji antibiotika, Srbija spada u red zemalja sa najvećom potrošnjom u Evropi (29), što doprinosi pojavi viših stepena rezistencije kod uzročnika odgovornih za infekcije u bolnicama, ali i van bolničke sredine.

1.5. Ekonomski aspekti bolničkih infekcija

Bolničke infekcije predstavljaju i značajno finansijsko opterećenje za zdravstvene sisteme širom sveta. Ekonomski gubitak koji nastane zbog bolničkih infekcija se godišnje procenjuje na preko 700 miliona funti u Velikoj Britaniji, sa preko milion „izgubljenih“ bolničkih dana zbog produženog lečenja pacijenata (30), dok se finansijski teret u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) broji u desetinama milijardi dolara svake godine (31). Ova činjenica je poražavajuća, jer se između 55% i 70% svih BI može sprečiti adekvatnim merama prevencije i nadzora (7). Zbog ovako velikih gubitaka, ekonomske evaluacije imaju izuzetno važnu ulogu u borbi protiv bolničkih infekcija. Za usvajanje novih intervencija za prevenciju i lečenje bolničkih infekcija sa ispitivanjem njihovih karakteristika, organizaciju rada, ili preusmeravanje resursa u slučaju epidemija ili drugih nepredviđenih događaja, neophodno je uključiti i ekonomski aspekt kako bi se omogućila maksimalno kvalitetna zdravstvena zaštita i poboljšalo lečenje (32).

Troškovi mogu biti direktni (dijagnostičke ili terapijske procedure, lekovi, materijali, usluge, bolnički dani) ili indirektni (vreme zdravstvenog osoblja, lečenje posledica BI ili smanjenje kvaliteta života), i obe grupe troškova delom nastaju zbog produženog boravka u bolnici usled BI. Produženo lečenje za posledicu ima smanjenje bolničkih kapaciteta, i u Velikoj Britaniji se taj gubitak “bolničkih dana” (bed-days) godišnje procenjuje na skoro milijardu funti (30).

1.6. KOVID-19 pandemija i bolničke infekcije

Pandemija KOVID-19 izazvana virusom SARS-CoV-2 dramatično je povećala broj hospitalizovanih pacijenata i obim posla zdravstvenih radnika, čime je dodatno naglasila značaj BI za zdravstvene sisteme širom sveta. Usled preopterećenosti zdravstvenog sistema (33,34), kao

i iscrpljenosti kompletnog zdravstvenog osoblja koje je bilo pod izuzetnim psihofizičkom stresom u toku pandemije (35,36), stope BI su porasle širom sveta (37). Dokazano je da KOVID-19 pandemija uticala na poremećeno sprovođenje mera prevencije BI u bolnicama doprinoseći pritom većem prisustvu BI (37). Povećanje broja BI u bolnicama širom sveta značajno je otežalo lečenje i ukazalo na potrebu za konstantnim i učestalim epidemiološkim praćenjem (38,39). Kontinuirana vidljivost i pristup podacima postaju, dakle, naročito važni u slučaju noćekivanih događaja koji mogu značajno da utiču na organizaciju rada i sprovođenje mera prevencije, kao što je to bio slučaj sa KOVID-19 pandemijom (38). U takvim okolnostima, profil bolničkih infekcija (tipovi i uzročnici) može biti različit u intenzivnim negama čak i u okviru jedne iste bolnice (40). Važno je naglasiti, takođe, da je povećanje broja BI u bolnicama širom sveta doprinelo i dodatnom razvoju antimikrobne rezistencije, između ostalog i usled značajno veće potrošnje antibiotika (41).

Na osnovu prethodno navedenog može se, dakle, zaključiti da pojava vanrednih okolnosti kao što je KOVID-19 pandemija dodatno smanjuje efikasnost kontrole i lečenja BI usled drastičnog povećanja broja pacijenata i obima lečenja, kao i povećane upotrebe antibiotika, ali i da je adekvatan nadzor BI neophodno rešenje za kreiranje vodiča za lečenje koji su prilagođeni lokalnoj epidemiološkoj situaciji. Od početka KOVID-19 pandemije, studije o uticaju pandemije KOVID-19 na prisustvo BI nisu još uvek sprovedene.

1.7. Bolničke infekcije u Srbiji

Zbog višeslojnog uticaja na pacijente, zdravstveno osoblje, i celokupan zdravstveni sistem, kao i potrebu za multidisciplinarnim pristupom, BI prevazilaze svoje infektivno poreklo i postaju javnozdravstveni problem svake države. U Republici Srbiji, BI predstavljaju nedovoljno istražen problem. “Pravilnik o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija” je zakonodavni dokument koji definiše mere i način borbe protiv bolničkih infekcija u svim zdravstvenim ustanovama u Republici Srbiji (42). Pravilnik definiše okvire i organizaciju epidemiološkog nadzora, preporučene mere prevencije, neophodne članove komisija odgovornih za sprovođenje mera, kao i uloge zavoda za javno zdravlje i republičke stručne komisije. Iz saradnje Ministarstva zdravlja Republike Srbije sa Institutom za javno zdravlje “Milan Jovanović Batut” proizašle su i “Definicije bolničkih infekcija”, odnosno priručnik koji definiše kliničke i mikrobiološke kriterijume svih tipova BI po sistemima organa (43).

Pravilnik o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija definiše, takođe, i protokol i vremenski period sprovođenja nacionalnih studija prevalencije bolničkih infekcija koja se rade od 1997. godine, koristeći protokol evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC). Iako okupljaju veliki broj pacijenata, ove nacionalne studije imaju limitirane zaključke koji se odnose na učestalost, faktore rizika, uzročnike, i antimikrobnu rezistenciju u jedinicama intenzivne nege, kao i značajna ograničenja na promene u ovim podacima u kraćim vremenskim periodima – do sada je urađeno četiri jer se rade jednom u 5 godina. Rezultati poslednje “Četvrte nacionalne studije” iz 2017. godine govore u prilog tome da je stopa BI u Srbiji ispod proseka EU (44), i da je prevalencija BI u Srbiji od 4.2% u rang sa zemljama kao što su Austrija (4.0%) i Švajcarska (4.5%) (3). U jedinicama intenzivne nege, identifikovana stopa prevalencije od 15.9% je takođe ispod proseka od 19.2% (3). Pored nacionalne studije prevalencije, podjednako važan izvor podataka o BI su izveštaji o zaraznim bolestima koji izdaje Institut za javno zdravlje “Milan Jovanović Batut”, ali sa sličnim ograničenjima kada su u pitanju jedinice intenzivne nege. U poslednjem izveštaju iz 2019. godine, najviše stope BI u jedinicama intenzivne nege su dostizale i do čak 34.9%, što je u skladu sa podacima iz nacionalnih studija Evropskih zemalja (43). Druga dosadašnja istraživanja vezana za BI u Srbiji ograničena su odabirom određenih populacija, dijagnoza, tipa infekcije, ili uzročnika (45–47). Više nacionalnih studija prevalencije BI ukazale su i na prevalenciju BI na različitim nivoima zdravstvene zaštite i u bolnicama različitih kapaciteta, kao i na rezistenciju BI na antibiotike (48). Međutim, nacionalne studije prevalencije, koristeći dizajn studija preseka, mogu potceniti broj BI u odnosu na retrospektivno ili prospektivno kohortno istraživanje (49).

Kada govorimo o najčešćim tipovima BI, u Republici Srbiji se u svim izveštajima izdvajaju infekcije urinarnog trakta, praćene infekcijama operativnog mesta, dok se u zemljama EU najčešće identifikuju infekcije respiratornog sistema. Uz različitosti u najčešćim tipovima BI, u Srbiji su *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella Pneumoniae* glavni uzročnici BI, dok su *Escherichia coli*, koagulaza-negativan stafilokok (CoNS), *Enterococcus spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* glavni uzročnici u zemljama EU (50). Ovakav profil uzročnika BI delimično doprinosi podatku iz poslednje nacionalne studije i godišnjih izveštaja o zaraznim bolestima koji najviše zabrinjava - veoma visoka stopa antimikrobne rezistencije na dostupne antibiotike (44). Posle Rumunije, Srbija je zemlja sa najvišim tzv. kompozitnim indeksom antimikrobne rezistencije u Evropi (3). Kompozitni indeks opisuje stepen rezistencije najčešćih uzročnika BI na glavne terapijske opcije.

Jedan od primera je rezistencija uzročnika BI u Evropi na karbapeneme, koja se kreće između 7.4% (Finska) i 68.9% (Rumunija) (3), dok je u Srbiji rezistencija na karbapeneme detektovana u čak 80.5% slučajeva u poslednjoj studiji prevalencije (44).

Zaključci nacionalnih studija i godišnjih izveštaja ukazuju na potrebu za sistemskim promenama u merama prevencije i suzbijanja BI, i to pre svega na racionalniju upotrebu antibiotika. Srbija je zemlja sa jednom od najvećih potrošnja antibiotika u Evropi (29), a za poboljšanje problema antimikrobne rezistencije potrebna je edukacija opšte populacije, ali i lekara i zdravstvenog osoblja. Izveštaji takođe pozivaju na potrebu za rigoroznim praćenjem BI kroz višegodišnju analizu i uspostavljanje trendova rezistencije uzročnika koji bi pomogli u sprovođenju mera suzbijanja i kontrole. Takvih studija u poslednjim godinama je bilo vrlo malo, sa fokusima na određene uzročnike.

Uspešnost mera prevencije protiv BI u mnogome zavisi od kvaliteta podataka o tipu BI, uzročnicima i profilu antimikrobne rezistencije, ali obavezan aspekt borbe protiv BI predstavljaju i ekonomske analize (51), bilo u državnoj ili privatnoj zdravstvenoj zaštiti. Sa jedne strane, one omogućavaju uvid u dodatne medicinske troškove nastale usled BI, i mogu se analizirati prema tipu infekcije, uzročnicima, ili vrsti intenzivne nege (52). Poznato je da BI respiratornog trakta nose najveće dodatne troškove koji se mere u hiljadama ili čak desetinama hiljada dolara po epizodi (53,54), dok je dokazano da uzročnici sa većim stepenom rezistencije na antibiotike nose i veće ukupne troškove lečenja (55). Sa druge strane, ekonomske analize pomažu u izboru mera za suzbijanje i sprečavanje BI kako bi se adekvatno utvrdila njihova sveukupna efektivnost. Jedan od mnogih primera je Australijska nacionalna inicijativa poboljšanja higijene pranja ruku, koja nije samo dovela do smanjenja BI usled takve intervencije, već i veliku finansijsku uštedu (56). U ekonomskim analizama se mogu koristiti i indirektni parametri kao što su *quality-adjusted life years (QALY)* i *disability adjusted life-years (DALYs)* koji se koriste za poređenje efikasnosti intervencija, uključujući i intervencije za sprečavanje BI (57,58). Iako se u Republici Srbiji, u sklopu javnog zdravstvenog sistema, svi troškovi bolničkog lečenja, uključujući i one nastale zbog bolničkih infekcija, pokrivaju od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO), do sada nisu sprovedene ekonomske analize uticaja bolničkih infekcija na finansijsko opterećenje zdravstvenog sistema. Uz sve preporuke nacionalnih izveštaja, ovakve vrste studija su neophodne kako bi se problem BI smanjio u što većoj meri.

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su sledeći:

1. Utvrditi stopu bolničkih infekcija kod bolesnika lečenih na intenzivnoj nezi.
2. Identifikovati faktore rizika za dobijanje bolničke infekcije kod bolesnika lečenih na intenzivnoj nezi.
3. Identifikovati prediktore mortaliteta kod bolesnika sa bolničkom infekcijom stečenom tokom hospitalizacije na intenzivnoj nezi.
4. Utvrditi tipove i uzročnike bolničkih infekcija kod bolesnika lečenih na intenzivnoj nezi.
5. Utvrditi zastupljenost rezistencije uzročnika bolničkih infekcija na antibiotike.
6. Ispitati promene u trendu zastupljenosti uzročnika bolničkih infekcija i rezistencije uzročnika na antibiotike kod bolesnika lečenih na intenzivnoj nezi, sa posebnim osvrtom na pojavu KOVID-19 pandemije.
7. Sprovesti ekonomsku analizu direktnih medicinskih troškova kod bolesnika sa i bez bolničke infekcije lečenih na intenzivnoj nezi sa dijagnozom KOVID-19.

3. METODE

3.1. Dizajn studije

U jedinici intenzivnog lečenja (JIL) Klinike za infektivne i tropske bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) sprovedena je petogodišnja retrospektivna studija od 01.09.2016 – 01.09.2021. godine koja je obuhvatila sve pacijente primljene i otpuštene sa bolničkog lečenja u tom periodu. Pre pandemije, JIL je najpre primala i lečila pacijente sa teškim infekcijama centralnog nervnog sistema (meningitis, encefalitis, meningoencefalitis) i respiratornog sistema (pneumonije, najčešće izazvane pandemijskim gripom), dok je za vreme KOVID-19 pandemije bila zadužena za prijem bolesnika sa teškom kliničkom slikom prouzrokovanom ovim virusom. Tokom perioda praćenja, na JIL infektivne klinike je ukupno primljeno 1230 bolesnika, od kojih je 250 isključeno iz studije: za 176 pacijenata, dužina bolničkog lečenja je bila < 48 sati, dok je kod 74 pacijenata dokumentacija bila nepotpuna. Nakon primene kriterijuma za isključivanje, 980 pacijenata je ušlo u studiju, čiji podaci su prikupljeni i analizirani.

Prikupljanje podataka iz medicinskih istorija i iz elektronskih kartona (dostupno od novembra 2019. godine) je za sve pacijente uključene u studiju obuhvatalo: demografske karakteristike (pol, starost), prisustvo hroničnih bolesti (dijabetes melitus, kardiovaskularne bolesti - hipertenzija, srčano popuštanje, valvularne bolesti srca; immunosupresija usled maligniteta ili autoimunih bolesti; bolesti respiratornog trakta – hronična obstruktivna bolest pluća, intersticijske bolesti pluća; i bolesti urinarnog trakta – benigna hiperplazija prostate, nefrolitijaza, popuštanje bubrega), prethodna hospitalizacija, upotreba antibiotika 48h pre i po prijemu, primarna dijagnoza, dužina bolničkog lečenja, upotreba invazivnih uređaja po prijemu (urinarni i centralni venski kateter, nazogastrična sonda, instubacija, veštačka ventilacija) i ishod lečenja.

Uz karakteristike pacijenata i njihovog toka lečenja, prikupljane su i informacije o bolničkim infekcijama u slučaju njihove pojave kao i dodatne informacije – tkivo iz koje je izolovan uzročnik infekcije (na osnovu čega je utvrđen tip BI), sam uzročnik (ili uzročnici), i rezultati testova osetljivosti uzročnika na antibiotike.

3.2. Dijagnostički kriterijumi za BI

Za identifikovanje BI i njihovu klasifikaciju, u Srbiji su se do novembra 2017. godine koristile definicije Američkog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centre for Disease Prevention and Control* - CDC), a nakon novembra 2017. godine korišćene su ECDC definicije: ostanak u bolnici najmanje 48h, pojava simptoma ili znakova BI od trećeg dana hospitalizacije odnosno pojava znakova BI od prvog dana hospitalizacije u slučaju plasiranja invazivnog uređaja, kao i ispunjavanje kriterijuma specifičnih za tip infekcije – infekcije krvi, pneumonije, infekcije urinarnog trakta, infekcije centralnog nervnog sistema, infekcije uha, grla i nosa, infekcije kože, gastrointestinalne infekcije i druge infekcije (ref). S obzirom da je studija retrospektivna, za sve pacijente koji su primljeni pre novembra 2017. godine urađena je reklasifikacija prema ECDC kriterijumima.

Uz opštu definiciju BI i prethodno navedene kriterijume koji važe za sve tipove infekcija, korišćeni su i kriterijumi vezani za anatomsku lokalizaciju (2,50):

Pneumonija (PN)

Pneumonija je definisana na osnovu sledećih kriterijuma:

- klinički - Temperatura > 38°C, leukocitoza > 12×10^9 , purulentni sputum, kašalj, dispnea ili tahipnea, auskultatorni nalaz koji upućuje na pneumoniju – sviranje, pojačano bronhijalno disanje, krkori i zvižduci;
- znaci pogoršanja razmene gasova – smanjenje saturacije kiseonikom ili povećana potreba za kiseonikom ili ventilacijom)
- radiološki - prisustvo lezija na rentgenu ili CT-u

Uz navedene kriterijume, PN se klasifikuje u jednu od pet kategorija u odnosu na mikrobiološke kriterijume za dijagnozu:

- PN1 – Pozitivna kultura utvrđena kvantitativnom metodom minimalno kontaminiranog uzorka donjeg respiratornog trakta

- bronho-alveolarnim lavatom (BAL) sa nalazom $> 10^4$ CFU/ml ili nalazom $> 5\%$ ćelija dobijenih BAL koje sadrže intracelularno postavljene bakterije u direktnom mikroskopskom preparatu
- zaštićenom četkicom sa nalazom $> 10^3$ CFU/ml;
- zaštićenim distalnim aspiratom sa nalazom $> 10^3$ CFU/ml;
- PN2 – Pozitivna kultura utvrđena kvantitativnom metodom moguće kontaminiranog uzorka donjeg respiratornog trakta uzetog endotrahealnom aspiracijom sa nalazom od najmanje 10^6 CFU/ml.
- PN3 – Pozitivna kultura utvrđena drugim mikrobiološkim metodama:
 - pozitivna hemokultura koja nije povezana sa drugim izvorom infekcije
 - pozitivan rast u kulturi pleuralne tečnosti
 - pleuralni ili plućni absces potvrđen aspiracijom iglom
 - histološki potvrđena pneumonija
 - pozitivni testovi na viruse ili pojedine uzročnike pneumonije (*Legionella*, *Aspergillus*, mikobakterije, mikoplazma, *Pneumocystis carinii*)
 - pozitivna detekcija virusnog antigena ili antitela iz respiratornih sekreta
 - pozitivan direktan pregled ili pozitivna kultura iz bronhijalnog sekreta ili tkiva
 - serokonverzija (virusi gripa, *Legionella*, *Chlamydia*)
 - detekcija antigena u urinu (*Legionella*)
- PN4 – pozitivna kultura sputuma ili nekvantitativna kultura uzorka donjeg respiratornog trakta
- PN5 – negativan rezultat mikrobiološkog ispitivanja, tj. pneumonija bez mikrobiološke potvrde.

Infekcije respiratornog sistema su takođe klasifikovane prema upotrebi invazivnih uređaja kao: povezane sa intubacijom (PNI – pneumonija koja je nastala ako je pacijent bio intubiran (čak i povremeno), 48 sati pre pojave znakova pneumonije), ili sa mehaničkom ventilacijom (pneumonija koja je nastala ako je pacijent bio na mehaničkoj ventilaciji (čak i povremeno), 48 sati pre pojave znakova pneumonije)

Infekcije krvi (IK)

Infekcija krvi je definisana kao primarna na osnovu sledećih kriterijuma:

- klinički - prisustvo barem jednog od kliničkih znakova i simptoma: temperatura ($> 38^{\circ}\text{C}$), drhvetica, hipotenzija;
- mikrobiološki kriterijumi:
 - o patogeni mikroorganizam izolovan iz jedne hemokulture;
 - o dve pozitivne hemokulture iz dva odvojena uzorka krvi u toku 48 sati sa mikroorganizmima koje pripadaju normalnoj flori kože (koagulaza negativan stafilokok, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, id.)

IK takođe može biti povezana sa kateterom, i to: centralnim venskim kateterom, perifernim venskim kateterom, i arterijskim kateterom. Infekcija krvi je definisana na osnovu sledećih kriterijuma:

- lokalna infekcija udružena sa centralnim venskim kateterom (I1-CVK)
 - o $\geq 10^3$ CFU/ml dobijenih kvantitativnom metodom ili > 15 CFU dobijenih semikvantitativnom metodom is kulture CVK;
 - o upala/prisustvo purulentnog sadržaja na mestu plasiranja ili iz lumena CVK
- sistemska infekcija udružena sa centralnim venskim kateterom (I2-CVK)
 - o $\geq 10^3$ CFU/ml dobijenih kvantitativnom metodom ili > 15 CFU dobijenih semikvantitativnom metodom iz kulture CVK;
 - o klinički znaci poboljšanja u toku 48 sati nakon uklanjanja CVK
- mikrobiološki potvrđena infekcija udružena sa centralnim venskim kateterom (I3-PVK)
 - o IK koja nastaje 48h pre ili posle uklanjanja CVK;
 - potvrda istog mikroorganizma u jednom od sledećih nalaza:
 - $\geq 10^3$ CFU/ml dobijenih kvantitativnom metodom ili > 15 CFU dobijenih semikvantitativnom metodom is kulture CVK;
 - odnos broja mikroorganizma iz uzorka krvi iz CVK i uzorka periferne krvi > 5 puta;

- diferencijalno vreme pozitivnosti hemokulture: hemokultura iz CVK postaje pozitivna najmanje 2 sata pre hemokulture iz periferne krvi;
- pozitivna kultura sa istim mikroorganizmom iz sekreta sa mesta plasiranja CVK.

- kolonizacija CVK se ne prijavljuje kao BI.

Primenjujući iste kriterijume, infekcija udružena sa perifernim kateterom može biti lokalna (I1-PVK), sistemska (I2-PVK), i mikrobiološki potvrđena (I3-PVK), ili kao IK sa poreklom PVK. Mikrobiološki potvrđene infekcije povezane sa centralnim/perifernim venskim kateterom se uvek prijavljuju kao IK sa poreklom u centralnom/venskom kateteru.

Infekcije krvi mogu imati i sekundarni izvor, i klasifikuju se prema anatomskom mestu iz kog je nastala primarna infekcija:

- pneumonija (sekundarna IK – povezana sa infekcijom pluća – S-PLU);
- infekcija urinarnog trakta (sekundarna IK – povezana sa infekcijom mokraćnog sistema – C-IMS);
- gastrointestinalne infekcije (sekundarna IK – povezana sa infekcijom sistema za varenje – S-ISV);
- infekcije operativnog mesta (sekundarna IK – povezana sa infekcijom operativnog mesta – S-IOM);
- infekcije kože i mekog tkiva (sekundarna IK – povezana sa infekcijom kože i mekog tkiva (sekundarna IK – povezana sa infekcijom kože i mekih tkiva – S-KMT);
- druge infekcije (sekundarna IK – povezana sa drugom infekcijom, npr meningitisom, osteomijelitisom, itd – S-DI);

Infekcije urinarnog trakta (IUT)

Infekcije urinarnog trakta se definišu na osnovu sledećih kriterijuma:

- klinički – temperatura, ($> 38^{\circ}\text{C}$), nagon za mokrenje, često mokrenje, dizurija ili suprapubična osetljivost na dodir;
- mikrobiološki kriterijumi

- mikrobiološki potvrđena (IMS-A) – najmanje jedan od prethodno pomenutih znakova uz pozitivnu urinokulturu – 10^5 mikroorganizama na 1 ml urina sa najviše dve vrste mikroorganizama.
- mikrobiološki nepotvrđena (IMS-B) – najmanje dva prethodno pomenuta klinička znaka uz jedan od navedenih nalaza
 - Pozitivan dipstik test za leukocitnu esterazu ili nitrate
 - Piuriju (sa > 10 leukocita/ml urina)

Gastrointestinalne infekcije – enterokolitis prouzrokovan *Clostridium difficile*

Gastrointestinalna infekcija prouzrokovana *C. difficile* se definiše na osnovu sledećih kriterijuma:

- pojava proliva ili toksičnog megakolona;
- pozitivni laboratorijski test na *C. Difficile* toksin A i/ili B u stolici;
- dokaz bakterije *C. difficile* koji produkuje toksin u kulturi stolice ili drugim metodama, npr PCR.
- pseudomembranozni kolitis otkriven endoskopijom donjeg gastrointestinalnog trakta.
- histopatološka potvrda infekcije uzrokovane bakterijom *C. difficile* (sa ili bez proliva) na uzorku dobijenom tokom endoskopije, kolektomije ili obdukcije.

Ako se klinički znaci infekcije *C. Difficile* pojave četiri nedelje nakon otpusta pacijenta iz bolnice, infekcija se definiše kao bolnička.

Infekcije centralnog nervnog sistema

Infekcije centralnog nervnog sistema se, prema anatomskoj lokalizaciji, definišu pomoću sledećih kriterijuma:

- intrakranijalna infekcija (absces mozga, subduralna ili epiduralna infekcija, encefalitis):
 - izolacija mikroorganizma iz tkiva mozga ili tvrde moždane ovojnice;
 - pacijent ima absces ili intrakranijalnu infekciju utvrđenu direktnim uvidom u toku hirurške operacije ili histopatološkim ispitivanjem;

- najmanje dva od sledeća klinička znaka ili simptoma bez drugog prepoznatog uzorka: temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$), glavobolja, vrtoglavica, lokalizovane neurološke znakove, promenjeno stanje svesti, ili konfuziju;
- najmanje jedan od sledećih nalaza:
 - mikroskopski dokazane mikroorganizme u preparatu tkiva mozga ili apscesa uzetih aspiracijom pomoću igle ili intraoperativne biopsije ili obdukcije;
 - pozitivan antigenski test u krvi ili u urinu;
 - radiografski dokazanu infekciju;
 - dokazan dijagnostički titar antitela (IgM) ili četverostruki porast titra antitela (IgG) u parnim uzorcima seruma za patogeni organizam.
- Meningitis ili ventrikulitis
 - pacijent ima mikroorganizme izolovane iz likvora;
 - najmanje jedan od sledećih kliničkih znakova ili simptoma bez drugog prepoznatog uzorka: temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$), glavobolja, ukočenost vrata, meningealne znake, znake oštećenja kranijalnih nerava, ili iritabilnost;
 - najmanje jedan od sledećih nalaza:
 - povećanje broja leukocita i koncentracije proteina i/ili smanjene vrednosti glukoze u likvoru;
 - mikroorganizme prisutne u preparatu likvora obojenom po Gramu;
 - mikroorganizme izolovane hemokulturom;
 - pozitivan antigenski test u likvoru, krvi ili urinu;
 - dokazan dijagnostički titar antitela (IgM) ili četverostruki porast titra antitela (IgG) u parnim uzorcima seruma za patogeni organizam;
- Spinalni absces bez meningitisa – absces u spinalnom epiduralnom ili subduralnom prostoru, bez zahvatanja cerebrospinalne tečnosti ili koštanog tkiva mora da ispuni bar jedan od sledećih kriterijuma:
 - pacijent ima mikroorganizme izolovane iz apscesa epiduralnog ili subduralnog prostora;
 - pacijent ima absces u epiduralnom ili subduralnom prostoru dokazan direktnim uvidom u toku hirurške operacije ili obdukcije ili histopatološkim ispitivanjem;

- pacijent ima najmanje jedan od sledećih znakova ili simptoma, bez drugog prepoznatog uzroka: temperaturu ($> 38^{\circ}\text{C}$), bol u kičmi, fokalnu osetljivost na dodir, radikulitis, paraparezu ili paraplegiju;
- najmanje jedan od sledećih nalaza:
 - mikroorganizme izolovane hemokulturom;
 - radiografsku potvrdu apscesa kičme.

Infekcije kože i mekih tkiva (IKMK)

Infekcije kože i mekih tkiva se definišu pomoću sledećih kriterijuma:

- purulentni sadržaj, pustule, vezikule, ili boils?
- prisustvo barem dva od sledećih kliničkih simptoma u odsustvu drugih uzroka: bol, osetljivost, lokalni otok, crvenilo, ili lokalna hiperemija; i
- mikrobiološki kriterijumi
 - mikroorganizmi izolovani iz sekreta zahvaćenog mesta uzetog aspiracijom ili drenažom; ako je izolovana normalna kožna flora (difteroidi, *Corynebacterium spp.*), *Bacillus spp.* (ali ne *B. anthracis*), *Propriobacterium spp.*, koagulaza-negativan stafikolok (uključujući *S. epidermidis*), streptokoke iz grupe viridans, *Aerococcus spp.*, *Micrococcus spp.*), moraju biti izolovane u čistoj kulturi,
 - mikroorganizmi izolovani hemokulturom
 - pozitivan antigenski test u inficiranom tkivu ili krvi (npr. Herpes simplex virus, Varicella Zoster virus, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*)
 - dokazan dijagnostički titar antitela (IgM) ili četverostruki porast titra antitela (IgG) u uparenim uzrocima seruma za patogeni mikroorganizam.

U infekcije kože i mekih tkiva spadaju inficirane dekubitalne rane – crvenilo, osetljivost, ili otok ivica dekubitalne rane (barem dva) i izolat iz krvi/tečnosti ili tkiva (aspiracijom ili biopsijom) – organizmi izolovani sa površine rane nisu dovoljan dokaz da je dekubitus inficiran. Inficirane opekotine i absces dojke takođe spadaju u infekcije kože i mekih tkiva, dijagnostikovane sa kombinacijom kliničkih i mikrobioloških kriterijuma.

Infekcije reproduktivnog trakta (IRT)

Infekcije reproduktivnog trakta se, prema anatomske lokalizaciji, definišu pomoću sledećih kriterijuma:

- Endometritis:
 - barem dva od sledećih kliničkih znakova: temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$), bol u abdomenu, osetljivost uterusa na palpaciju, purulentni sekret iz uterusa;
 - izolovane mikroorganizme iz sekreta ili tkiva endometrija u toku hirurške operacije, aspiracijom pomoću igle ili biopsijom
- Infekcija epiziotomije:
 - purulentni sekret ili absces na mestu epiziotomije nakon vaginalnog porođaja.
- Infekcija vaginalnog svoda:
 - purulentni sekret ili absces nakon operacije histerektomije;
 - prisustvo mikroorganizama iz sekreta ili tkiva svoda vagine histerektomisane pacijentkinje.
- Druge infekcije muškog ili ženskog polnog sistema:
 - mikroorganizmi izolovani iz tkiva ili sekreta infekcijom zahvaćenog mesta; ili
 - absces/drugi znak infekcije zahvaćenog mesta utvrđen direktnim uvidom u toku hirurške operacije ili histopatološkim ispitivanjem;
 - barem dva od sledećih kliničkih znakova bez prepoznatog uzroka: temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$), mučnina, povraćanje, bol, palpatorna osetljivost, dizurija; i najmanje jedan od sledećih nalaza:
 - mikroorganizme izolovane hemokulturom
 - postavljena dijagnoza infekcije od strane ordinirajućeg lekara.

Infekcije uha

Infekcije uha se, prema anatomske lokalizaciji, definišu pomoću sledećih kriterijuma:

- Infekcije spoljnog uha:
 - patogeni mikroorganizmi izolovani iz gnojnog sekreta ušnog kanala;
 - jedan od sledećih kliničkih znakova bez drugog prepoznatog uzroka: temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$), bol, crvenilo, ili sekreciju iz ušnog kanala;

- prisutne mikroorganizme u preparatu gnojnog sekreta obojenom po Gramu.
- Infekcije srednjeg uha:
 - patogeni mikroorganizmi izolovani iz sekreta srednjeg uva dobijenog timpanocentezom ili u toku hirurške operacije;
 - najmanje dva od sledećih znakova ili simptoma bez drugog prepoznatog uzroka: temperaturu ($> 38^{\circ}\text{C}$), bol u bubnoj opni, inflamaciju, retrakciju ili smanjenu mobilnost bubne opne ili nakupljanje tečnosti iza bubne opne
- Infekcije unutrašnjeg uha:
 - patogeni mikroorganizmi izolovani iz sekreta srednjeg uva dobijenog u toku hirurške operacije.
 - najmanje dva od sledećih znakova ili simptoma bez drugog prepoznatog uzroka: temperaturu ($> 38^{\circ}\text{C}$), bol u bubnoj opni, inflamaciju, retrakciju ili smanjenu mobilnost bubne opne ili nakupljanje tečnosti iza bubne opne

3.3. Ispitivanje antimikrobne rezistencije

Identifikacija uzročnika BI na Klinici za infektivne i tropske bolesti je rađena Vitek2®bioMerieux, korišćenjem kriterijuma i preporuka od strane Evropskog komiteta za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (EUKAST). Status multirezistentnih (MDR) mikroorganizama je utvrđen korišćenjem Magiorakos et dr. Kriterijuma koji podrazumevaju rezistenciju na ≥ 1 antibiotik iz ≥ 3 grupa antibiotika koja se testiraju (23). U skladu sa EUCAST kriterijuma za individualne mikroorganizme, ispitivana je rezistencija na sledeće antibiotske grupe i antibiotike iz navedenih grupa: penicilini (oksacilin – OXA; ampicilin/amoksicilin – AMP/AMX; amoksicilin-klavulinska kiselina – AMX-CL; piperacilin-tazobaktam – PIP-TZ); cefalosporini (cefaleksin - CFLX, cefotaksim - CFTM, ceftriakson - CFTX, ceftazidim - CFTZ), aminoglikozidi (gentamicin - GEN, amikacin - AMK), hinoloni (ciprofloksacin - CIP, levofloksacin - LEVO), karbapenemi (imipenem – IMIP , meropenem- MERP), glikopeptidi (vankomicin - VAN), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), linezolid (LINZ), tigeciklin (TIG), i kolistin (KOL). Tokom testiranja, uzročnik je označen kao osetljiv (S), rezistentan (R), ili intermedijarno rezistentan (I). U skladu sa međunarodnom praksom, svi rezultati koji su intermedijarno rezistentni bili su klasifikovani kao rezistentni.

3.4. Troškovi Lečenja

Za sve pacijente hospitalizovane u JIN, a koji ispunjavaju kriterijume za uključenje u studiju, prikupljani su i podaci vezani za troškove lečenja iz integrisanog zdravstvenog informacionog sistema „Heliant“ od početka pandemije do kraja 2020. kalendarske godine (06.03 – 31.12.2020.). U Republici Srbiji, troškovi lečenja su 100% pokriveni od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje, te su svi direktni medicinski troškovi bili dostupni u sklopu medicinske dokumentacije. Troškovi su, prema već postojećoj kategorizaciji, podeljeni na:

- Potrošni materijal – igle, špricevi, gaze, zavoji, infuzioni sistemi, lična protektivna oprema, kateteri, tubusi, epruvete i sistemi za uzorkovanje krvi, i dr.
- Usluge – opšta nega, uzorkovanje i slanje materijala za dijagnostička ispitivanja, dijagnostičke procedure (radiologija, EKG, EEG), kao i terapijske procedure (administracija farmakoloških sredstava i lekova, transfuzije, plasiranje invazivnih uređaja i održavanje istih, kao i procedure vezane za održavanje bolesnika, npr. prevencija pojave dekubita i sl.)
- Farmakološka terapija, podeljena na
 - Antibiotike – svi antibiotici korišćeni tokom hospitalizacije
 - Ostale lekove – svi dodatni lekovi koji su dati tokom hospitalizacije
- Laboratorijska testiranja – biohemijska, mikrobiološka, i druga ispitivanja
- Bolnički dani i troškovi vezani za ostanak u bolnici – bolnički dani, obroci

Uz podatke o troškovima, za ovu grupu pacijenata su prikupljeni podaci o hroničnim bolestima (Čarlsonov indeks komorbiditeta), kao i Glazgov koma skala na prijemu.

3.5. Statistička analiza

U istraživanju su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Aritmetička sredina i standardna devijacija, odnosno medijana sa minimalnim i maksimalnim vrednostima su korišćene za numeričke varijable u zavisnosti od ispunjenja kriterijuma za normalnu distribuciju. Kategorijalni podaci su prikazani apsolutnim brojevima i procentima. Normalnost raspodele je ispitivana računskim i grafičkim metodama. Od računskih metoda su primenjene mere simetričnosti i spljoštenosti krive raspodele (engl. *skewness i kurtosis*), kao i statistički testovi (engl. *Kolmogorov-Smirnov test i Shapiro-Wilk test*). Od grafičkih metoda su primenjeni histogram, Q-Q dijagram, normalizovan detrendovan Q-Q dijagram i dijagram kutije (engl. *box plot*). Razlike u distribuciji nezavisnih varijabli između različitih kategorija ishodne varijable testirane su pomoću Pearson Hi - kvadrat testa (za kategorijalne varijable) i Studentovog t-testa ili testa sume rangova (za numeričke varijable, u zavisnosti od normalnosti raspodele podataka). U cilju evaluacije faktora rizika za dobijanje bolničke infekcije kod bolesnika lečenih na intenzivnoj nezi, kao i u cilju identifikacije prediktora mortaliteta kod bolesnika sa bolničkom infekcijom stečenom tokom hospitalizacije na intenzivnoj nezi, korišćena je logistička regresiona analiza, najpre univarijantna, a zatim multivarijantna, uz prikazivanje odnosa šanse (engl. *odds ratio - OR*), 95% intervala poverenja za odnos šanse i p vrednosti. Za sprovođenje multivarijantne logističke regresije uzete su u obzir prethodno poznate pretpostavke. Za uspostavljanje višegodišnjih trendova učestalosti glavnih uzročnika bolničkih infekcija, kao i osetljivosti uzročnika bolničkih infekcija na antibiotike korišćena je linearna regresiona analiza. Ekonomska analiza je predstavljena kroz poređenje direktnih i ukupnih troškova lečenja bolesnika sa i bez bolničke infekcije, uz ispitivanje dodatnih troškova u odnosu na prisustvo jedne ili više bolničkih infekcija. Test sume rangova je korišćen za poređenje direktnih medicinskih troškova (i ukupnih i podeljenih prema glavnim kategorijama) kod pacijenata sa bolničkim infekcijama u odnosu na pacijente koji nisu dobili bolničku infekciju tokom hospitalizacije, dok je linearna regresija korišćena za ispitivanje faktora koji doprinose ukupnim troškovima, uključujući i bolničke infekcije. Nivo statističke značajnosti postavljen je na $p < 0.05$ u svim analizama. Statistička analiza će biti urađena korišćenjem softvera IBM SPSS 21 (Chicago, IL, 2012).

4. REZULTATI

4.1. Kliničke karakteristike pacijenata

Tokom petogodišnjeg perioda praćenja ukupno 980 pacijenata je ispunilo kriterijume za uključenje u studiju. Na dijagramu toka prikazan je proces uključivanja pacijenata u skladu sa CONSORT smernicama za observacione studije (Figura 1).

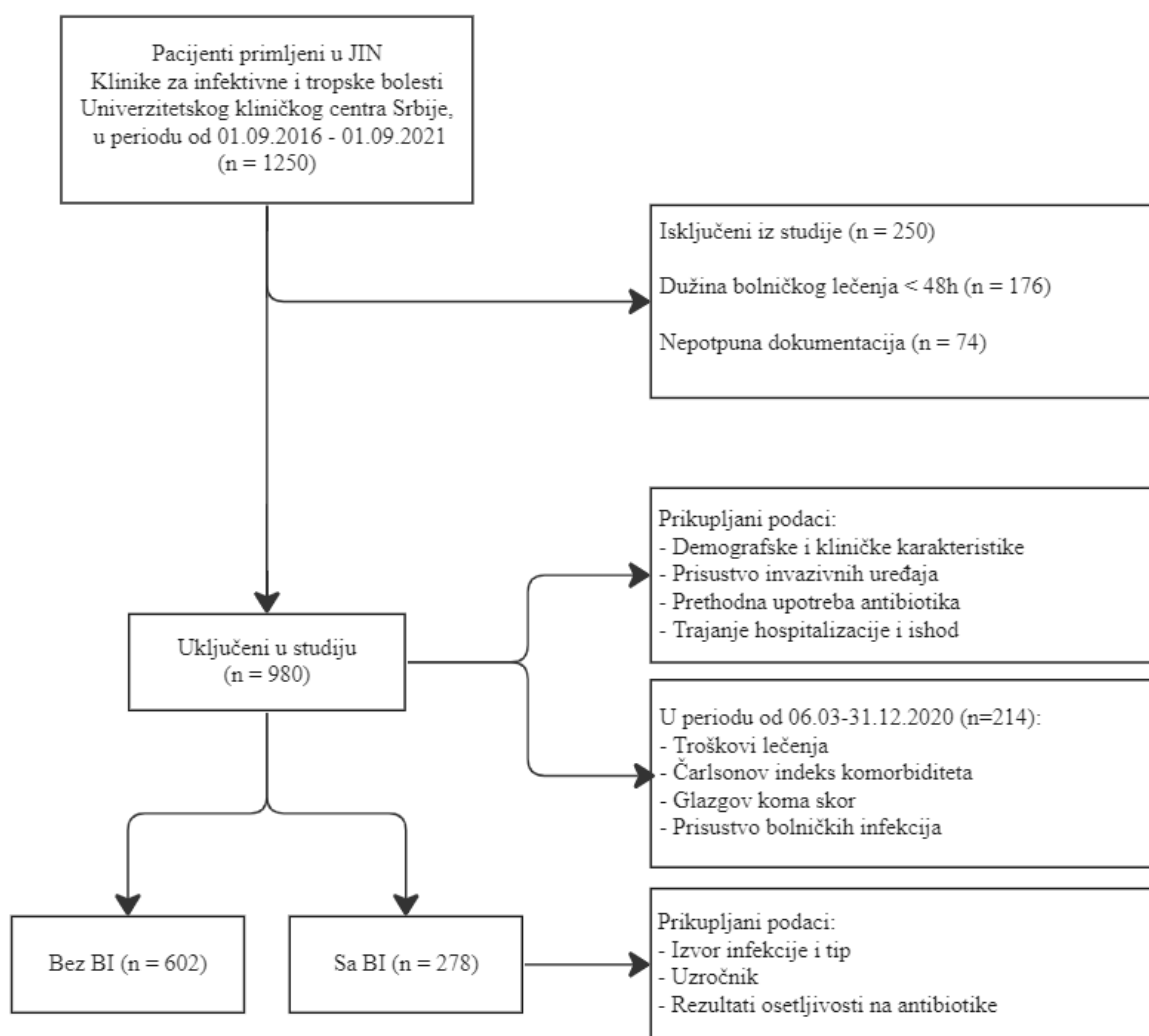


Figura 1. Dijagram toka studije

Prosečna starost bolesnika uključenih u studiju bila je 64.4 ± 16.1 godina, dok je 394 (41.2%) pacijenata bilo ženskog pola (Tabela 1). Od primarnih dijagnoza, COVID-19 (n=364, 37.1%) i infekcije centralnog nervnog sistema (CNS, n=323, 33.0%) su bile najzastupljenije i

obuhvatale više od dve trećine svih bolesnika. CNS infekcije su bile bakterijske (123, 38.1%) i virusne (106, 32.8%) etiologije, dok je kod 94 (29.1%) pacijenata etiologija infekcije ostala nepoznata. Druge dijagnoze zbog kojih je došlo do hospitalizacije uključuju sepsu (132, 13.5%), druge respiratorne infekcije (100, 10.2%), enterokolitis prouzrokovao *Clostridium difficile* (24, 2.4%), i HIV infekcija (9, 0.9%). Kardiovaskularne bolesti su bile najčešće zastupljeni komorbiditet, potvrđen kod 611 (62.3%) pacijenata, dok je dijabetes melitus bio prisutan kod 254 (25.9%) pacijenata. Imunosupresivne bolesti (102, 10.4%), kao i bolesti respiratornog (n=90, 9.2%) i urinarnog trakta (n=90, 9.2%) su identifikovane u manjem broju.

Tabela 2. Karakteristike pacijenata uključenih u studiju

Kliničke karakteristike	n	%
Godine ($X \pm SD$)		64.4 $\pm$ 16.1
Pol (muški)	586	59.8
Komorbiditeti		
Imunosupresija	102	10.4
Diabetes mellitus	254	25.9
Kardiovaskularne bolesti	611	62.3
Bolesti pluća	90	9.2
Bolesti urinarnog trakta	90	9.2
Primarna dijagnoza		
COVID-19	364	37.1
CNS infekcija	323	33.0
Bakterijska CNS infekcija	123	38.1
Virusna CNS infekcija	106	32.8
Druge respiratorne infekcije	100	10.2
Sepsa	132	13.5
Druge dijagnoze	28	2.9
<i>Clostridium difficile</i> enterokolitis	24	2.4
HIV infekcija	9	0.9

X – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; CNS – centralni nervni sistem; HIV – humani imunodeficijentni virus;

Urinarni kateteri su najčešće upotrebljavani invazivni uređaji (754, 76.9%), dok je nešto više od polovine pacijenata intubirano (499, 50.9%) (Tabela 3). Mehanička ventilacija > 48h je bila neophodna kod 433 (44.2%) pacijenata, dok je nazogastrična sonda upotrebljavana kod 266 (26.0%) pacijenata. Kod 133 (13.6%) pacijenata, plasiran je centralni venski kateter (CVK).

Tabela 3. Upotreba invazivnih uređaja kod pacijenata uključenih u studiju

Upotreba invazivnih uređaja	n	%
Urinarni kateter	754	76.9
Intubacija	499	50.9
Mehanička Ventilacija >48h	433	44.2
Nazogastrična sonda	260	26.0
Centralni venski kateter	133	13.6

Upotreba antibiotika 48h pre i po prijemu je potvrđena kod većine bolesnika (803, 81.9%) (Tabela 4). Najčešće korišćeni antibiotici su bili cefalosporini (n=463, 57.7%), glikopeptidi (n=294, 36.6%), i karbapenemi (n=175, 21.8%). Hinoloni (n=133, 16.6%), penicilini (n=100, 12.5%), metronidazol (n=86, 10.7%), makrolidi (n=82, 10.2%), i aminoglikozidi (n=32, 4.0%), su takođe korišćeni pre i po prijemu.

Tabela 4. Upotreba antibiotika 48h pre i posle prijema kod pacijenata uključenih u studiju

Upotreba antibiotika	n	%
Ukupno	803	81.9
Cefalosporini	463	57.7
Glikopeptidi	294	36.6
Karbapenemi	175	21.8
Hinoloni	133	16.6
Meticilini	100	12.5
Metronidazol	86	10.7
Makrolidi	82	10.2
Drugi	72	9.0
Aminoglikozidi	32	4.0
Nepoznato	77	9.6

4.2. Bolničke Infekcije

Tokom celokupnog perioda praćenja, ukupno 278 pacijenata (28.4%) je imalo barem jednu BI tokom svoje hospitalizacije, od kojih je trećina (97, 34.9%) imala dve ili više BI. Dve BI su potvrđene kod 66 (24.5%) pacijenata, 3 BI kod 21 pacijenta (8.3%), 4 BI kod četiri pacijenta (1.8%), po dva pacijenta su bila sa 5 i 6 BI (0.7% svaki), dok je jedan pacijent bio sa čak 11 izolovanih epizoda BI tokom hospitalizacije.

4.2.1. Stope

Godišnje stope BI u JIN Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS su prikazane na Figuri 2. U prvoj godini praćenja, 35.8% pacijenata je imalo barem jednu BI. U drugoj i trećoj godini praćenja, broj pacijenata sa BI je bio u padu - 29.2% u drugoj i 21.0% u trećoj godini, a zatim, u četvrtoj i petoj godini praćenja dolazi do porasta, te 24.3% i 30.6% pacijenata ima barem jednu BI.

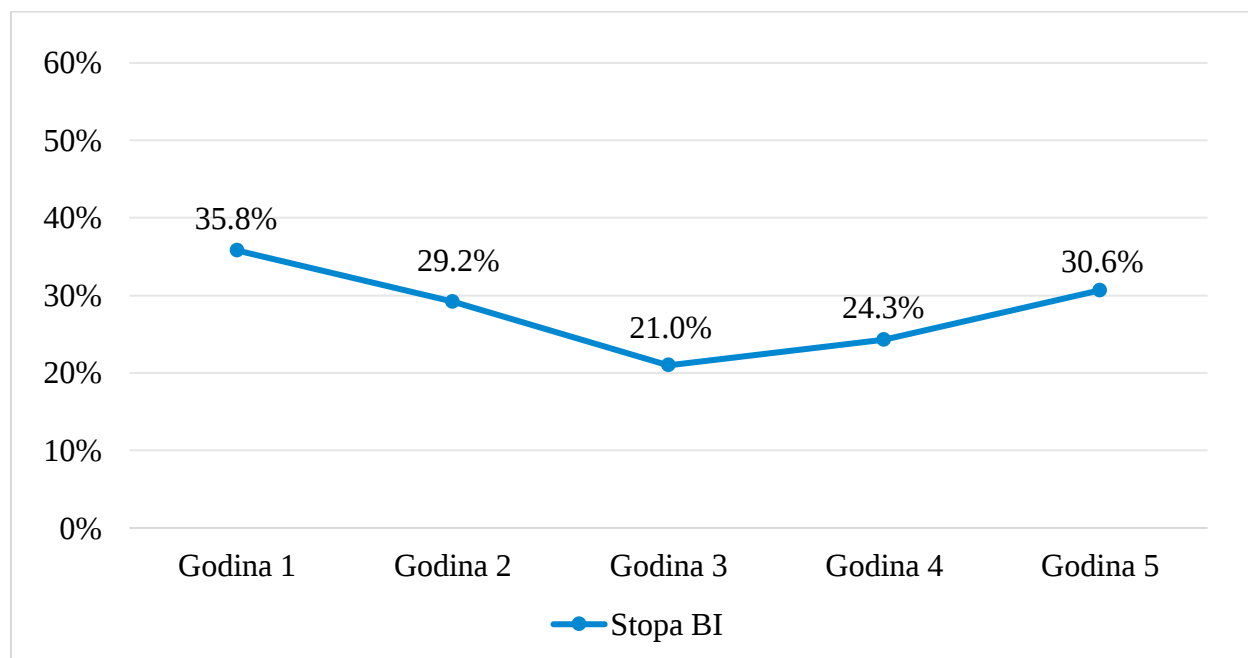


Figura 2. Godišnje stope bolničkih infekcija u JIN Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS
Septembar 2016 - Septembar 2021

Kada stope BI analiziramo na mesečnom nivou, vidimo značajne raspone u stopama u toku perioda praćenja – od 0.0% u junu 2021. godine, do 80.0% u septembru 2020. godine (Figura 3)

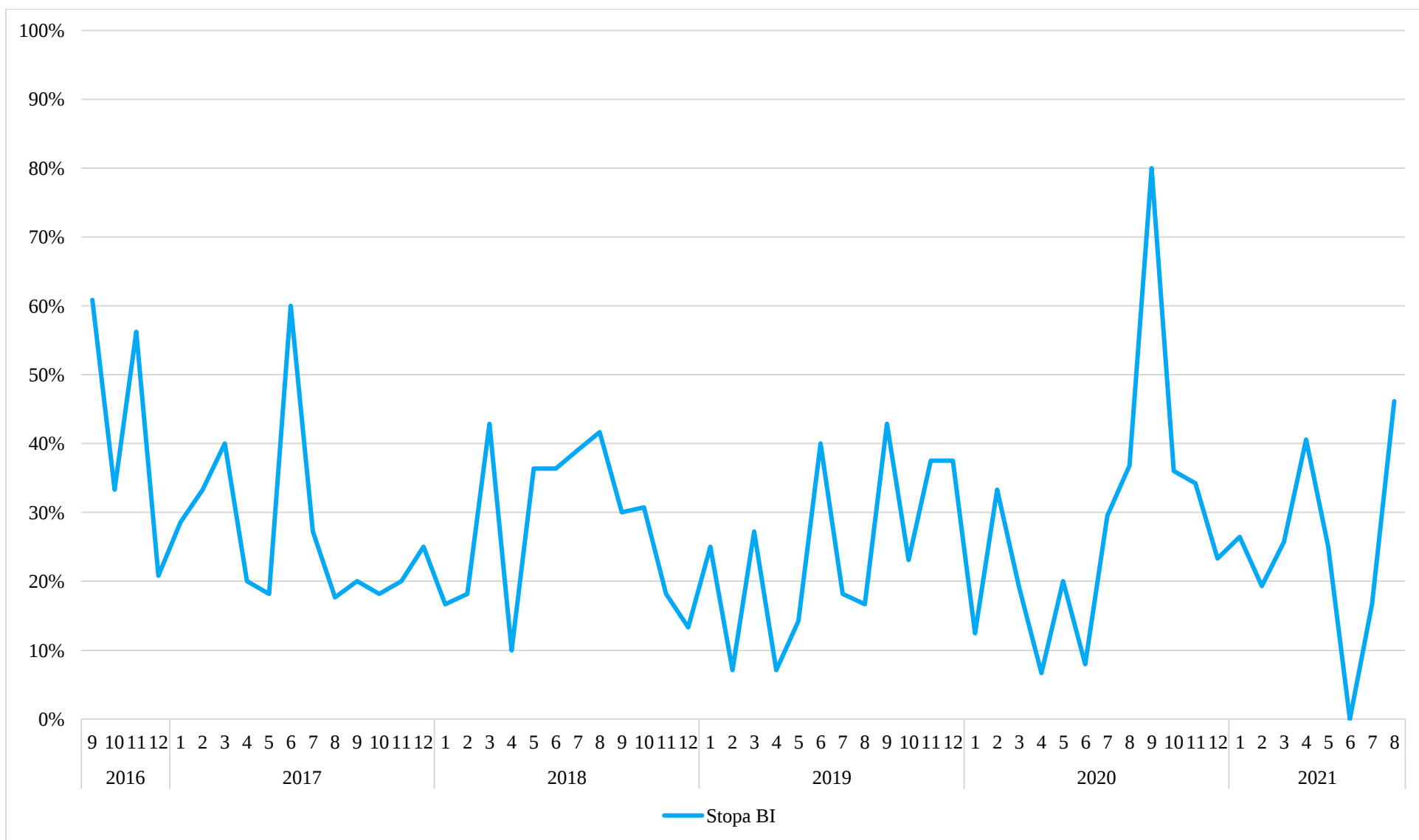


Figura 3. Mesečne stope bolničkih infekcija u Klinici za infektivne i tropske bolesti UKCS Septembar 2016 - Septembar 2021

4.2.2. Tipovi bolničkih infekcija

U toku perioda praćenja, kod 278 pacijenata koji su imali barem jednu BI, identifikovano je ukupno 446 izolovanih epizoda BI (Tabela 5). Infekcije krvi (n=124, 27.8%) i pneumonije (n=111, 24.9%) su bile najčešći tipovi BI. Zatim slede infekcije urinarnog trakta (n=97, 21.7%), gastrointestinalne infekcije od kojih su sve bile enterokolitis prouzrokovan *Clostridium difficile* (n=80, 17.9%), i infekcije kože i mekih tkiva (n=18, 4.0%). Ostali tipovi infekcija potvrđeni tokom perioda praćenja su bili infekcije uha (n=3, 0.7%), centralnog nervnog sistema (n=3, 0.7%), i infekcije reproduktivnih organa (n=2, 0.4%)

Tabela 5. Tipovi bolničkih infekcija kod pacijenata lečenih u JIN Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS Septembar 2016 - Septembar 2021

Tipovi bolničkih infekcija	n	%
Infekcije Krv	124	27.8
Pneumonije	111	24.9
Urinarne infekcije	97	21.7
Gastrointestinalne infekcije	80	17.9
Infekcije kože i mekog tkiva	18	4.0
Druge infekcije	8	1.8
Infekcije uha	3	0.7
Infekcije centralnog nervnog sistema	3	0.7
Infekcije polnog sistema	2	0.4
Ukupno	446	100.0

Kada se glavni tipovi bolničkih infekcija – infekcije krvi, respiratornog sistema, urinarne infekcije, gastrointestinalne infekcije (enterokolitis izazvan *Clostridium difficile*), i infekcije kože i mekih tkiva – analiziraju po godinama praćenja (Figura 4), uočavaju se značajne promene. Infekcije urinarnog trakta su u prve dve godine bile dominantni tip BI (37.7% i 37.3%). U trećoj godini bile su i dalje najšestice (29.4%), ali su u četvrtoj i petoj godini ređi tip BI (8.1% i 4.7%). Sa druge strane, učestalosti pneumonije (25.5% u prvoj, 19.3% u drugoj, i 21.6% u trećoj) i infekcije krvi (18.9% u prvoj, 14.5%, u drugoj, i 13.7% u trećoj), su drastično porasle u poslednje dve godine

praćenja – 40.5% i 37.7% u četvrtoj i petoj godini za pneumonije, odnosno 33.8% i 44.3% za infekcije krvi. Učestalost gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih *Clostridium difficile* je varirala – 14.2% u prvoj, 24.1% u drugoj, 25.5% u trećoj, 8.1% u četvrtoj, i 13.2% u petoj godini praćenja. Infekcije kože i mekih tkiva su u svih pet godina bile najređi oblik BI (3.8%, 4.8%, 9.8%, 6.8%, i 0.0% u poslednjoj godini praćenja). Analizom trenda (Tabela 6) se potvrđuje značajan pad u učestalosti infekcija urinarnog trakta ($R^2 = 0.891$, $p = 0.02$), dok je za pneumonije ($R^2 = 0.678$, $p = 0.09$) i infekcije krvi ($R^2 = 0.564$, $p = 0.14$) viđen pozitivan, ali ne i statistički značajan trend.

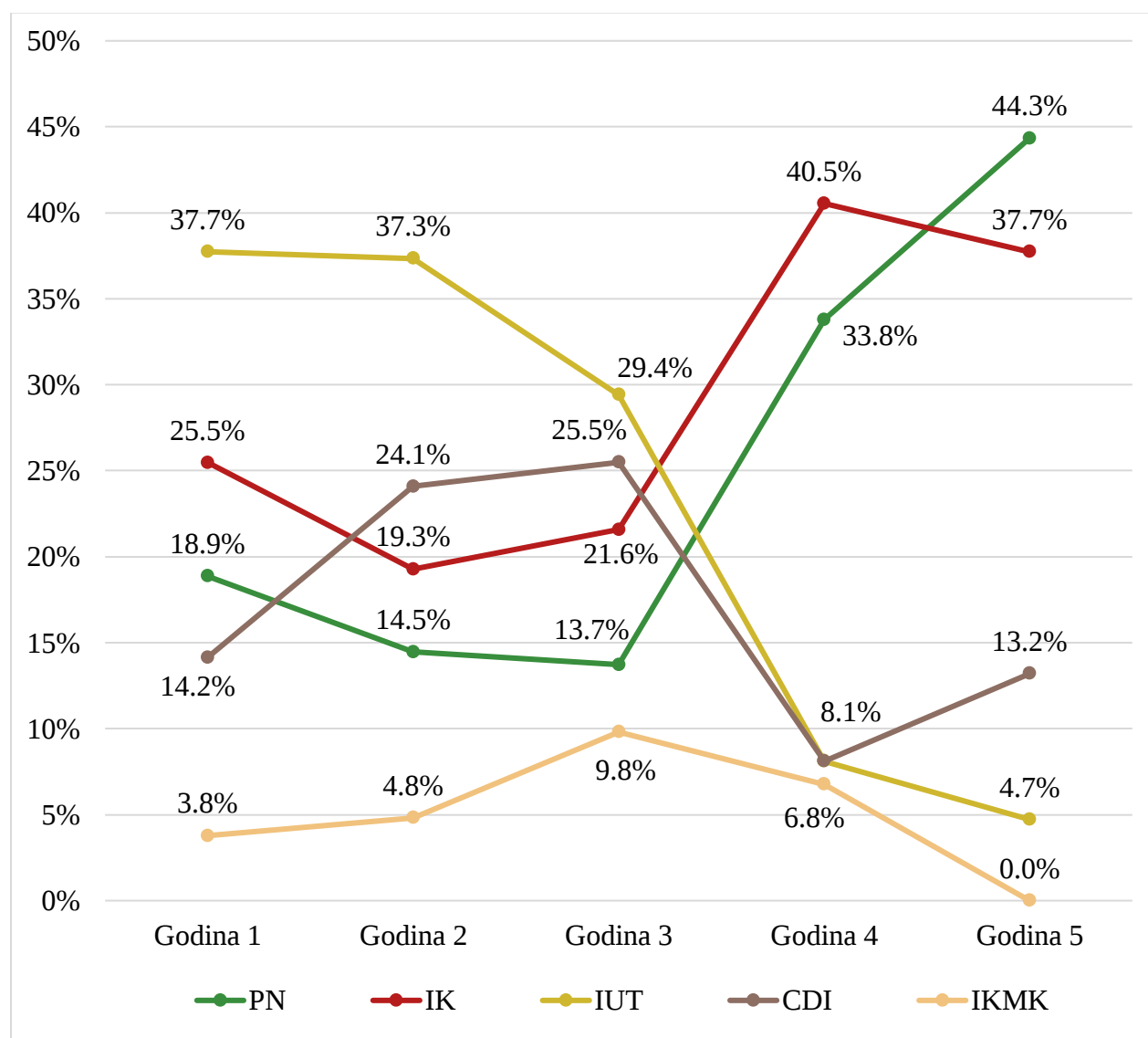


Figura 4. Učestalosti glavnih tipova bolničkih infekcija po godinama praćenja. PN – pneumonija; IK – infekcije krvi; IUT – infekcije urinarnog trakta; CDI – gastrointestinalne infekcije usled *Clostridium difficile*; IKMK – infekcije kože i mekih tkiva.

Tabela 6. Analiza trenda učestalosti glavnih tipova bolničkih infekcija tokom perioda praćenja

Tipovi infekcija	Funkcija	R ²	p
Pneumonija	$y = 7.03x + 39.5$	0.678	0.09
Infekcije krvi	$y = 4.58x + 15.2$	0.564	0.14
Infekcije urinarnog trakta	$y = -9.53x + 52.1$	0.891	0.02
<i>Clostridium difficile</i> enterokolitis	$y = -1.79x + 22.4$	0.145	0.53
Infekcije kože i mekih tkiva	$y = 0.56x + 6.7$	0.060	0.69

Uz analizu poređenja učestalosti tipova BI po godinama praćenja, takođe je upoređena učestalost BI pre i tokom KOVID-19 pandemije (Tabela 7). U skladu sa prethodno opisanim podacima, pojava KOVID-19 pandemije je značajno promenila profil BI u intenzivnoj nezi. Tokom KOVID-19 pandemije, došlo je do učestalije pojave pneumonije (16.3% vs. 44.0%, $p < 0.001$) i infekcije krvi (22.4% vs. 41.3%, $p < 0.001$), dok su urinarne infekcije (32.9% vs. 4.0%, $p < 0.001$) i infekcije kože i mekih tkiva (5.8% vs. 1.3%, $p = 0.03$) bila značajno ređe (Figura 5).

Tabela 7. Učestalost glavnih tipova bolničkih infekcija pre i tokom KOVID-19 pandemije

Tipovi bolničkih infekcija	Pre KOVID-19 pandemije (n=277)		Tokom KOVID-19 pandemije (n=150)		p
	n	%	n	%	
Pneumonija	45	16.3	66	44.0	< 0.001
Infekcije krvi	62	22.4	62	41.3	<0.001
Infekcije urinarnog trakta	91	32.9	6	4.0	< 0.001
<i>Clostridium difficile</i> enterokolitis	57	16.0	23	11.8	0.18
Infekcije kože i mekih tkiva	16	5.8	2	1.3	0.03

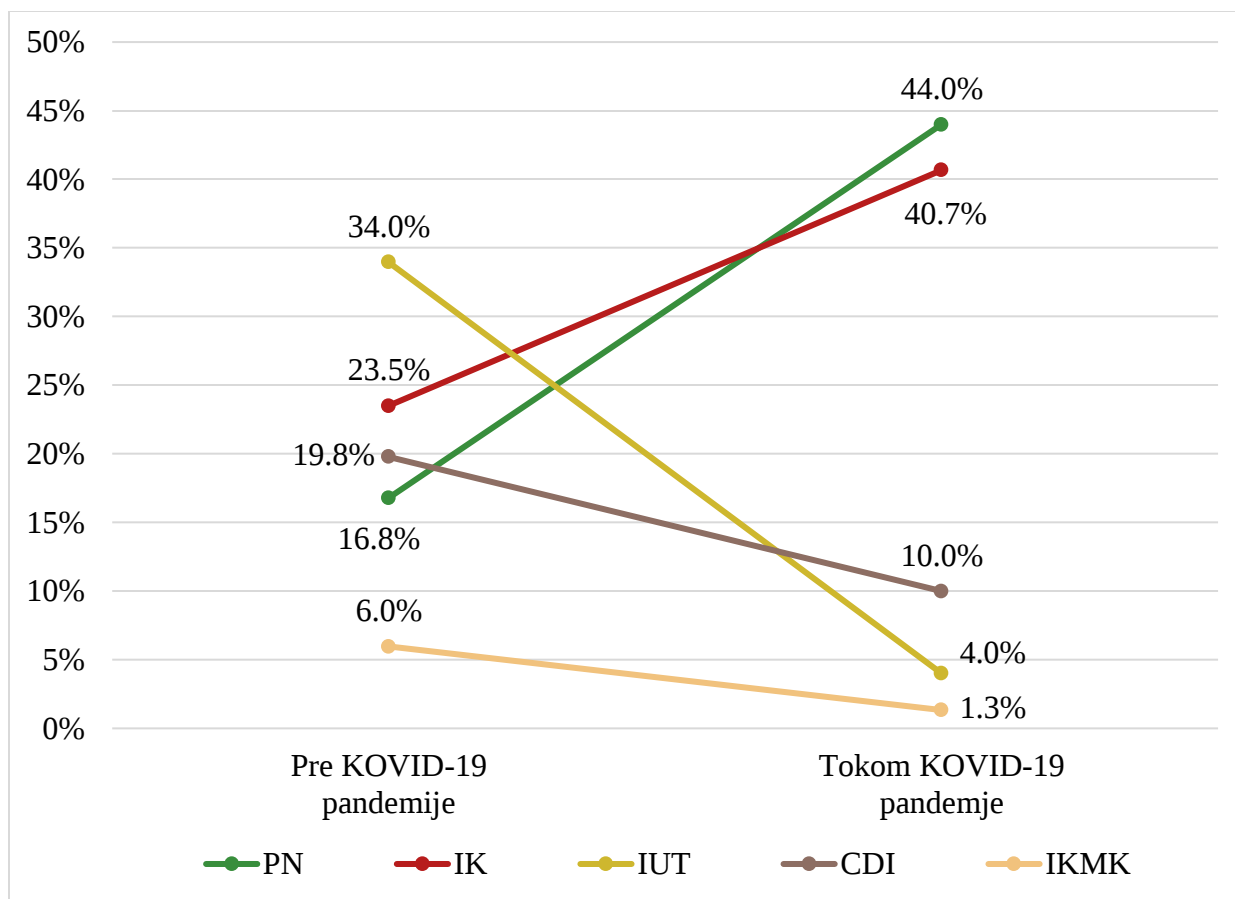


Figura 5. učestalost glavnih tipova bolničkih infekcija pre i tokom KOVID-19 pandemije. PN – pneumonija; IK – infekcije krvi; IUT – infekcije urinarnog trakta; CDI – *Clostridium difficile* enterokolitis; IKMK – infekcije kože i mekih tkiva.

4.2.3. Uzročnici

Iz 426 epizoda BI ukupno je identifikovano 547 patogena, a skoro četvrtina svih BI bila je polimikrobna (106, 24.9%). Najčešći uzročnik bio je *Acinetobacter spp.* (n=139, 25.5%), dok su *Clostridium difficile* (n=80, 14.6%), *Enterococcus spp.* (n=65, 11.9%), i *Klebsiella spp.* (n=61, 11.2%) bili patogeni sa učestalošću većom od 10% (Tabela 8). *Pseudomonas aeruginosa* (n=50, 9.2%), koagulaza negativan stafilokok (n=38, 7.0%), i *Proteus mirabilis* (n=24, 4.4%) su uzročnici izolovani u nešto značajnijem broju, dok su ostali patogeni retko izolovani – druge stafilokokne vrste (n=15, 2.8%), *Corynebacterium spp.* (n=13, 2.4%), *Escherichia coli* (n=11, 2.0%), *Staphylococcus aureus* (n=11, 2.0%), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=11, 2.0%), *Providentia spp.* (n=10, 1.8%), *Achromobacter xylooxidans* (n=8, 1.5%), *Enterobacter spp.* (n=3, 0.6%), *Prevotella spp.* (n=1, 0.2%), i *Kocuria Kristinae* (n=1, 0.2%). *Candida spp.* su retko izolovane

(n=6, 1.1%). *Acinetobacter spp.* je bio glavni uzročnik PN (n=78, 56.5%), dok su *Pseudomonas aeruginosa* (n=23, 16.7%) i *Klebsiella spp.* (n=15, 10.9%) bili ostali patogeni od značaja. *Acinetobacter spp.* je takođe bio glavni uzročnik IK (n=45, 27.6%), uz CoNS (n=35, 21.4%), dok su *Enterococcus spp.* (n=39, 33.9%) i *Klebsiella spp.* (n=23, 20.0%) bili najčešći patogeni IUT.

Tabela 8. Uzročnici bolničkih infekcija u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS
Septembar 2016 - Septembar 2021

Uzročnik	Ukupno		PN		IK		IUT	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter spp.</i>	139	25.4	78	56.5	45	27.6	9	7.8
<i>Clostridium difficile</i>	80	14.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>Enterococcus spp.</i>	65	11.9	3	2.2	14	8.6	39	33.9
<i>Klebsiella spp.</i>	61	11.2	15	10.9	16	9.8	23	20.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	9.1	23	16.7	5	3.1	15	13.0
CoNS	38	6.9	2	1.4	35	21.4	1	0.9
<i>Proteus mirabilis</i>	24	4.4	1	0.7	5	3.1	8	7.0
Druge <i>Staphylococcus</i> vrste	15	2.7	1	0.7	12	7.4	2	1.7
<i>Corynebacterium</i>	13	2.4	1	0.7	9	5.5	1	0.9
<i>Escherichia coli</i>	11	2.0	0	0.0	3	1.8	6	5.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	2.0	6	4.3	3	1.8	1	0.9
<i>Stenotrophomonas</i>	11	2.0	4	2.9	6	3.7	0	0.0
<i>Providentia spp.</i>	10	1.8	1	0.7	3	1.8	3	2.6
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	8	1.5	2	1.4	6	3.7	0	0.0
<i>Enterobacter spp.</i>	3	0.5	1	0.7	0	0.0	1	0.9
<i>Kocuria Kristinae</i>	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>Prevotella spp.</i>	1	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>Candida spp.</i>	6	1.1	6	0.0	0	0.0	0	5.2
Ukupno	547	100.0	143	100.0	163	100.0	115	100.0

CoNS – koagulaza-negativan stafilokok; PN – pneumonija; IK – infekcije krvi; IUT – infekcije urinarnog trakta;

4.2.4. Trend uzročnika

Distribucija uzročnika BI analizirana je po godinama praćenja (Tabela 9). U prvoj, drugoj, i trećoj godini praćenja, *Acinetobacter spp.* je činio 14.5%, 16.5%, i 15.5% svih uzročnika, da bi u četvrtoj i u petog godini učestalost značajno porasla – 35.3% svih uzročnika u četvrtoj godini i 48.4% u petoj godini praćenja. Taj trend rasta u učestalosti se pokazao i statistički značajnim ($y = 8.66x + 0.01$, $R^2 = 0.814$, $p = 0.04$). Sa druge strane, zabeležen je statistički značajan pad u učestalosti *Klebsiella spp.* ($y = -2.73x + 20.5$, $R^2 = 0.801$, $p = 0.04$), koja je u prve tri godine praćenja bila prisutna u sličnom broju kao *Acinetobacter spp.* (16.8%, 15.2%, i 15.5%), da bi ta učestalost u poslednje dve godine bila 6.9% i 7.3%. Druge značajnije promene u učestalosti uzročnika BI nisu uočene (Figura 6).

Tabela 9. Analiza trenda glavnih uzročnika bolničkih infekcija u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS u ispitivanom periodu

Patogeni	Funkcija	R^2	p
<i>Acinetobacter spp.</i>	$y = 8.66x + 0.1$	0.814	0.04
<i>Klebsiella spp.</i>	$y = -2.73x + 20.5$	0.801	0.04
<i>Clostridium difficile</i>	$y = -1x + 18.8$	0.066	0.68
<i>Enterococcus spp.</i>	$y = -1.78x + 18.7$	0.522	0.17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$y = -1.71x + 14.7$	0.685	0.08
<i>Proteus mirabilis</i>	$y = -1.32x + 9.0$	0.233	0.41
Koagulaza-negativan stafilokok	$y = 1.61x + 2.2$	0.379	0.27
<i>Staphylococcus aureus</i>	$y = 0.18x + 1.5$	0.171	0.49

R^2 – koeficijent determinacije

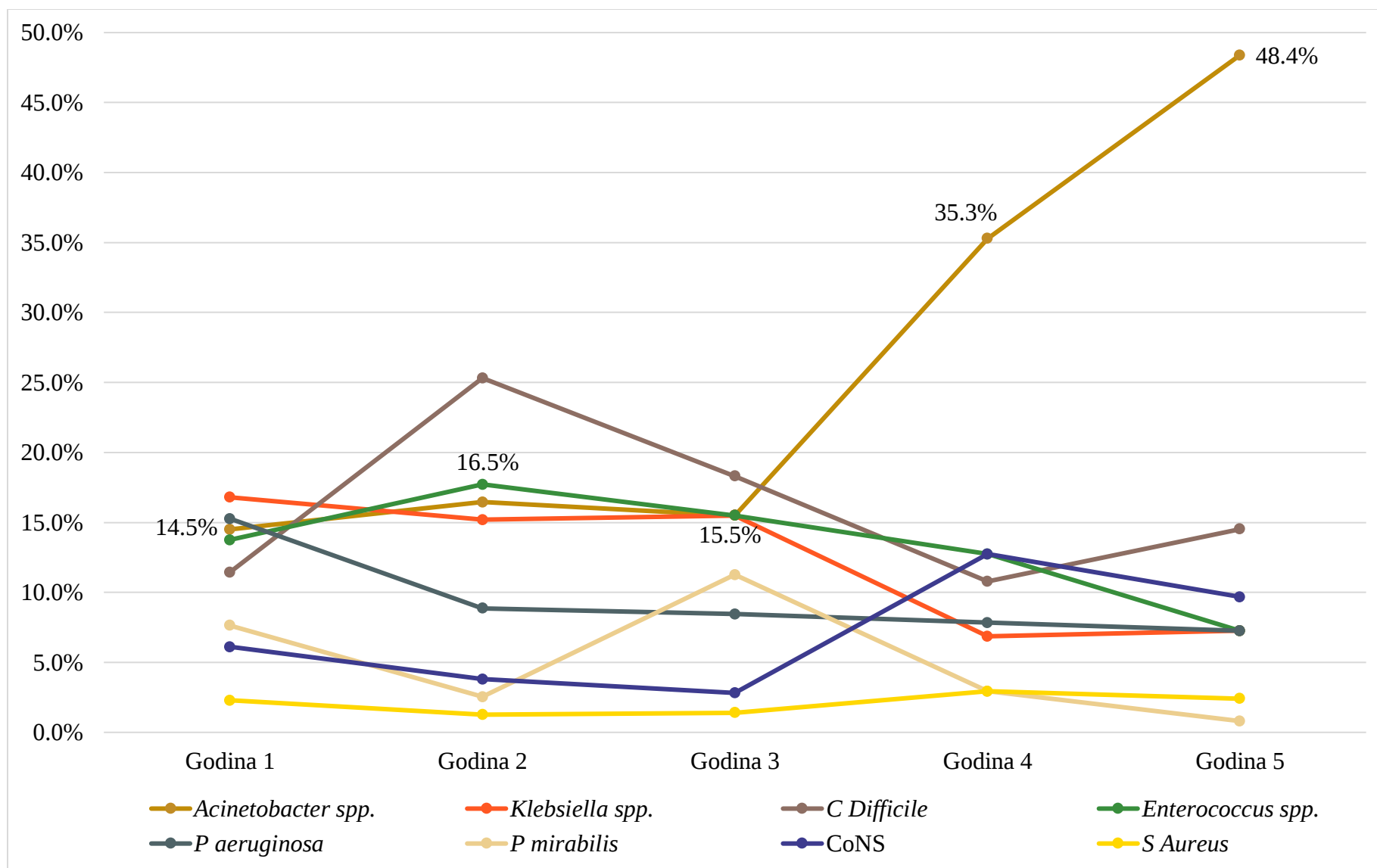


Figura 6. Učestalost glavnih uzročnika bolničkih infekcija u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS; CoNS – koagulaza negativan stafilokok.

U analizi uzročnika BI pre i tokom KOVID-19 pandemije, zastupljenost *Acinetobacter spp.* je bila značajno veća tokom KOVID-19 pandemije (14.6% vs. 44.4%, $p < 0.001$), dok je nešto veća zastupljenost uočena i za CoNS (4.9% vs. 10.6%, $p = 0.01$) (Tabela 10). Sa druge strane, tokom pandemije KOVID-19 su značajno ređe izolovani *Klebsiella spp.* (14.0% vs. 6.1%, $p = 0.01$), *Corynebacterium spp.* (3.7% vs. 0.0%, $p = 0.006$), i *Proteus mirabilis* (6.0% vs. 1.5%, $p = 0.01$). Vizuelni prikaz distribucije uzročnika se nalazi na Figuri 7.

Tabela 10. Učestalost uzročnika bolničkih infekcija pre i tokom KOVID-19 pandemije u JIL

Uzročnici	Pre KOVID-19 pandemije (n=337)		Tokom KOVID-19 pandemije (n=199)		p
	n	%	n	%	
<i>Acinetobacter spp.</i>	51	14.6	88	44.4	< 0.001
<i>Clostridium difficile</i>	57	16.1	23	11.6	0.15
<i>Enterococcus spp</i>	47	13.4	18	9.1	0.13
<i>Klebsiella spp</i>	49	14.0	12	6.1	0.005
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	10.3	14	7.1	0.21
CoNS	17	4.9	21	10.6	0.01
<i>Proteus mirabilis</i>	21	6.0	3	1.5	0.01
Druge Staphylococcus vrste	8	2.3	7	3.5	0.39
<i>Corynebacterium spp</i>	13	3.7	0	0.0	0.006
<i>Escherichia coli</i>	10	2.9	1	0.5	0.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1.7	5	2.5	0.52
<i>Stenotrophomonas</i>	7	1.7	4	2.0	0.8
<i>Providentia spp.</i>	9	2.6	1	0.5	0.08
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	6	1.7	2	1.0	0.51

CoNS – Koagulaza-negativan stafilokok.

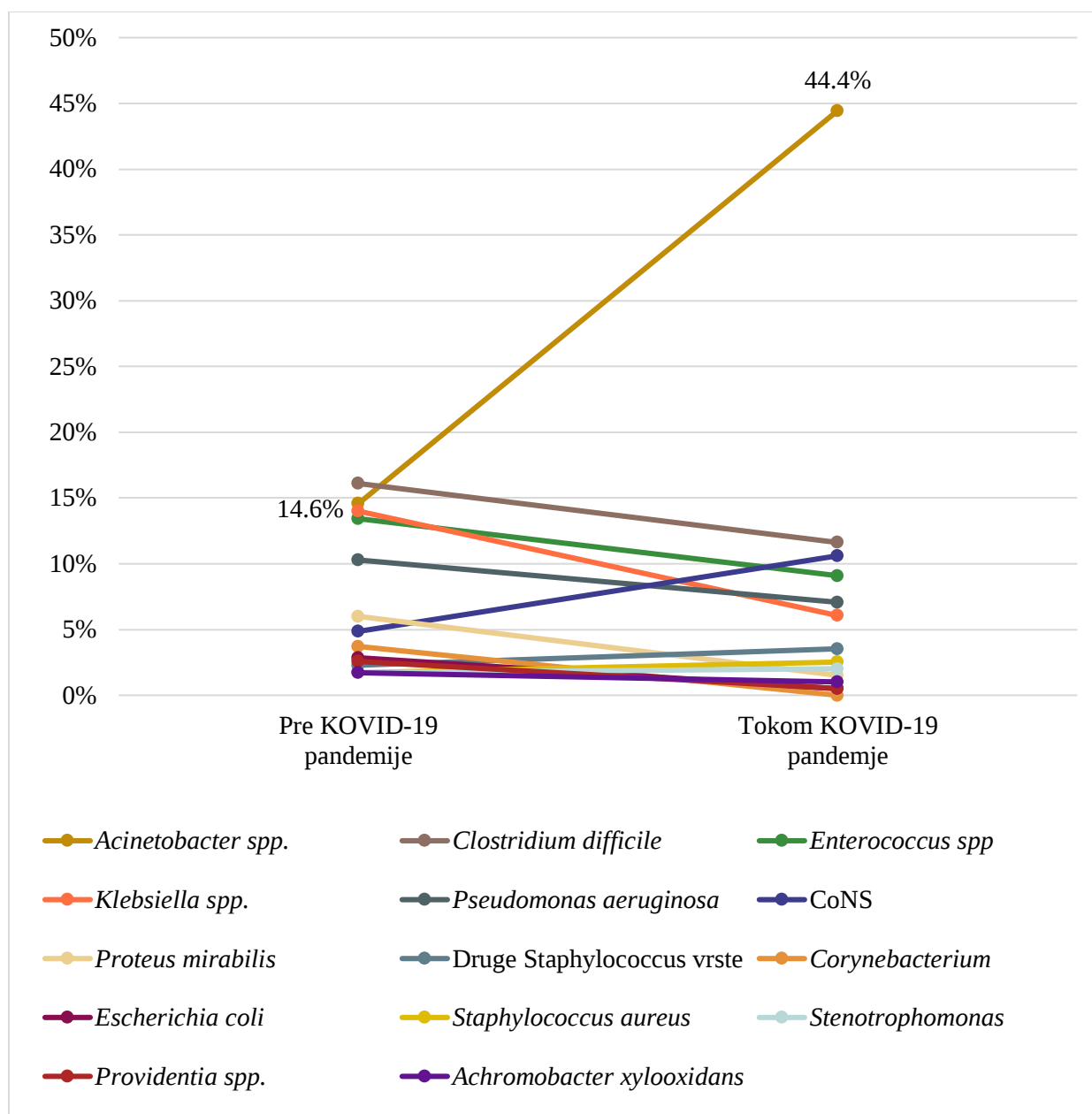


Figura 7. Distribucija uzročnika bolničkih infekcija pre i tokom KOVID-19 pandemije u JIN Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS. CoNS – koagulaza negativan stafilokok.

4.2.5. Antimikrobna rezistencija

U cilju utvrđivanja zastupljenosti rezistencije uzročnika BI na antibiotike, analizirani su testovi osetljivosti na antibiotike (Figura 8). Izuzev linezolida (2.7%) i kolistina (11.4%), uzročnici BI su rezistentni na sve testirane antibiotike preko terapijskog praga od 20%. Najviša stopa rezistencije je viđena u grupi cefalosporina (cefotaksim – 95.7%; cefaleksin – 92.6%; ceftazidim

– 94.9%; ceftriakson – 89.5%) i hinolona (ciprofloksacin – 93.8%; levofloksacin – 90.7%), dok su izuzetno visoke stope rezitencije viđene i u drugim grupama lekova: aminoglikozidi (gentamicin – 88.4%; amikacin – 78.4%), penicilini (oksacilin – 93.9%; piperacilin-tazobaktam – 80.6%; ampicilin/amoksicilin – 77.2%, i amoksicilin-klavulinska kiselina – 66.9%), kao i trimetoprim-sulfametoksazol, na koji su uzročnici BI bili rezistentni u 84.8% slučajeva.

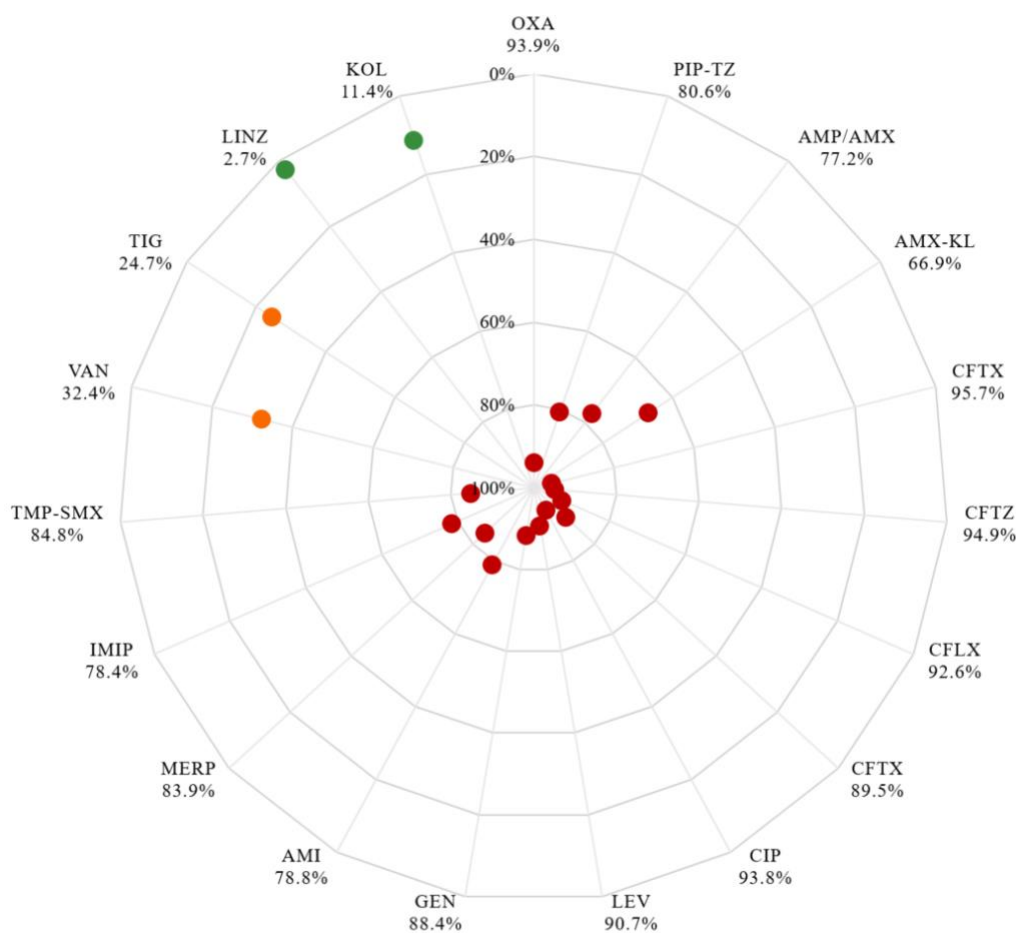


Figura 8. Ukupne stope osjetljivosti uzročnika bolničkih infekcija na antibiotike. (oksacilin – OXA; ampicilin/amoksicilin – AMP/AMX; amoksicilin-klavulinska kiselina – AMX-CL; piperacilin-tazobaktam – PIP-TZ); cefalosporini (cefaleksin - CFLX, cefotaksim - CFTM, ceftriakson - CTX, ceftazidim - CTZ), aminoglikozidi (gentamicin - GEN, amikacin - AMK), hinoloni (ciprofloksacin - CIP, levofloksacin - LEVO, moksifloksacin - MOX), karbapenemi (imipenem – IMP , meropenem- MER), glikopeptidi (vankomicin - VAN), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), linezolid (LINZ), tigeciklin (TIG), i kolistin (KOL).

Prisustvo rezistencije na karbapeneme je bilo podjednako visoko – U prve dve godine praćenja, rezistencija na karbapeneme je obuhvatila meropenem ili imipenem zajedno i iznosila je 60.3%. U trećoj, četvrtoj, i petoj godini praćenja, rezistencije patogena na karbapeneme se ispitivala posebno za meropenem i posebno za imipenem, i iznosila je 83.9% za meropenem i 78.4% za karbapenem.

Uz linezolid i kolistin, jedina dva antibiotika za koja je stopa rezistencije uzročnika BI bila nešto niža, ali i dalje iznad terapijskog praga od 20% su vankomicin (32.4%) i tigeciklin (24.7%)

4.2.6. Rezistencija po tipu BI

Pored ukupne rezistencije, ispitivana je rezistencija uzročnika glavnih tipova BI – infekcija krvi, respiratornog sistema, i urinarnog trakta (Tabela 11). Kod IK, veoma visoke stope rezistencije su viđene za sve glavne grupe antibiotika - hinolone (ciprofloksacin 95.%; levofloksacin 94.7%; i moksifloksacin 96.4%), cefalosporine (ceftriakson – 95.3% i ceftazidim – 94.4%), aminoglikozide (gentamicin 89.8% i amikacin 76.4%), karbapeneme (meropenem 87.3% i imipenem 83.0%), i peniciline (oksacilin 93.1%; ampicilin/amoksicilin 83.3%; amoksicilin-klavulinska kiselina 77.8%; i piperacilin-tazobaktam 71.0%). Niske stope rezistencije kod IK su viđene za linezolid (5.0%), kolistin (12.7%), tigeciklin (13.2%), i vankomicin (15.8%).

Kada analiziramo rezistenciju antibiotika kod pneumonija, uzročnici ovog tipa infekcije su visoko rezistentni na sve antibiotike izuzev kolistina (6.3%). Rezistencija od preko 90% je viđena za karbapeneme (meropenem 97.4% i imipenem 94.1%), hinolone (ciprofloksacin 97.1% i levofloksacin 92.7%), trimetoprim-sulfametoksazol (92.9%), ceftriakson (91.9%) i gentamicin (92.8%). Visoke stope rezistencije su uočene i kod svih penicilina (piperacilin-tazobaktam 88.6%; ampicilin/amoksicilin 88.2%; amoksicilin sa klavulinskom kiselinom 81.3%), amikacin (84.5%), i ceftazidim (78.6%). Nešto niža, ali i dalje iznad terapijskog praga od 20%, rezistencija je viđena kod tigeciklina (30%) i vankomicina (33.3%).

Tabela 11. Rezistencija uzročnika na antibiotike prema glavnim tipovima infekcija

Antibiotici	IK (n=124)	PN (n=111)	IUT (n=97)
Penicilini			
Oksacilin	93.1% (54/58)	100% (6/6)	N/A
Ampicilin/Amoksicilin	83.3% (30/36)	88.2% (15/17)	70.8% (46/65)
Amoksicilin-klavulinska kiselina	77.8% (14/18)	81.3% (13/16)	60.3% (38/63)
Piperacilin-Tazobaktam	71.0% (22/31)	88.6% (31/35)	68.9% (31/45)
Ukupno	83.9% (120/143)	87.8% (65/74)	66.5% (115/173)
Cefalosporini			
Cefaleksin	N/A	N/A	95% (19/20)
Cefotaksim	N/A	N/A	100% (14/14)
Ceftriakson	95.3% (41/43)	91.9% (34/37)	89.4% (59/66)
Ceftazidim	94.4% (17/18)	78.6% (11/14)	100% (17/17)
Ukupno	95.0% (58/61)	88.2% (45/51)	93.2% (109/117)
Aminoglikozidi			
Gentamicin	89.8% (106/118)	92.8% (90/97)	85.5% (71/83)
Amikacin	76.4% (68/89)	84.5% (87/103)	76.2% (48/63)
Ukupno	84.1% (174/207)	88.5% (177/200)	81.5% (119/146)
Hinoloni			
Ciprofloksacin	95.5% (105/110)	97.1% (100/103)	90.0% (81/90)
Levofloksacin	94.7% (107/113)	92.7% (102/110)	81.9% (68/83)
Moksifloksacin	96.4% (27/28)	N/A	N/A
Ukupno*	94.8% (221/233)	94.8% (202/213)	86.1% (149/173)
Karbapenemi			
Imipenem	83.0% (44/53)	94.1% (64/68)	52.0% (13/25)
Meropenem	87.3% (48/55)	97.4% (75/77)	56.3% (9/16)
Ukupno*	82.4% (117/142)	91.4% (170/186)	53.1% (43/81)
TMP-SMX	100% (9/9)	92.9% (79/85)	87.0% (40/46)
Tigeciklin	13.2% (5/38)	30.0% (3/10)	25.0% (5/20)
Linezolid	5.0% (2/40)	N/A	0% (0/22)
Kolistin	12.7% (9/71)	6.3% (7/111)	15.4% (4/26)
Vankomicin	15.8% (12/76)	33.3% (2/6)	62.2% (23/37)

IK – infekcije krvi; PN – pneumonije; IUT – infekcije urinarnog trakta; TMP-SMX – trimetoprim-sulfametoksazol;

*U pre dve godine praćenja, karbapenemi su testirani kao rezistencija na meropenem ili imipenem.

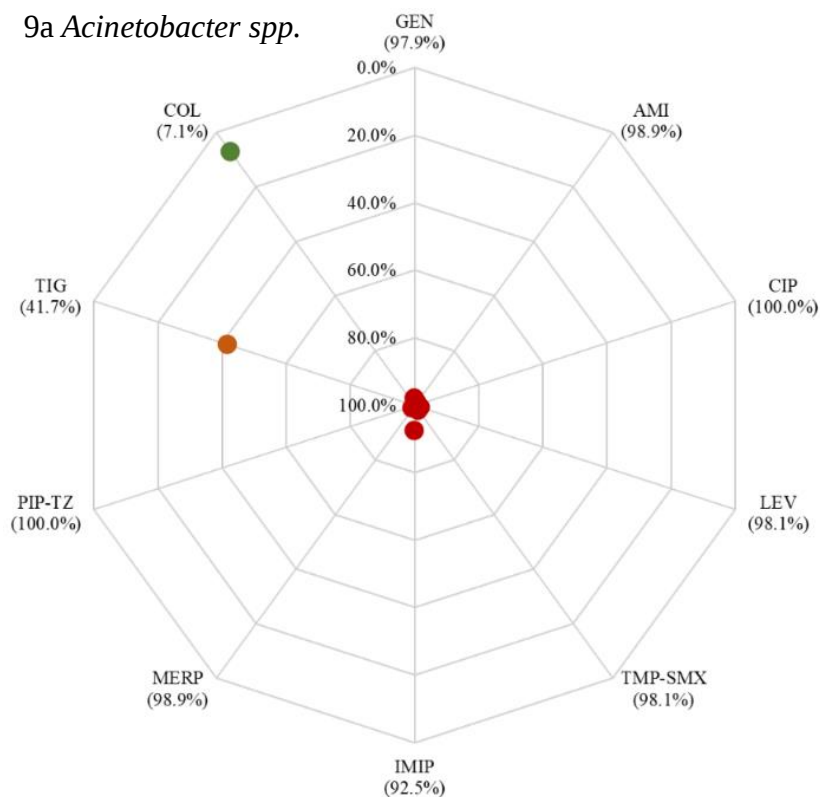
Što se tiče IUT, najviše stope rezistencije su viđene za cefalosporine (ceftazidim 100%; cefotaksim 100%; cefaleksin 95%; i ceftriakson 89.4%), i hinolone (ciprofloksacin 90.0% i levofloksacin 81.9%), dok su podjednako visoke stope viđene i za trimetoprim-sulfametoksazol (87%) i gentamicin (85.5%). Rezistencija uzročnika urinarnih infekcija je bila nešto manja, ali i dalje visoka na amikacin (76.2%), sve peniciline (ampicilin/amoksisilin 70.8%; piperacilin-tazobaktam 68.9%; i amoksisilin-klavulinska kiselina 60.3%), vankomicin (62.2%), i karbapeneme (meropenem 56.3% i imipenem 52.0%). Antibiotici na koje su uzročnici imali nižu stopu rezistencije su tigeciklin (25%) i kolistin (15.4%), dok rezistencija na linezolid nije nađena ni u jednom slučaju (0%).

4.2.7. Rezistencija po uzročnicima

Rezistencija *Acinetobacter spp.* na skoro sve antibiotike je bila alarmantno visoka i preko 90% (Figura 9a). Najviša stopa je uočena za hinolone (ciprofloksacin – 100%; Levofloksacin – 98.1%), aminoglikozide (amikacin 98.9% i gentamicin 97.9%), i karbapeneme (100% u prve dve godine, a zatim 98.9% za meropenem i 92.5% za imipenem u ostalim godinama praćenja), kao i na trimetoprim-sulfametoksazol, na koji je *Acinetobacter spp.* bio rezistentan u 98.1% slučajeva. Rezistencija ovog uzročnika na tigeciklin je manja (41.7%) ali i dalje iznad terapijskog praga od 20%, dok je jedini izuzetak kolistin, na koji je *Acinetobacter spp.* bio rezistentan u 7.1% slučajeva.

Klebsiella spp. je imala nešto niže stope rezistencije na pojedine antibiotike, ali za razliku od *Acinetobacter-a*, nije imala nijedan antibiotik na koji je bila rezistentna ispod 20% (Figura 9b). Najviša stopa je viđena u grupi penicilina (ampicilin/sulbaktam – 100%; ampicilin/amoksisilin – 100%; piperacilin/tazobaktam – 95.7%), sa nešto manjom rezistencijom na amoksisilin-klavulinsku kiselinu (75.0%). Rezistencija na ceftriakson je bila 94.7%, na trimetoprim-sulfametoksazol 87.2%, dok je rezistencija na hinolone (ciprofloksacin – 86.8%; levofloksacin – 72.3%), aminoglikozide (gentamicin - 70.3%; amikacin – 59.5%), i karbapeneme (42% u prve dve godine, potom 76.2% za meropenem i 57.1% za imipenem) i dalje visoka. Dva antibiotika koja su bila blizu, ali i dalje iznad terapijskog praga su tigeciklin (35.3%) i kolistin (29.0%).

9a *Acinetobacter spp.*



9b *Klebsiella spp.*

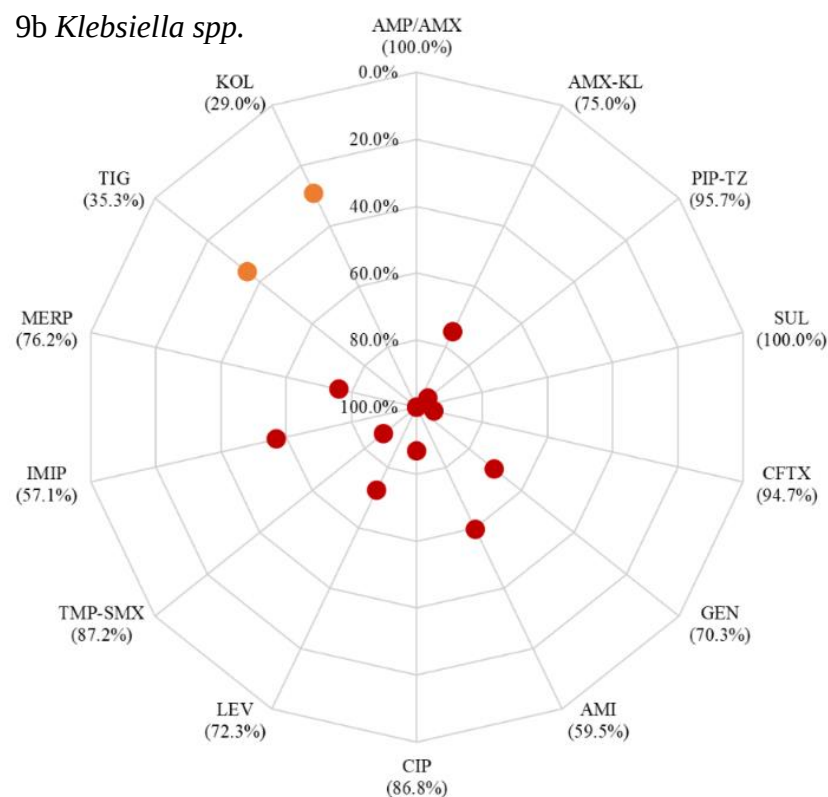
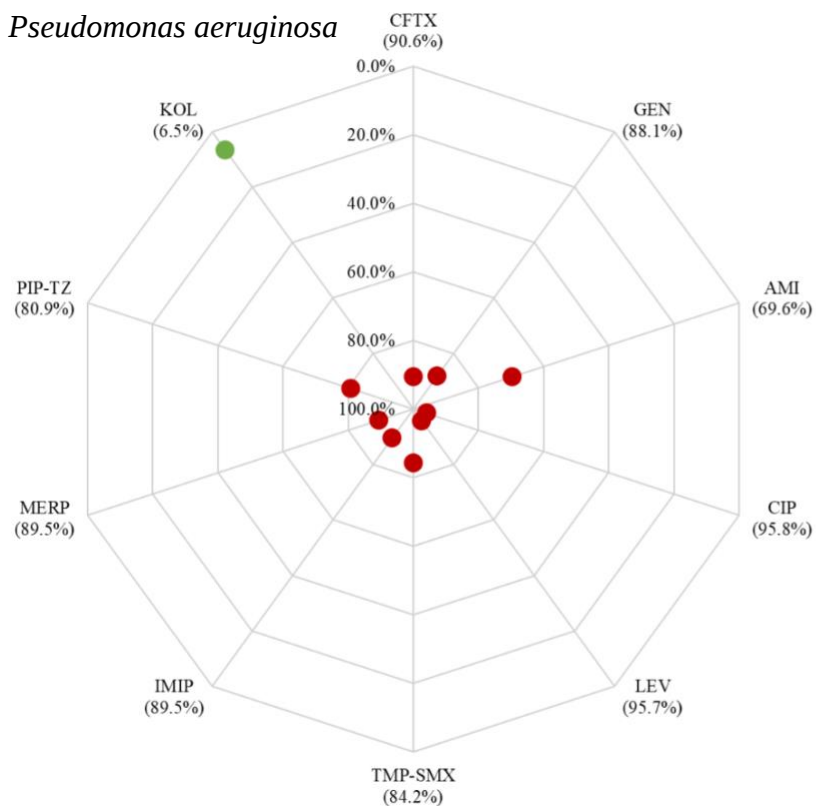


Figura 9a-b. rezistencije glavnih uzročnika na antibiotike : 9a *Acinetobacter spp*; 9b *Klebsiella spp.*; (ampicilin/amoksisilin – AMP/AMX; amoksisilin-klavulinska kiselina – AMX-CL; piperacilin-tazobaktam – PIP-TZ); cefalosporini (ceftriakson - CFTX), aminoglikozidi (gentamicin - GEN, amikacin - AMK), hinoloni (ciprofloksacin - CIP, levofloksacin - LEVO, moksifloksacin - MOX), karbapenemi (imipenem – IMP, meropenem- MER), glikopeptidi (vankomicin - VAN), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), linezolid (LINZ), tigeciklin (TIG), i kolistin (KOL).

9c *Pseudomonas aeruginosa*



9d *Enterococcus spp.*

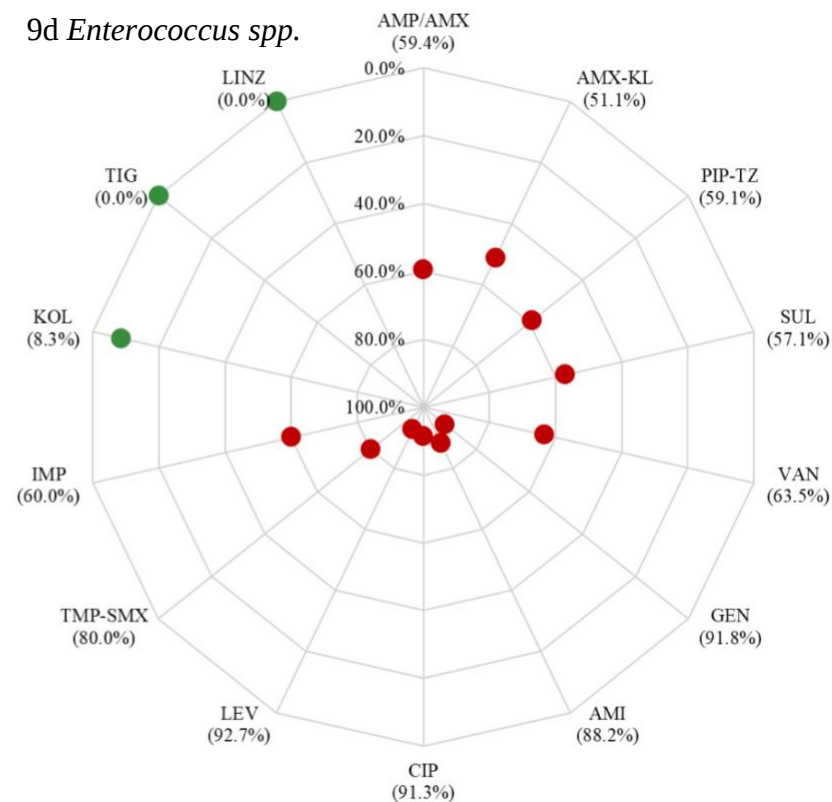


Figura 9c-d. rezistencije glavnih uzročnika na antibiotike : (ampicilin/amoksicilin – AMP/AMX; amoksicilin-klavulinska kiselina – AMX-CL; piperacilin-tazobaktam – PIP-TZ); cefalosporini (CFTX – ceftriakson); aminoglikozidi (gentamicin - GEN, amikacin - AMK), hinoloni (ciprofloksacin - CIP, levofloksacin - LEVO, moksifloksacin - MOX), karbapenemi (imipenem – IMP , meropenem- MER), glikopeptidi (vankomicin - VAN), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), linezolid (LINZ), tigeciklin (TIG), i kolistin (KOL).

Slični podaci su dobijeni pri analizi rezistencije *Pseudomonas aeruginosa* na testirane antibiotike (Figura 9c). Visok procenat rezistencije je viđen za hinolone (95.8% za ciprofloksacin i 95.7% za levofloksacin), ceftriakson (90.6%), karbapeneme (ukupno 81% u prve dve godine, potom 89.5% i za imipenem i za meropenem), aminoglikozide (gentamicin – 88.1%; amikacin – 69.6%), trimetoprim-sulfametoksazol (84.2%), i piperacilin-tazobaktam (80.9%). Kao i u slučaju *Acinetobacter*-a, kolistin (6.5%) je jedini antibiotik na koji je *Pseudomonas aeruginosa* imao rezistenciju ispod terapijskog opsega od 20%.

U poređenju sa prethodna tri uzročnika, *Enterococcus spp.* je imao nešto bolji profil rezistencije, sa dva antibiotika na koji je imao rezistenciju od 0% - tigeciklin i linezolid, dok je rezistencija na kolistin viđena u 8.3% slučajeva (Figura 9d). Međutim, rezistencija na hinolone (92.7% za levofloksacin i 91.3% za ciprofloksacin), aminoglikozide (gentamicin – 91.8%; amikacin – 88.2%), i trimetoprim-sulfametoksazol (80.0%) je vrlo visoka, dok je nešto manja, ali i dalje visoka rezistencija viđena za vankomicin (63.5%), imipenem (60.0%), ampicilin/amoksicilin (59.4%), piperacilin-tazobaktam (59.1%), sulbaktam (57.1%), i amoksicilin-klavulinsu kiselinu (51.1%).

4.2.8. Trend antimikrobne rezistencije

Uz zastupljenost rezistencije glavnih uzročnika i tipova infekcije, urađena je i analiza trenda rezistencije uzročnika na antibiotike po godinama praćenja. U grupi penicilina (Tabela 12), nije uočen nijedan statistički značajan trend kada je u pitanju ukupna rezistencija na bilo koji lek. Vankomicin, u odnosu na lekove iz grupe penicilina, je tokom celog perioda praćenja bio na konstantnoj stopi rezistencije i dosta nižoj u odnosu na ostale lekove (Figura 10). Što se tiče cefalosporina, rezistencija je tokom celokupnog perioda praćenja bila izuzetno visoka (Figura 11), i analiza trenda nije pokazala značajne promene (Tabela 13), dok je u slučaju aminoglikozida, hinolona, i trimetoprim-sulfametoksazola bilo varijacija u učestalosti rezistencije (Figura 12), te postoji pozitivan, ali ne i statistički značajan trend porasta za gentamicin, levofloksacin, i TMP-SMX (Tabela 14). Što se tiče karbapenema i preostalih testiranih antibiotika (Figura 13), takođe postoji pozitivan, ali ne i statistički značajan trend rasta rezistencije uzročnika na karbapeneme (Tabela 15).

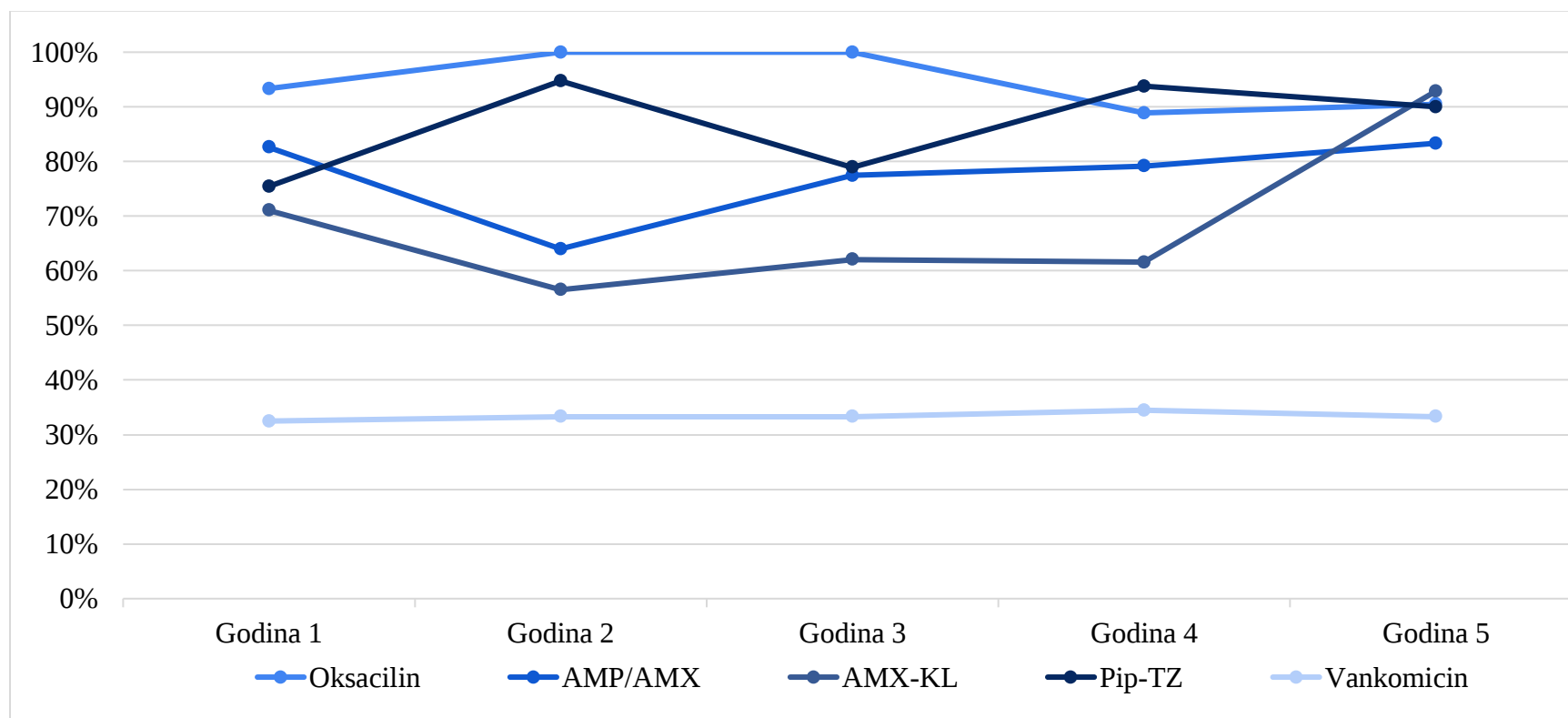


Figura 10. Učestalosti antibiotske rezistencije lekova u u JIL Klinike za infektivne I tropske bolesti UKCS

Tabela 12. Analiza trenda antimikrobne rezistencije na antibiotike u godinama praćenja

Antibiotik	R ²	<i>p</i>
Oksacilin	0.255	0.385
AMP/AMX	0.113	0.581
AMX-KL	0.283	0.356
Vankomicin	0.383	0.266
PIP-TZ	0.255	0.385

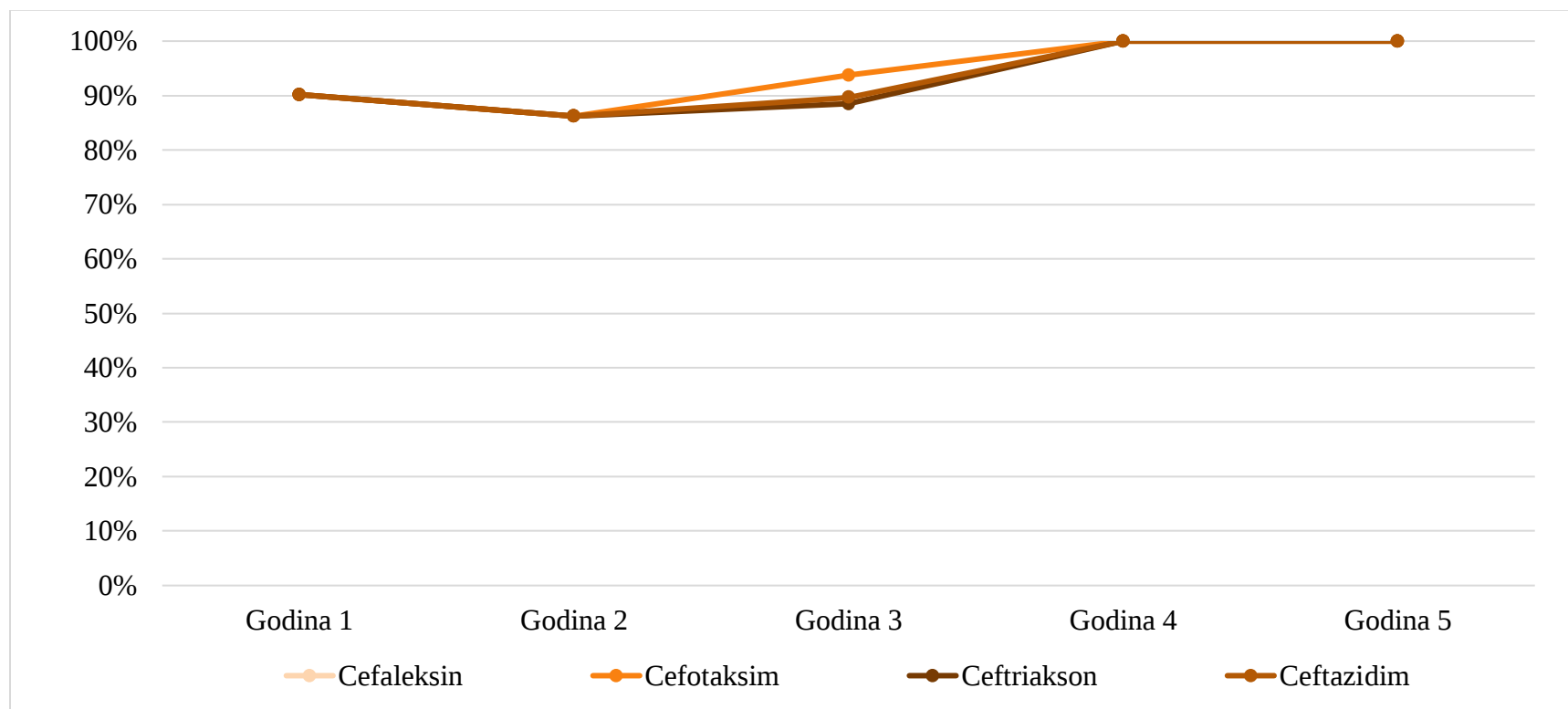


Figura 11. Učestalosti antibiotske rezistencije lekova u u JIL Klinike za infektivne I tropske bolesti UKCS

Tabela 13. Analiza trenda antimikrobne rezistencije na antibiotike u godinama praćenja

Antibiotik	R ²	<i>p</i>
Cefaleksin	0.666	0.092
Cefotaksim	0.666	0.092
Ceftazidim	0.691	0.081
Ceftriakson	0.653	0.098

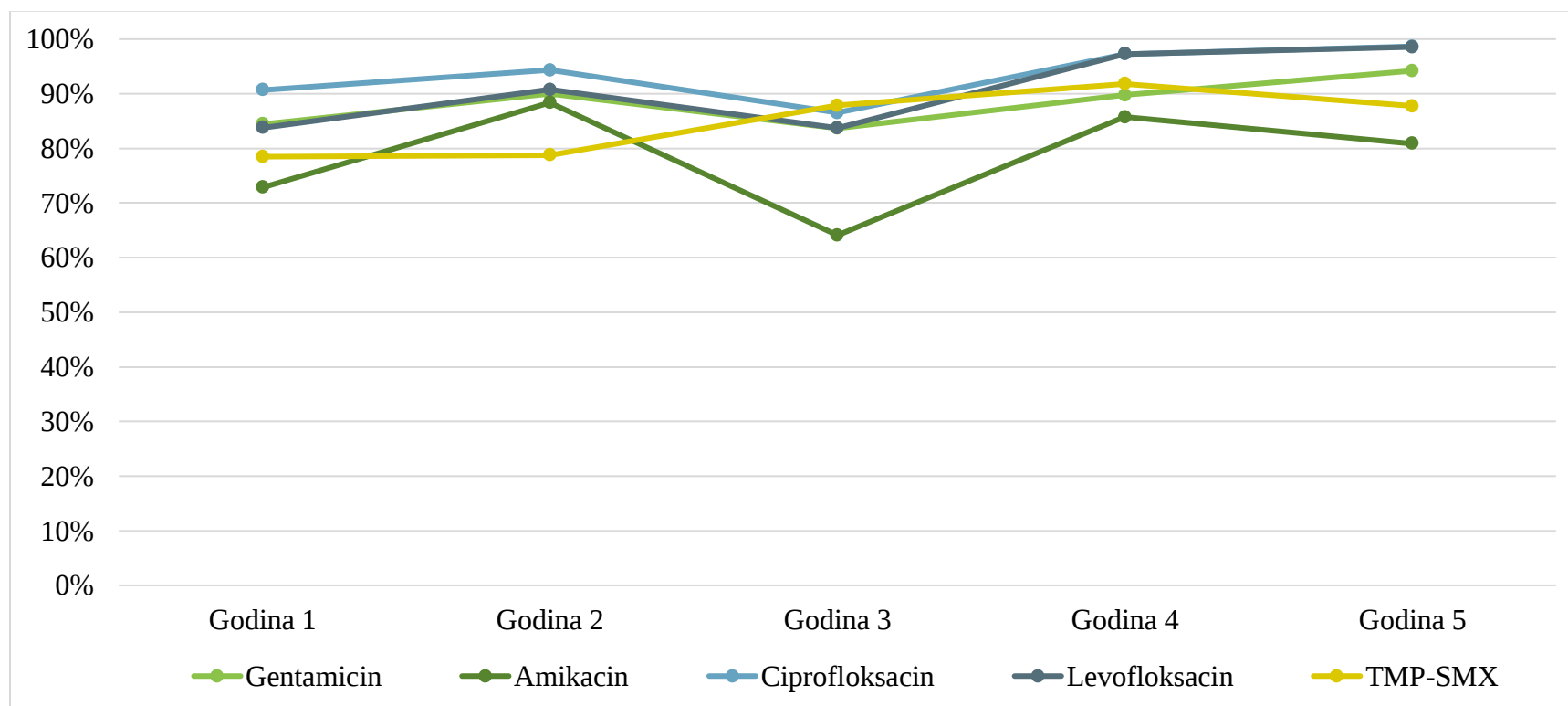


Figura 12. Učestalosti antibiotske rezistencije lekova u u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS

Tabela 14. Analiza trenda antimikrobne rezistencije na antibiotike u godinama praćenja

Antibiotik	R ²	<i>p</i>
Gentamicin	0.490	0.188
Amikacin	0.045	0.732
Ciprofloksacin	0.365	0.281
Levofloksacin	0.647	0.101
TMP-SMX	0.691	0.081

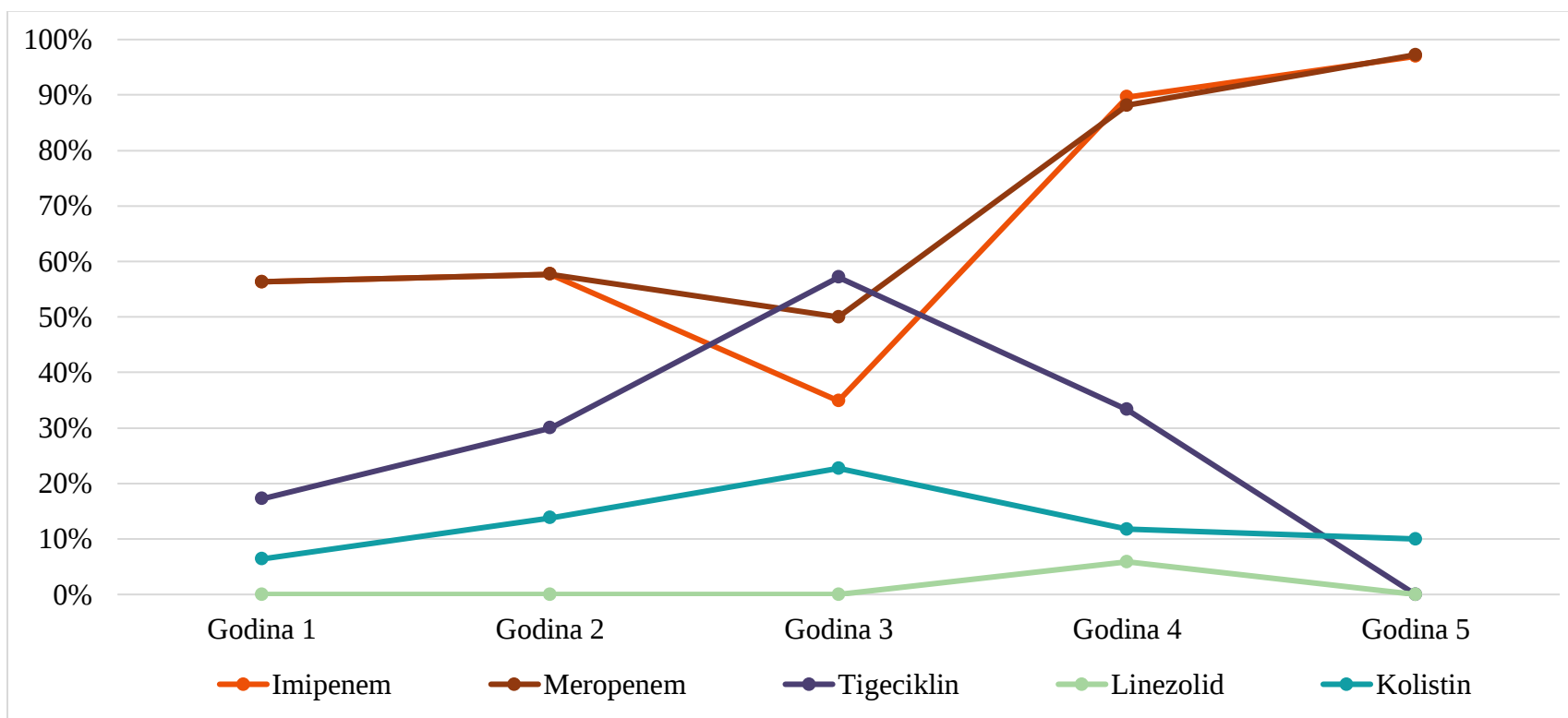


Figura 13. Učestalosti antibiotske rezistencije lekova u u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS

Tabela 15. Analiza trenda antimikrobne rezistencije na antibiotike u godinama praćenja

Antibiotik	R ²	p
Imipenem	0.486	0.191
Meropenem	0.697	0.078
Tigeciklin	0.054	0.706
Linezolid	0.125	0.559
Kolistin	0.018	0.829

4.2.9. Antimikrobna rezistencija uzročnika pre i tokom KOVID-19 pandemije

Tokom KOVID-19 pandemije (Tabela 16), uočena je znatno veća stopa rezistencije za aminoglikozide (gentamicin 85.0% vs. 94.3%, $p = 0.01$; i amikacin 74.7% vs. 85.0%, $p = 0.04$) i hinolona (ciprofloksacin 91.2% vs. 98.4%, $p = 0.01$; i levofloksacin 86.7% vs. 98.3%, $p < 0.001$), i za TMP-SMX (81.6% vs. 90.9%, $p = 0.04$). Ipak, najveća razlika u rezistenciji je viđena za karbapeneme (imipenem 50.0% vs. 95.3%, $p < 0.001$; i meropenem 60.4% vs. 94.8%, $p < 0.001$).

Tabela 16. Antibiotička rezistencija uzročnika BI pre i tokom KOVID-19 pandemije

Uzročnici	Pre KOVID-19 Pandemije (n=337)		Tokom KOVID-19 Pandemije (n=199)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Oksacilin	31	88.6%	31	93.9%	0.43
Ampicilin./Amoksisicilin	86	76.1%	26	81.3%	0.54
Amoksisicilin-klavulinska kiselina	62	64.6%	17	77.3%	0.25
Piperacilin.-tazobaktam	82	78.1%	16	94.1%	0.12
Vankomicin	28	31.5%	16	34.0%	0.76
Cefaleksin	23	92.0%	2	100.0%	1
Cefotaksim	20	95.2%	2	100.0%	1
Ceftazidim	34	91.9%	4	100.0%	1
Ceftriakson	36	97.4%	1	100.0%	1
Gentamicin	182	85.0%	115	94.3%	0.01
Amikacin	127	74.7%	96	85.0%	0.04
Ciprofloksacin	197	91.2%	122	98.4%	0.01
Levofloksacin	195	86.7%	118	98.3%	< 0.001
Trimetoprim-sulfametoksazol	133	81.6%	90	90.9%	0.04
Imipenem	30	50.0%	101	95.3%	<0.001
Meropenem	32	60.4%	109	94.8%	<0.001
Tigeciklin	17	36.2%	2	18.2%	0.39
Linezolid	2	3.7%	0	0.0%	0.42
Kolistin	14	12.5%	12	10.3%	0.59

4.3. Faktori rizika za bolničke infekcije

Kliničke karakteristike pacijenata i njihova povezanost sa pojavom bolničke infekcije prikazane su na Tabeli 17. Iz grupe demografskih faktora i komorbiditeta, pacijenti sa BI su bili stariji (63.6 ± 16.7 vs. 66.3 ± 14.1 , $p = 0.02$), dok nijedna hronična bolest nije bila učestalija u slučaju pojave BI. Što se tiče primarnih dijagnoza, virusne CNS infekcije (9.1% vs. 15.1%, $p = 0.006$) su povezane sa BI, dok je medijana ostanka u bolnici bila duplo veća kod pacijenata sa BI (15 vs. 30 dana, $p < 0.001$)

Tabela 17. Asocijacija kliničkih faktora i komorbiditeta sa bolničkim infekcijama

	Bez BI (n=702)		sa BI (n=278)		
Kliničke karakteristike	n	%	n	%	p
Pol	426	60.7	160	57.6	0.37
Godine (<i>X</i> ± SD)	63.6 ± 16.7		66.3 ± 14.1		0.02
Komorbiditeti					
Imunosupresija	79	11.3	23	8.3	0.17
Kardiovaskularne bolesti	425	60.5	186	66.9	0.06
Dijabetes	171	24.4	83	29.9	0.08
Plućne bolesti	61	8.7	29	10.4	0.39
Bolesti urinarnog trakta	67	9.5	23	8.3	0.53
Primarna dijagnoza					
KOVID-19	261	37.2	103	37.1	0.96
Druge respiratorne infekcije	79	11.3	22	7.9	0.12
CNS infekcija	226	32.2	97	34.9	0.42
Sepsa	99	14.1	33	11.9	0.36
Ostanak u bolnici (dani)	15 (3-80)		30 (3-211)		< 0.001

BI – bolnička infekcija; CNS – centralni sistem.

Svi invazivni uređaji su povezani sa BI (Tabela 18). Urinarni kateter (70.5% vs. 93.2%, $p < 0.001$), CVK (6.8% vs. 30.6%, $p < 0.001$), intubacija (42.7% vs. 71.6%, $p < 0.001$), mehanička ventilacija (35.3% vs. 66.5%, $p < 0.001$), i nazogastrična sonda (20.2% vs. 42.6%, $p < 0.001$)

Tabela 18. Upotreba invazivnih uređaja kod pacijenata sa i bez BI

Invazivni uređaji	Bez BI (n=702)		sa BI (n=278)		p
	n	%	n	%	
Urinarni kateter	495	70.5	259	93.2	<0.001
Centralni venski kateter	48	6.8	85	30.6	<0.001
Intubacija	300	42.7	199	71.6	<0.001
Mehanička Ventilacija > 48h	248	35.3	185	66.5	<0.001
Nazogastrična sonda	142	20.2	118	42.6	<0.001

Upotreba antibiotika pre i tokom prijema je bila češća koja pacijenata koji su kasnije dobili BI (79.1% vs. 89.2%, $p < 0.001$), prikazano na Tabeli 19. Jedina grupa antibiotika koja je značajno češće korišćena su penicilini (10.2% vs. 20.6%, $p < 0.001$). Sa druge strane, makrolidi su ređe korišćeni kod pacijenata koji su kasnije dobili bolničku infekciju (13.1% vs. 7.7%, $p = 0.03$).

Tabela 19. Upotreba antibiotika, mortaliteta, i ostanka u bolnici kod pacijenata sa i bez BI

Kliničke karakteristike	Bez BI (n=702)		Sa BI (n=278)		p
	n	%	n	%	
Upotreba antibiotika pre/tokom prijema	555	79.1	248	89.2	<0.001
Metilicilini	49	10.2	51	20.6	<0.001
Cefalosporini	313	65.1	150	60.5	0.22
Aminoglikozidi	20	4.2	12	4.8	0.67
Hinoloni	97	20.2	36	14.5	0.06
Karbapenemi	119	24.7	56	22.6	0.52
Makrolidi	63	13.1	19	7.7	0.03
Metronidazol	63	13.1	23	9.3	0.13
Glikopeptidi	185	38.5	109	44.0	0.15
Drugi antibiotici	52	10.8	20	8.1	0.24

U analizi faktora rizika koji mogu doprineti nastanku BI kod pacijenata lečenih na intenzivnoj nezi (Tabela 20), korišćenje invazivnih uređaja se pokazalo kao značajan faktor za dobijanje BI i to: urinarni kateter (OR 5.7, 95% CI 3.48-9.34, $p < 0.001$), CVK (OR 6.0, 95% CI 4.07-8.85, $p < 0.001$), intubacija (OR 3.37, 95% CI 2.50-4.56, $p < 0.001$), veštačka ventilacija (OR 3.6, 95% CI 2.72-4.88, $p < 0.001$), i nazogastrična sonda (OR 2.93, 95% CI 2.17-3.95, $p < 0.001$). Uz upotrebu svih invazivnih uređaja, prethodno korišćenje penicilina se pokazalo kao faktor povezanim sa BI (OR 2.28, 95% CI 1.49-3.50, $p < 0.001$), dok se upotreba makrolida pokazala kao faktor koji doprinosi smanjenoj šansi za BI (OR 0.68, 95% CI 0.32-0.49, $p = 0.03$).

U multivarijantnoj regresionoj analizi, identifikovani su sledeći prediktori za dobijanje BI u intenzivnoj nezi: urinarni kateter (OR 3.2, 95% CI 1.84-5.68, $p < 0.001$), CVK (OR 4.21, 95% CI 2.66-6.68, $p < 0.001$), veštačka ventilacija (OR 2.38, 95% CI 1.33-4.23, $p = 0.003$), i upotreba penicilina (OR 1.98, 95% CI 1.27-3.09, $p = 0.003$). U analizi su utvrđena su i dva faktora koji su značajno smanjivali šansu za pojavu BI – dijagnoza drugih respiratornih infekcija (OR 0.46, 95% CI 0.23-0.92, $p = 0.03$) i upotreba antibiotika iz grupe makrolida (OR 0.51, 95% CI 0.29-0.92, $p = 0.02$). Nijedna hronična bolest nije identifikovana kao faktor rizika za dobijanje BI, kao ni druge primarne dijagnoze.

Tabela 20. Faktori rizika za BI u JIL Infektivne klinike u petogodišnjem periodu praćenja

	Univarijantna			Multivarijantna		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>p</i>
Pol (muški)	0.88	0.66-1.16	0.37			
Godine	1.01	1.00-1.02	0.02			
Komorbiditeti						
Imunosupresija	0.71	0.44-1.16	0.17			
Kardiovaskularne bolesti	1.32	0.98-1.77	0.06			
Dijabetes	1.32	0.97-1.80	0.08			
Plućne bolesti	1.22	0.77-1.95	0.40			
Bolesti urinarnog trakta	0.85	0.52-1.40	0.53			
Invazivni uređaji						
Urinarni kateter	5.70	3.48-9.34	<0.001	3.27	1.94-5.52	<0.001
Centralni venski kateter	6.00	4.07-8.85	<0.001	4.21	2.87-6.77	<0.001
Intubacija	3.38	2.50-4.56	<0.001			
Mehanička Ventilacija > 48h	3.64	2.72-4.88	<0.001	2.21	1.59-3.06	<0.001
Nazogastrična sonda	2.93	2.17-3.95	<0.001		-	
Primarna dijagnoza						
KOVID-19	0.99	0.74-1.32	0.96			
Druge respiratorne infekcije	0.68	0.41-1.11	0.12			
CNS infekcija	1.13	0.84-1.51	0.42			
Virusna CNS infekcija	1.77	1.17-2.69	0.007	2.03	1.29-3.18	0.002
Bakterijska CNS infekcija	0.72	0.46-1.12	0.14			
Sepsa	0.82	0.54-1.25	0.36			
Upotreba Ab pre i tokom prijema	2.19	1.44-3.33	<0.001	2.12	1.34-3.33	0.001
Meticilini	2.28	1.49-3.50	<0.001			
Cefalosporini	0.82	0.60-1.13	0.22			
Aminoglikozidi	1.17	0.56-2.44	0.67			
Hinoloni	0.67	0.44-1.02	0.06			
Karbapenemi	0.89	0.62-1.28	0.52			
Makrolidi	0.55	0.32-0.49	0.03			
Metronidazol	0.68	0.41-1.12	0.13			
Glikopeptidi	1.26	0.92-1.71	0.15			
Drugi antibiotici	0.72	0.42-1.24	0.24			

CNS – centralni nervni sistem;

4.4. Mortalitet

4.4.1. Stope

Ukupan mortalitet tokom perioda istraživanja u JIL je bio 46.7% (n=458 pacijenata), a godišnje stope mortaliteta na JIL su prikazane na Figuri 13. U prvoj godini praćenja, stopa mortaliteta je bila 40.3%, u drugoj 39.3%, da bi postepeno rasla u trećoj godini 41.3%, 47.2% u četvrtoj godini, sa najvećom stopom u petoj i poslednjoj godini praćenja – 57.1%.

Uporedo sa stopama mortaliteta su prikazani procenti pacijenata od ukupnog broja umrlih koji su imali BI. Od 40.3% pacijenata čije je lečenje završeno smrtnim ishodom u prvoj godini, 19.8% je imalo BI, dok je u poslednjog godini praćenja čak 44.1% pacijenata imalo BI od 57.1% pacijenata koji su preminuli.

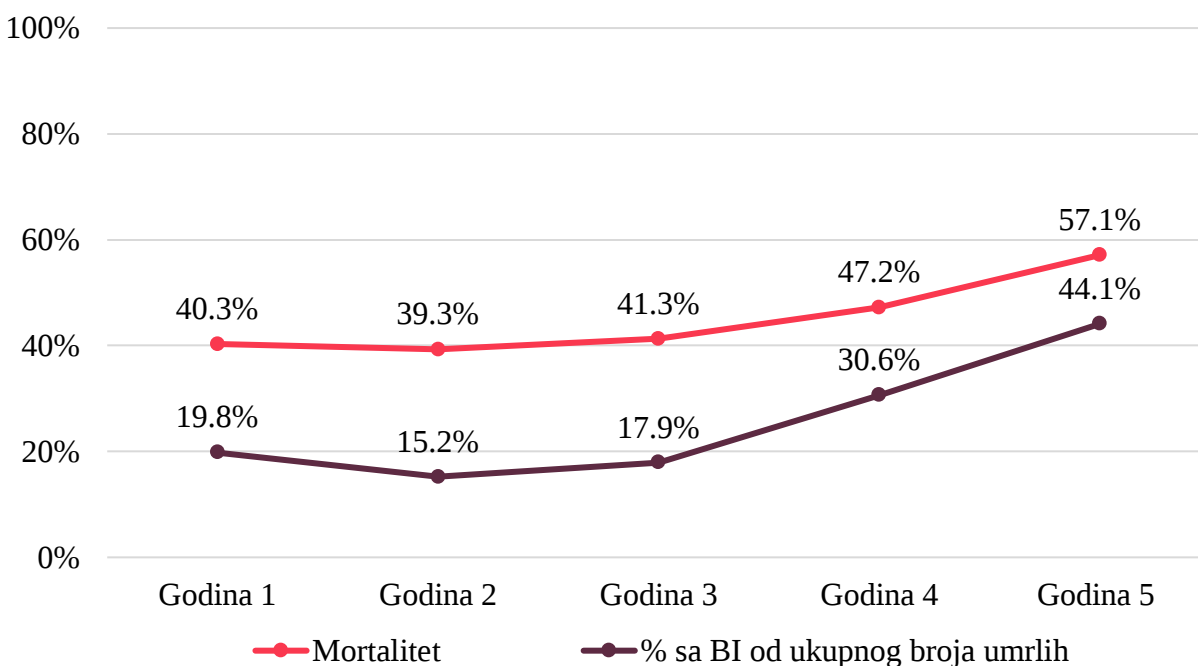


Figura 14. Godišnje stope mortaliteta u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS Septembar 2016-2021

Pored godišnjih stopa mortaliteta, mesečne stope su prikazane značajne varijacije (Figura 15). Najviša stopa mortaliteta je uočena u istom mesecu kao i stopa BI (septembar 2020. godine), kao i najniža stopa od 0.0% u junu 2021. godine.

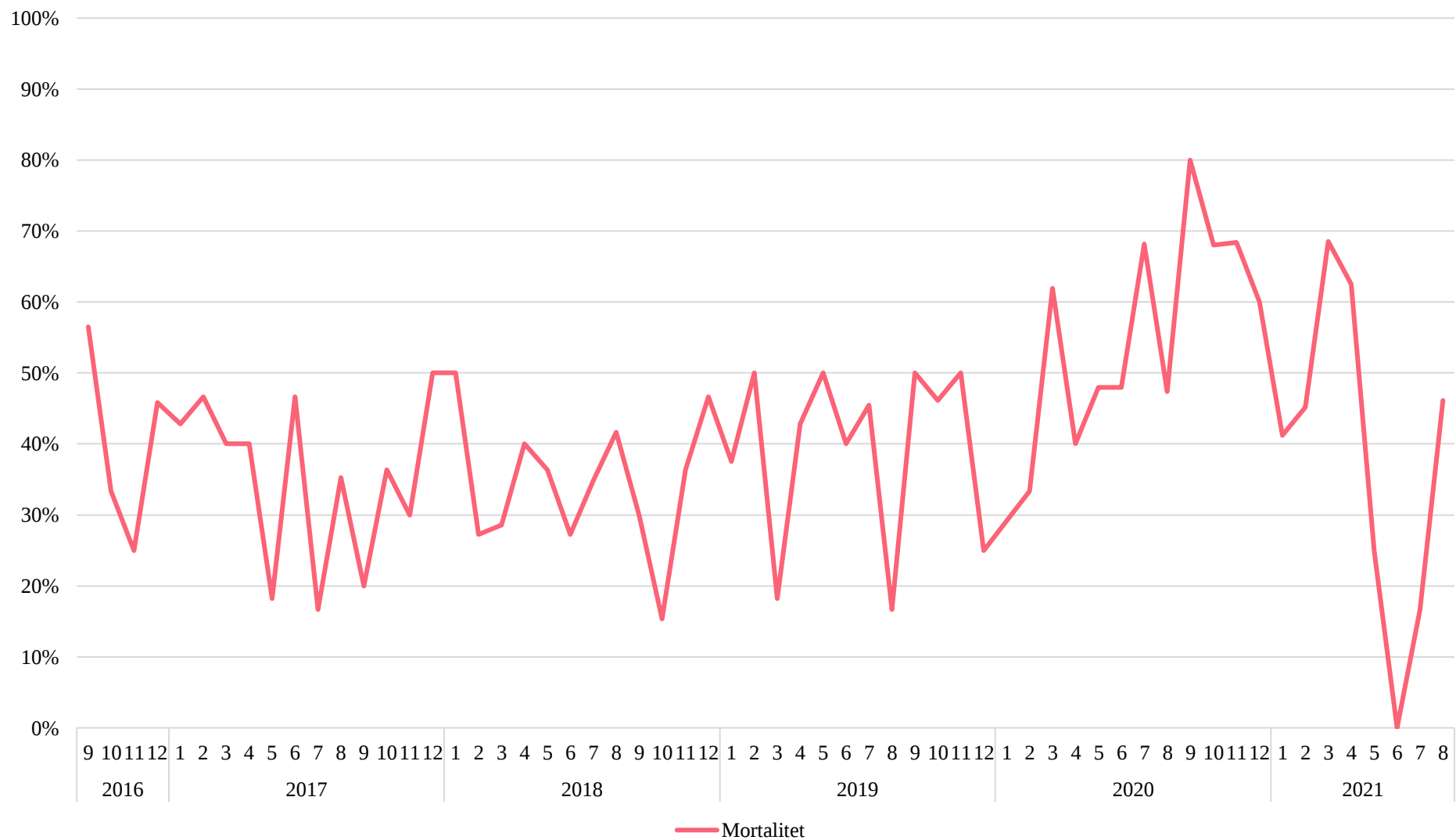


Figura 15. Mesečne stope mortaliteta u u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS Septembar 2016 – Septembar 2021

4.4.2. Faktori rizika za mortalitet

Pacijenti čije je lečenje završeno smrtnim ishodom su bili stariji (61.3 vs. 67.8, $p < 0.001$), češće su obolevali od dijabetes mellitusa (57.5% vs. 67.9%, $p = 0.001$) i bolesti pluća (6.9% vs. 11.8%, $p = 0.008$) (Tabela 21). Takođe, smrtni ishod je bio češći kod pacijenata primljenih sa virusnom CNS infekcijom (9.1% vs. 15.1%, $p = 0.006$). Bolničke infekcije su bile češće kod pacijenata čija se hospitalizacija završila smrtnim ishodom (22.4% vs. 35.1%, $p < 0.001$).

Tabela 21. Kliničke karakteristike pacijenata prema ishodu hospitalizacije

	Preživeo/la (n=522)		Umro/la (n=458)		
Demografske karakteristike	n	%	n	%	<i>p</i>
Pol (muški)	314	60.2%	272	59.4	0.81
Godine (<i>X</i> ± SD)	61.3 ± 16.5		67.9 ± 14.8		< 0.001
Komorbiditeti					
Imunosupresija	46	8.8	56	12.2	0.08
Diabetes mellitus	300	57.5	311	67.9	0.001
Kardiovaskularne bolesti	123	23.6	131	28.6	0.07
Bolesti pluća	36	6.9	54	11.8	0.008
Bolesti urinarnog trakta	45	8.6	45	9.8	0.52
Primarna dijagnoza					
KOVID-19	261	37.2	103	37.1	0.96
Druge respiratorne infekcije	79	11.3	22	7.9	0.12
CNS infekcija	226	32.2	97	34.9	0.42
Virusna CNS infekcija	64	9.1	42	15.1	0.006
Bakterijska CNS infekcija	95	13.5	28	10.1	0.14
Sepsa	99	14.1	33	11.9	0.36
Bolničke infekcije	117	22.4	161	35.1	< 0.001

CNS – Centralni nervni sistem

Prisustvo svih invazivnih uređaja je bilo povezano sa mortalitetom, prikazano na Tabeli 22. Urinarni kateter (67.4% vs. 87.8%, $p < 0.001$), CVK (5.6% vs. 22.7%, $p < 0.001$), intubacija (24.5% vs. 81.0%, $p < 0.001$), mehanička ventilacija (19.9% vs. 71.8%, $p < 0.001$), i nazogastrična sonda (14.8% vs. 40.0%, $p < 0.001$). Upotreba cefalosporina pre i tokom prijema je bila ređa kod pacijenata koji su preminuli (70.3% vs. 55.3%, $p < 0.001$).

Tabela 22. Prisustvo invazivnih uređaja prema ishodu hospitalizacije

Invazivni uređaji	Preživeo/la (n=522)		Umro/la (n=458)		p
	n	%	n	%	
Urinarni kateter	352	67.4	402	87.8	<0.001
Centralni venski kateter	29	5.6	104	22.7	<0.001
Intubacija	128	24.5	371	81.0	<0.001
Mehanička Ventilacija > 48h	104	19.9	329	71.8	<0.001
Nazogastrična sonda	77	14.8	183	40.0	<0.001

4.4.3. Faktori rizika za mortalitet

Pri analizi faktora koji doprinose mortalitetu kod pacijenata lečenih na JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS (Tabela 23), starost (OR 1.03, 95% CI 1.02-1.04, $p < 0.001$), kardiovaskularne bolesti (OR 1.57, 95% CI 1.21-2.03, $p < 0.001$), i plućne bolesti (1.80, 95% CI 1.16-2.81, $p < 0.009$) su se pokazali kao značajni, uz korišćenje svih invazivnih uređaja – urinarni kateter (OR 3.47, 95% CI 2.48-4.84, $p < 0.001$), centralni venski kateter (OR 4.99, 95% CI 3.24-7.71, $p < 0.001$), intubacija (OR 13.13, 9.66-17.84, $p < 0.001$), mehanička ventilacija > 48h (OR 10.25, 95% CI 8.63-13.78, $p < 0.001$), i nazogastrična sonda (OR 3.86, 95% CI 2.84-5.24, $p < 0.001$). Takođe, KOVID-19 dijagnoza (OR 2.15, 95% CI 1.65-2.79, $p < 0.001$) i prisustvo bolničke infekcije (OR 1.88, 95% CI 1.42-2.49, $p < 0.001$) su bili značajni u univarijantnoj analizi.

U multivarijantnoj analizi, godine (OR 1.03, 95% CI 1.02-1.04, $p < 0.001$), dijagnoza KOVID-19 infekcije (OR 2.15, 95% CI 1.64-2.82, $p < 0.001$), i bolničke infekcije (OR 1.84, 95% CI 1.37-2.46, $p < 0.001$), su identifikovani kao prediktori mortaliteta.

Tabela 23. Faktori rizika za mortalitet u JIL Infektivne klinike u petogodišnjem periodu praćenja

Demografske karakteristike	Univarijantna			Multivarijantna		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Pol (muški)	0.97	0.75-1.25	0.81			
Godine	1.03	1.02-1.04	<0.001	1.03	1.02-1.04	<0.001
Komorbiditeti						
Imunosupresija	1.44	0.96-2.18	0.08			
Kardiovaskularne bolesti	1.57	1.21-2.03	<0.001			
Dijabetes	1.30	0.98-1.73	0.07			
Plućne bolesti	1.80	1.16-2.81	0.009			
Bolesti urinarnog trakta	1.12	0.75-1.78	0.52			
Invazivni uređaji						
Urinarni kateter	3.47	2.48-4.84	<0.001			
Centralni venski kateter	4.99	3.24-7.71	<0.001			
Intubacija	13.13	9.66-17.84	<0.001			
Mehanička Ventilacija > 48h	10.25	8.63-13.78	<0.001			
Nazogastrična sonda	3.86	2.84-5.24	<0.001			
Upotreba AB pre i tokom prijema	0.99	0.72-1.38	0.96			
Primarna dijagnoza						
KOVID-19	2.15	1.65-2.79	<0.001	2.15	1.64-2.82	<0.001
Druge respiratorne infekcije	0.66	0.43-1.01	0.06			
CNS Infekcija	0.58	0.44-0.76	<0.001			
Sepsa	0.88	0.61-1.27	0.49			
Bolnička infekcija	1.88	1.42-2.49	<0.001	1.84	1.37-2.46	<0.001

AB – antibiotici; CNS – centralni nervni sistem.

4.4.4. Faktori rizika za mortalitet kod pacijenata sa bolničkom infekcijom

Pacijenti sa bolničkom infekcijom a čije je lečenje završeno smrtnim ishodom su bili stariji (64.0 vs. 68.0, $p = 0.02$) i češće muškog pola (50.4% vs. 63.1%, $p = 0.04$), dok je prethodna dijagnoza kardiovaskularnih bolesti takođe bila češća kod pacijenata koji su dobili bolničku infekciju i preminuli (59.8% vs. 72.0%, $p = 0.03$), što je prikazano na Tabeli 24.

Tabela 24. Kliničke karakteristika bolesnika sa bolničkom infekcijom prema ishodu lečenja

	Preživeo/la (n=117)		Umro/la (n=161)		
Kliničke karakteristike	n	%	n	%	<i>p</i>
Pol (muški)	59	50.4	101	63.1	0.04
Godine (<i>X</i> ± SD)	64.0 ± 15.4		68.0 ± 12.9		0.02
Komorbiditeti					
Imunosupresija	9	7.7	14	8.7	0.76
Kardiovaskularne bolesti	70	59.8	116	72.0	0.03
Dijabetes	32	27.4	83	31.7	0.44
Plućne bolesti	9	7.7	29	12.4	0.2
Bolesti urinarnog trakta	11	9.4	23	7.5	0.56

X – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija.

Svi invazivni uređaji su bili češće prisutni kod pacijenata čije je lečenje završeno smrtnim ishodom, i prikazani su na Tabeli 25: urinarni kateter (86.3% vs. 98.1%, $p < 0.001$), CVK (16.2% vs. 41.0%, $p < 0.001$), intubacija (45.3% vs. 90.7%, $p < 0.001$), mehanička ventilacija > 48h (38.5% vs. 87.0%, $p < 0.001$), i nazogastrična sonda (32.5% vs. 50.0%, $p = 0.004$).

Tabela 25. Upotreba invazivnih uređaja kod bolesnika sa bolničkom infekcijom prema ishodu lečenja

	Preživeo/la (n=117)		Umrlo/la (n=161)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Invazivni uređaji					
Urinarni kateter	101	86.3	158	98.1	<0.001
Centralni venski kateter	19	16.2	66	41.0	<0.001
Intubacija	53	45.3	146	90.7	<0.001
Mehanička Ventilacija > 48h	45	38.5	140	87.0	<0.001
Nazogastrična sonda	38	32.5	80	50.0	0.005

Smrtni ishod kod pacijenata koji su dobili bolničku infekciju tokom hospitalizacije je bio češći u slučaju KOVID-19 infekcije (17.1% vs. 51.6%, $p < 0.001$) kao primarne dijagnoze, i ređi u slučaju CNS infekcije (49.6% vs. 24.2%, $p < 0.001$) (Tabela 26).

Tabela 26. Primarne dijagnoze pacijenata sa bolničkom infekcijom prema ishodu lečenja

	Preživeo/la (n=117)		Umrlo/la (n=161)		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Primarna dijagnoza					
KOVID-19	20	17.1	83	51.6	< 0.001
Druge respiratorne infekcije	10	8.5	12	7.5	0.74
CNS infekcija	58	49.6	39	24.2	< 0.001
Sepsa	19	16.2	14	8.7	0.06

CNS – centralni nervni sistem

Faktori koji doprinose mortalitetu kod bolesnika sa BI stečenom tokom hospitalizacije prikazani su na Tabeli 27. Pol (OR 1.66, 95%CI 1.02-2.68, $p = 0.04$) i kardiovaskularne bolesti (OR 1.73, 95%CI 1.04-2.87, $p = 0.03$) su se pokazali značajnim u univariјantnoj analizi, kao i upotreba invazivnih uređaja - urinarni kateter (OR 8.34, 95% CI 2.37-29.36, $p < 0.001$), centralni venski kateter (OR 3.58, 95% CI 2.00-6.42, $p < 0.001$), intubacija (OR 11.75, 95% CI 6.17-22.38, $p < 0.001$), veštačka ventilacija (OR 10.67, 95% CI 5.91-19.26, $p < 0.001$), i nazogastrična sonda (OR 2.08, 95% CI 1.27-3.41, $p = 0.004$). Upotreba antibiotika je identifikovana kao faktor koji doprinosi mortalitetu (OR 2.64, 95% CI 1.21-5.8, $p = 0.02$), kao i dijagnoza KOVID-19 infekcije

(OR 5.16, 95% CI 2.91-9.14, $p < 0.001$), dok je dijagnoza CNS infekcije (OR 0.3, 95% CI 0.20-0.54, $p < 0.001$), povezana sa manjom šansom smrtnog ishoda kod pacijenata sa BI.

U multivarijantnoj regresionoj analizi, starost (OR 1.02, 95% CI 1.00-1.05, $p = 0.04$), urinarni kateter (OR 7.91, 95% CI 1.84-33.91, $p = 0.005$), mehanička ventilacija > 48h (OR 6.18, 95% CI 3.24-11.79, $p < 0.001$), i dijagnoza KOVID-19 (OR 4.20, 95% CI 2.03-8.66, $p < 0.001$) su identifikovani kao prediktori mortaliteta kod pacijenata sa BI.

Tabela 27. Faktori rizika za mortalitet kod pacijenata koji su dobili BI tokom hospitalizacije

	Univarijantna			Multivarijantna		
Demografske karakteristike	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Pol (muški)	1.66	1.02-2.68	0.04			
Starost	1.02	1.00-1.05	0.04	1.02	1.00- 1.05	0.04
Komorbiditeti						
Imunosupresija	1.14	0.48-2.74	0.76			
Kardiovaskularne bolesti	1.73	1.04-2.87	0.03			
Dijabetes	1.23	0.73-2.08	0.44			
Plućne bolesti	1.70	0.75-3.89	0.21			
Bolesti urinarnog trakta	0.78	0.33-1.83	0.56			
Invasive devices						
Urinarni kateter	8.34	2.37-29.36	<0.001	7.91	1.84-33.91	0.005
Centralni venski kateter	3.58	2.00-6.42	<0.001			
Intubacija	11.75	6.17-22.38	<0.001			
Mehanička Ventilacija > 48h	10.67	5.91-19.26	<0.001	6.18	3.24-11.79	<0.001
Nazogastrična sonda	2.08	1.27-3.41	0.004			
Upotreba AB pre i tokom prijema	2.64	1.21-5.80	0.02			
Primarna dijagnoza						
KOVID-19	5.16	2.91-9.14	<0.001	4.20	2.03-8.66	<0.001
Druge respiratorne infekcije	0.86	0.36-2.07	0.739			
CNS infekcija	0.33	0.20-0.54	<0.001			
Sepsa	0.49	0.24-1.03	0.06			

CNS – centralni nervni sistem;

4.5. Ekonomska analiza

4.5.1. Direktni medicinski troškovi

U cilju poređenja troškova lečenja kod bolesnika sa i bez BI, sprovedena je ekonomska analiza ukupnih i grupisanih troškova u 2020-oj godini kod pacijenata sa potvrđenom KOVID-19 infekcijom lečenih na intenzivnoj nezi (Tabela 28). Značajno veći troškovi lečenja su utvrđeni u svim kategorijama kod pacijenata koji su dobili BI tokom svoje hospitalizacije: potrošni materijali (RSD 12,851.81 vs. RSD 33,158.92, $p < 0.001$); usluge (RSD 49,769.38 vs. RSD 94,981.54, $p < 0.001$); lekovi (RSD 85,621.53 vs. RSD 268,557.00, $p < 0.001$) unutar kojih su antibiotici (RSD 15,311.77 vs. RSD 57,031.14, $p < 0.001$) i ostali lekovi (RSD 66,854.97 vs. RSD 192,105.45, $p < 0.001$), kao i laboratorijska tesitranja (RSD 19,954.53 vs. RSD 40,157.93, $p < 0.001$) i troškovi boravka u bolnici (RSD 15,454.00 vs. RSD 29,362.60, $p < 0.001$). Na kraju, ukupni troškovi su, takođe, bili značajno veći kod pacijenata koji su imali BI tokom hospitalizacije (RSD 194,050.17 vs. RSD 494,203.01, $p < 0.001$). Prikaz razlike u troškovima svih kategorija, kao i ukupnih troškova sa nalazi na Tabeli 27, dok se vizuelni prikaz troškova nalazi na Figuri 16.

Tabela 27. Troškovi lečenja bolesnika prema prisustvu BI u JIN Klinike za infektivne i tropske bolesti u periodu od 06.03 – 31.12.2020.

Troškovi (RSD)	Bez bolničke infekcije (n=158)	Sa bolničkom infekcijom (n=56)	<i>p</i>
Potrošni materijali	12,851.81 (875.65 - 56,258.03)	33,158.92 (6,192.65 - 126,202.59)	<0.001
Usluge	49,769.38 (9,733.27 - 175,002.35)	94,981.54 (38,339.88 - 304,252.08)	<0.001
Lekovi	85,621.53 (5,884.68 - 803,726.95)	268,557.00 (53,604.09 - 1,082,345.67)	<0.001
Antibiotici	15,311.77 (0.00 - 128,046.75)	57,031.14 (7,756.3 - 358,310.08)	<0.001
Ostali lekovi	66,854.97 (3,632.84 – 774,613.43)	192,105.45 (30,435.53 – 988,434.56)	<0.001
Laboratorijska testiranja	19,954.53 (916.36 - 89,553.1)	40,156.93 (17,000.67 - 158,923.14)	<0.001
Bolnički dani	15,454.00 (4,636.20 - 86,542.40)	29,362.60 (9,272.40 - 122,086.60)	<0.001
Ukupni troškovi	194,050.17 (27,915.40 - 1,140,445.45)	494,203.01 (158,429.4 - 1,621,608.33)	<0.001

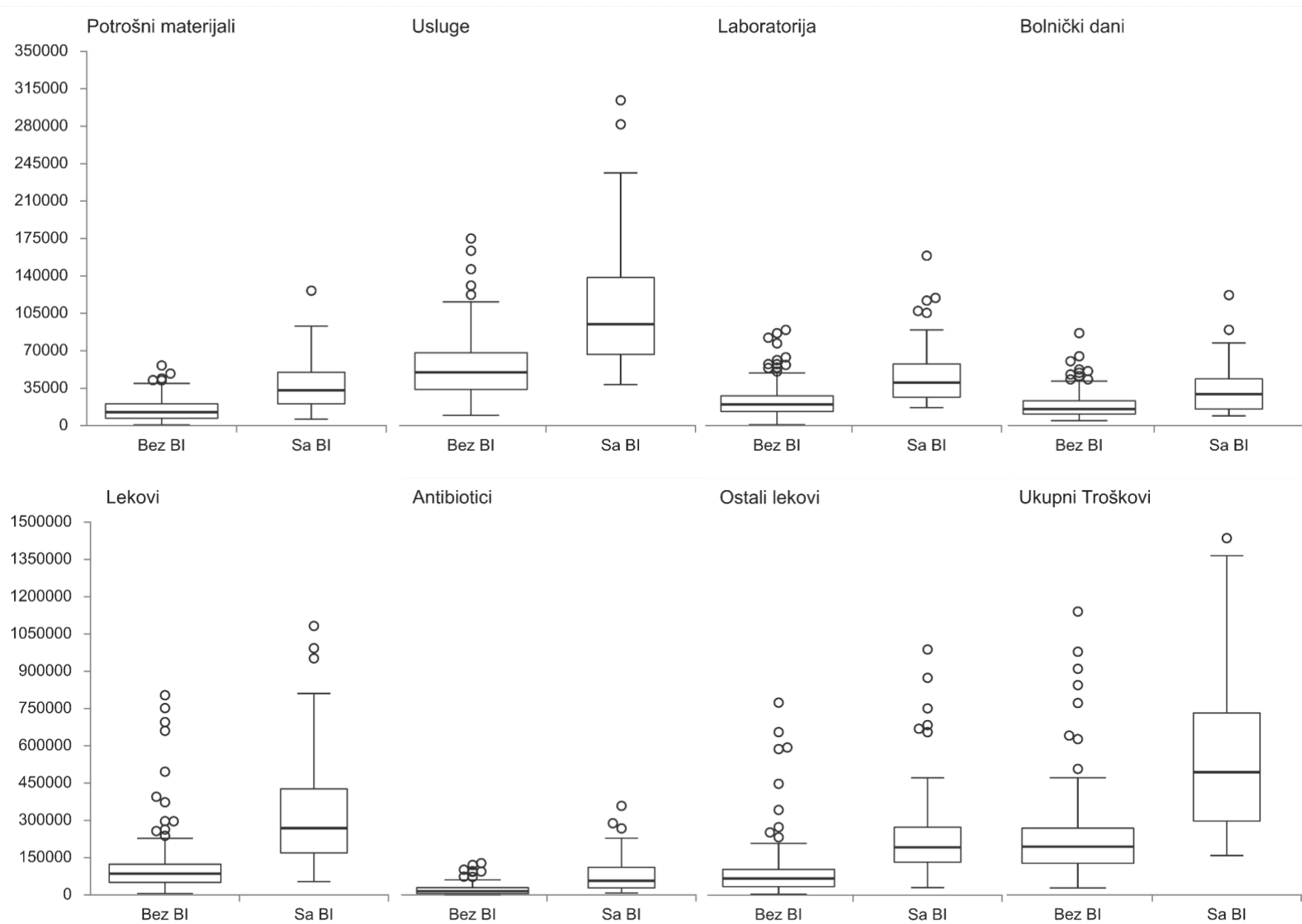


Figura 16. Vizuelni prikaz troškova prema prisustvu BI u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti u periodu od 06.03-31.12.2020

4.5.2. Troškovi u odnosu na broj bolničkih infekcija

Troškovi su dalje analizirani u odnosu na broj stečenih BI kod pacijenata tokom hospitalizacije – kao jedna stečena BI ili ≥ 2 BI (Tabela 28). Kod pacijenata koji su imali jednu BI tokom hospitalizacije, troškovi svih aspekata lečenja su bili značajno veći nego kod pacijenata koji nisu dobili BI: usluge (49,769.38 vs. 83,706.18, $p < 0.001$), materijali (RSD 12,851.81 vs. RSD 28,495.04, $p < 0.001$), lekovi (RSD 85,621.53 vs. RSD 211,270.06, $p < 0.001$), podeljeni na antibiotike (RSD 15,311.77 vs. RSD 42,666.77, $p < 0.001$) i ostale lekove (RSD 66,854.97 vs. RSD 168,159.70, $p < 0.001$), laboratorijske analize (RSD 19,954.53 vs. RSD 36,277.02, $p < 0.001$), boravak u bolnici (RSD 15,454.00 vs. RSD 27,817.20, $p = 0.004$), i ukupni troškovi (RSD 194,050.17 vs. RSD 400,237.16, $p < 0.001$).

Razlike u troškovima između pacijenata koji nisu imali BI i onih koji su tokom hospitalizacije dobili ≥ 2 BI su bile još veće, u svim kategorijama troškova: usluge (RSD 49,769.38 vs. 83,706.18, $p < 0.001$), materijali (RSD 12,851.81 vs. RSD 40,304.09 $p < 0.001$), lekovi (RSD 85,621.53 vs. RSD 419,820.34, $p < 0.001$), podeljeni na antibiotike (RSD 15,311.77 vs. RSD 118,605.62, $p < 0.001$) i ostale lekove (RSD 66,854.97 vs. RSD 271,184.69, $p < 0.001$), laboratorijske analize (RSD 19,954.53 vs. RSD 48,283.89, $p < 0.001$), boravak u bolnici (RSD 15,454.00 vs. RSD 43,271.20, $p = 0.004$), i ukupni troškovi (RSD 194,050.17 vs. RSD 731,917.05, $p < 0.001$).

Troškovi lečenja kod pacijenata koji su imali ≥ 2 BI tokom hospitalizacije su takođe bili značajno veći u odnosu na pacijente koji su imali jednu BI, i to u svim kategorijama troškova: usluge (RSD 49,769.38 vs. RSD 83,706.18, $p < 0.001$), materijali (RSD 28,495.04 vs. RSD 40,304.09 $p = 0.005$), lekovi (RSD 211,270.06 vs. RSD 419,820.34, $p < 0.001$), podeljeni na antibiotike (RSD 42,666.77 vs. RSD 118,605.62, $p < 0.001$) i ostale lekove (RSD 168,159.70 vs. RSD 271,184.69, $p = 0.002$), laboratorijske analize (RSD 36,277.02 vs. RSD 48,283.89, $p = 0.027$), boravak u bolnici (RSD 27,817.20 vs. RSD 43,271.20, $p = 0.001$), i ukupni troškovi (RSD 400,237.16 vs. RSD 731,917.05, $p < 0.001$).

Tabela 28. Troškovi lečenja pacijenata hospitalizovanih na JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti prema broju BI

Troškovi (RSD)	Bez BI (n=158)	1 BI (n=39)	≥ 2 BI (n=17)	p^a	p^b	p^c
Potrošni materijali	12,851.81 (875.65 - 56,258.03)	28,495.04 (6,192.65 - 93,107.01)	40,304.09 (11,891.67 - 126,202.59)	<0.001	<0.001	0.005
Usluge	49,769.38 (9,733.27 - 175,002.35)	83,706.18 (38,339.88 - 281,797.38)	144,182.63 (59,225.88 - 304,252.08)	<0.001	<0.001	<0.001
Lekovi	85,621.53 (5,884.68 - 803,726.95)	211,270.06 (58,043.03 - 1,082,345.67)	419,820.34 (53,604.09 - 993,076.97)	<0.001	<0.001	<0.001
Antibiotici	15,311.77 (0.00 - 128,046.75)	42,666.77 (7,756.30 - 358,310.58)	118,605.62 (23,168.65 - 358,310.85)	<0.001	<0.001	<0.001
Ostali lekovi	66,854.97 (3,632.84 - 774,613.43)	168,159.70 (38,380.65 - 988,434.56)	271,184.69 (30,435.53 - 874,471.35)	<0.001	<0.001	0.002
Laboratorija	19,954.53 (916.36 - 89,553.1)	36,277.02 (17,607.07 - 158,923.14)	48,283.89 (17,000.67 - 158,923.14)	<0.001	<0.001	0.027
Ostanak u bolnici	15,454.00 (4,636.20 - 86,542.40)	27,817.20 (9,272.40 - 77,270.00)	43,271.20 (13,908.60 - 122,086.60)	0.004	<0.001	0.001
Ukupni	194,050.17 (27,915.40 - 1,140,445.45)	400,237.16 (173,332.00 - 1,435,684.42)	731,917.05 (158,429.40 - 1,621,608.33)	<0.001	<0.001	<0.001

BI – bolnička infekcija; p^a – poređenje troškova između pacijenata bez i sa 1 BI; p^b – poređenje troškova između pacijenata bez i sa ≥ 2 BI; p^c – poređenje troškova između pacijenata sa 1 i sa ≥ 2 BI.

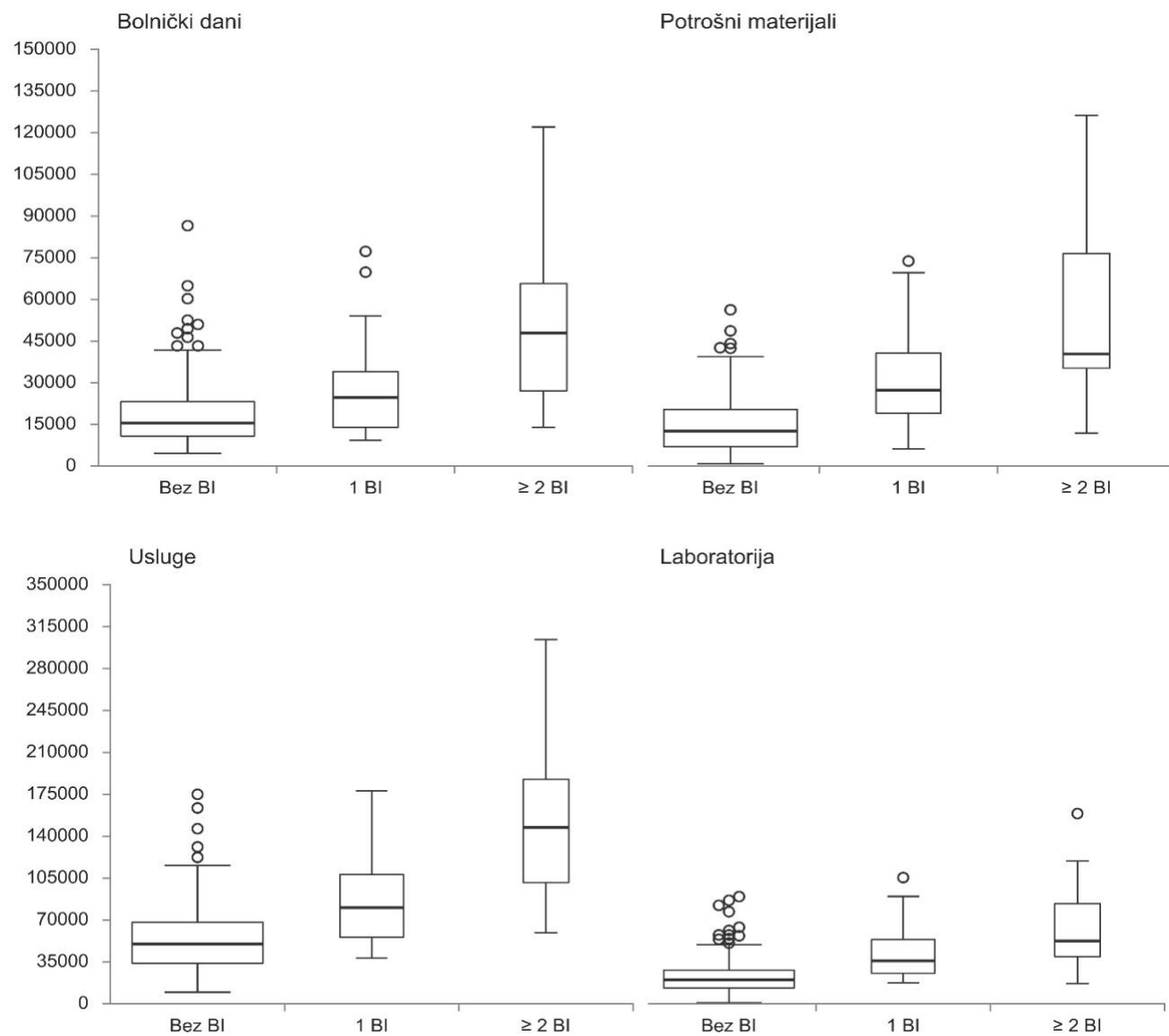


Figura 17a. Vizuelni Prikaz troškova pacijenata sa bolničkim infekcijama prema broju infekcija

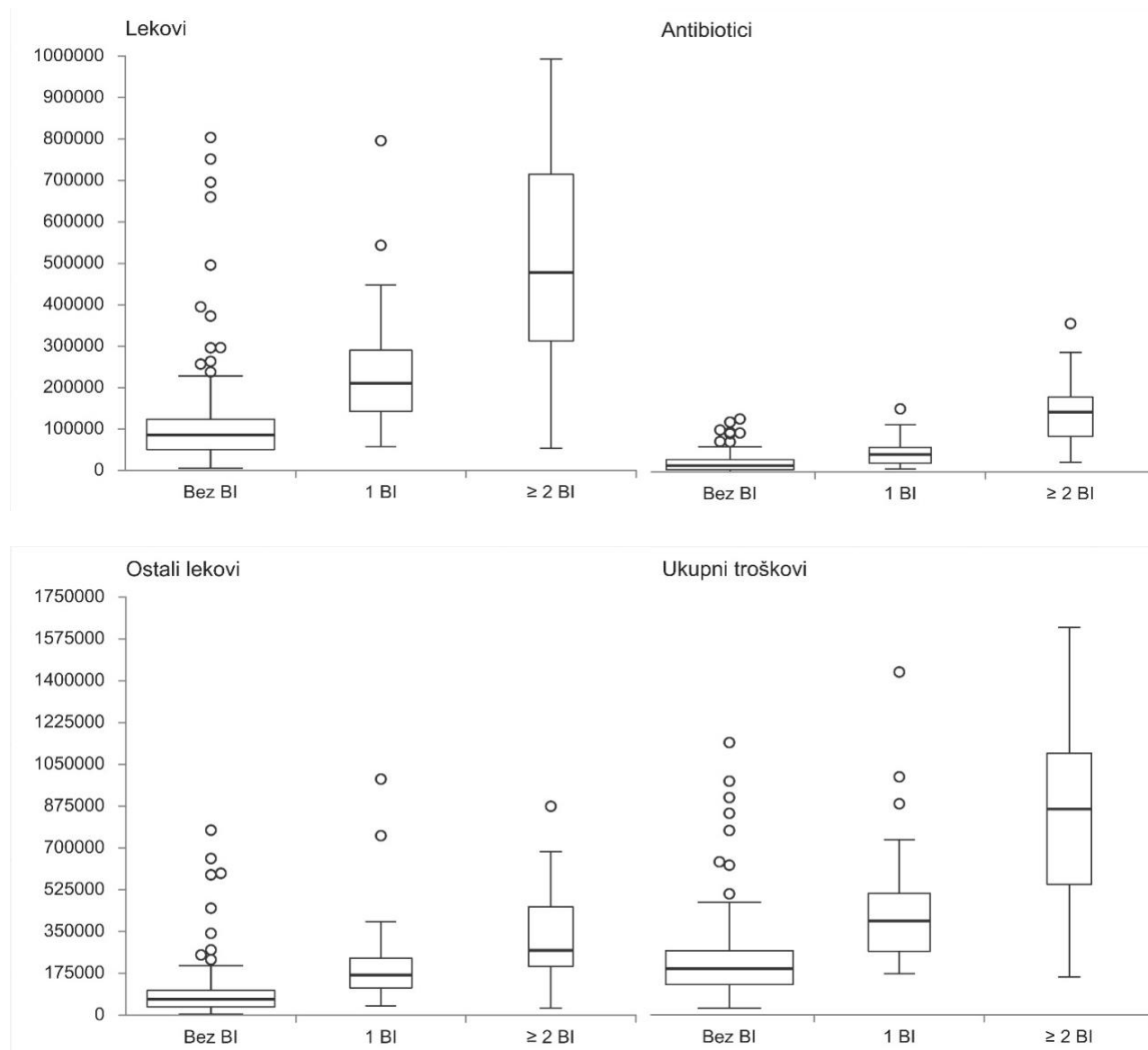


Figura 17b. Vizuelni Prikaz troškova pacijenata sa bolničkim infekcijama prema broju infekcija

4.5.3. Dodatni troškovi izazvani bolničkim infekcijama

Uz analizu direktnih medicinskih troškova kod pacijenata sa i bez bolničke infekcije, kao i prema broju BI, analizirani su faktori koji doprinose ukupnim troškovima lečenja, uključujući i prisustvo jedne ili ≥ 2 BI (Tabele 29a-b). Koristeći linearnu regresiju, u univariјantnoj analizi, utvrđeno je da prisustvo BI (B RSD 213,301.77, 95%CI RSD 146,266.10 – RSD 280,337.43, $p < 0.001$) i prethodna hospitalizacija (B RSD 142,674.89, 95%CI RSD 68,350.28 – RSD 216,999.49, $p < 0.001$) značajno doprinose ukupnim troškovima lečenja. U multivariјantnoj analizi, jedna BI značajno povećava ukupne troškove lečenja (B RSD 216,079.99, 95% CI RSD 147,893.56 – RSD 284,266.41, $p < 0.001$), bez obzira na godine, pol, prethodnu hospitalizaciju, Čarlsonov indeks komorbiditeta, i Glazgov koma skor na prijemu. Ukupni troškovi lečenja su još veći kada su dijagnostikovane 2 ili više BI (B RSD 604,640.63, 95% CI – RSD 501,184.05 – RSD 708,133.21, $p < 0.001$), bez obzira na pol, prethodnu hospitalizaciju, Čarlsonov indeks komorbiditeta, i Glazgov koma skor na prijemu, dok starost pacijenta značajno umanjuje ukupne troškove troškova (B RSD – 3.189,85, 95% CI – RSD 5,965.86 do – RSD 413.63, $p = 0.03$)

Tabela 29a. Analiza faktora koji doprinose dodatnim troškovima (bez vs. 1 BI)

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	B (RSD)	95% CI	p	B (RSD)	95% CI	p
1 BI (RSD)	213,301.77	146,266.10 – 280,337.43	<0.001	216,079.99	147,893.56 – 284,266.41	<0.001
Godine	- 2,145.06	- 4,671.37 – 381.24	0.10	- 2,233.86		
Pol (muški)	7,169.11	- 77,561.83 – 91,900.05	0.87	- 34,707.57		
Čarlsonov indeks	- 7,939.76	- 24,514.62 – 8,635.10	0.35	7,398.27		
Prethodna hospitalizacija	142,674.89	68,350.28 – 216,999.49	< 0.001	28,114.77		
Glazgov koma skor na prijemu	- 1,794.26	- 15,018.26 – 11,429.75	0.79	7,317.42		

BI – bolnička infekcija

Tabela 29b. Analiza faktora koji doprinose dodatnim troškovima lečenja (bez vs. sa ≥ 2 BI)

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	B (RSD)	95% CI	p	B (RSD)	95% CI	p
≥ 2 BI	600,525.14	503,510.29 – 697,539.99	< 0.001	604,640.63	501,184.05 – 708,133.21	<0.001
Godine	- 2,145.06	- 4,671.37 – 381.24	0.10	- 3,189.85	- 5,965.86 do – 413.63	0.03
Pol (muški)	7,169.11	- 77,561.83 – 91,900.05	0.87	- 33,599.17		
Čarlsonov indeks	- 7,939.76	- 24,514.62 – 8,635.10	0.35	9,879.47		
Prethodna hospitalizacija	142,674.89	68,350.28 – 216,999.49	< 0.001	13,261.01		
Glazgov koma skor na prijemu	- 1,794.26	- 15,018.26 – 11,429.75	0.79	- 1,733.17		

BI – bolnička infekcija

6. DISKUSIJA

U ovoj studiji koja ima najduži period praćenja bolničkih infekcija u jednoj intenzivnoj nezi u Srbiji, prikazane su stope infekcija, tipovi, uzročnici i stopa rezistencije na antibiotike, kao i promene u učestalosti tokom godina, uz osvrt na periode pre i tokom KOVID-19 pandemije. Takođe su identifikovani su prediktori za dobijanje bolničkih infekcija, ukupni mortalitet, i mortalitet kod bolesnika sa bolničkom infekcijom stečenom tokom hospitalizacije na JIL Klinke za infektivne i tropske bolesti UKCS. Na kraju, prikazana je ekonomska analiza direktnih medicinskih troškova kod bolesnika sa i bez bolničkih infekcija tokom KOVID-19 pandemije, i utvrđeno koliko one doprinose ukupnim troškovima lečenja.

Pojava bolničkih infekcija i opterećenje zdravstvenog sistema zavisi od velikog broja faktora, kao što su lokalne i nacionalne strategije za sprečavanje infekcija, stepen ekonomskog razvoja zemalja koje sprovode strategiju, zatim tipa zdravstvene ustanove i organizacije rada, kao i uticaja nepredviđenih događaja koji značajno utiču na sprovođenje nege i korišćenje zdravstvenih resursa, kao što je KOVID-19 pandemija (4,37). U Evropskoj Uniji, ispitivanje bolničkih infekcija se sprovodi kroz nacionalne studije prevalencije (eng. Point Prevalence Surveys), sa protokolom definisanim od strane Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC). Korišćenjem protokola bolnica za akutnu negu (49), utvrđuju se stope na regionalnom ili nacionalnom nivou, kao i tipovi bolničkih infekcija, uzročnici, antimikrobna rezistencija, kao i upotreba antibiotika kod pacijenata uključenih u studiju. Evropske, ali i druge zemlje koriste ovu metodologiju na godišnjem nivou ili na svakih nekoliko godina. U Srbiji se „nacionalne studije prevalencije“ rade na svakih pet godina, od kojih je poslednja rađena 2017. godine (48).

Kada uporedimo stope bolničkih infekcija poslednjih nacionalnih i regionalnih studija različitih zemalja, Srbija ima jednu od najnižih stopa bolničkih infekcija od 4.3%, što je manje od Nemačke (5.1%), Švajcarske (5.9%), i ukupnih stopa na nivou cele EU od 5.9%. Izuzetak su stope bolničkih infekcija u Kini, gde je na skoro 2 miliona ljudi utvrđena stopa od 3.1%.

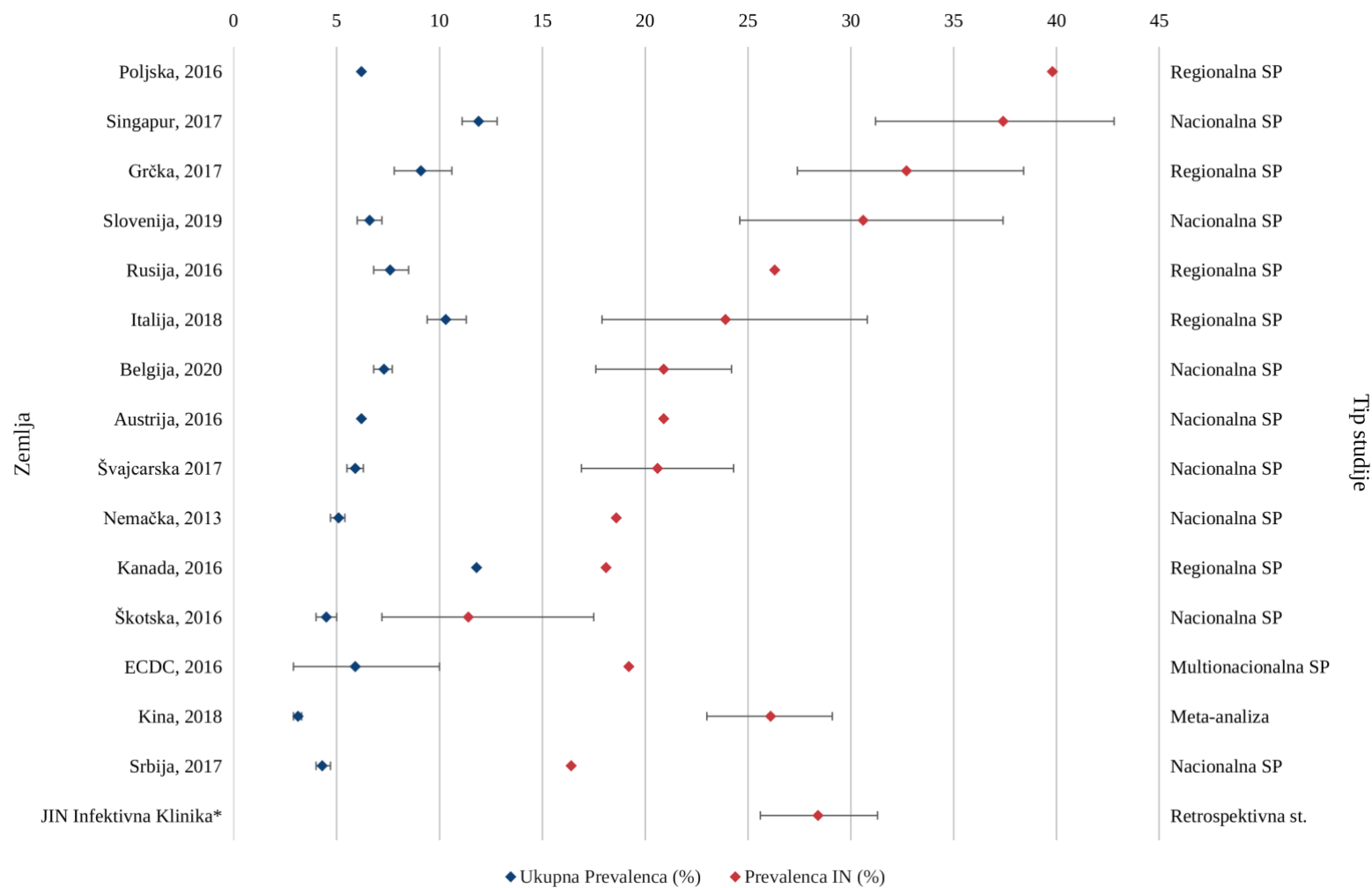


Figura 18. Stope prevalencije bolničkih infekcija u evropskim i drugim zemljama koje su koristile ECDC metodologiju, sa osvrtom na razliku u stopama prevalencije u intenzivnim negama. JIN - jedinica intenzivnog lečenja; SP - studija prevalencije; ECDC - Evropski centar za kontrolu i prevenciju bolesti; NP - nema podataka

Međutim, najveći udeo u stopama bolničkih infekcija imaju intenzivne nege, gde je učestalost višestruko veća - stope u intenzivnim negama idu od 11.4% u Škotskoj do čak 39.8% u Poljskoj (59,60). U Grčkoj (32.7%) i Sloveniji (30.6%) (15,61), praktično svaki treći pacijent u intenzivnoj nezi dobije barem jednu bolničku infekciju, dok u Belgiji (20.9%) (62), Austriji (20.9%) (63), i Švajcarskoj (20.6%) (64), svaki peti pacijent dobije barem jednu bolničku infekciju tokom hospitalizacije. U poslednjoj nacionalnoj studiji prevalencije, Srbija ima jednu od najnižih stopa bolničkih infekcija i u intenzivnim negama (16.4%) (48). Ukupna stopa od 27.8% u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS je u rangu rezultata zemalja kao što su Grčka, Poljska, ili Slovenija, ali je značajno iznad razvijenijih zemalja kao što su Belgija, Austrija, Švajcarska, ili Kanada.

Iz ovakvih rezultata, možemo zaključiti da je *neophodno analizirati stope bolničkih infekcija u intenzivnim negama nezavisno od drugih odeljenja. Neophodna je posebna studija prevalencije za intenzivne nege.*

JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS sprovodi mere prevencije bolničkih infekcija definisane pravilnikom o „sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija“ na nacionalnom nivou (42), koji zahteva postojanje organizacione jedinice za bolničke infekcije u svakoj sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi. U radu ove jedinice učestvuju epidemiolog i zdravstveni radnik (epidemiološki tehničar) koji obavlja poslove vezane za prevenciju i suzbijanje bolničkih infekcija, a koji su edukovani iz oblasti bolničkih infekcija u skladu sa zakonom. Ukupan broj zaposlenih u organizacionoj jedinici zavisi od broja postelja u ustanovi. Ispitivanje tako visokih stopa rezistencije u našoj JIL podrazumeva analizu uspešnosti intervencija definisane pravilnikom, ali možda važnije, kapacitete organizacione jedinice za sprovođenje svih poslova definisanih pravilnikom. Sa preko 3000 kreveta, UKCS je najveća zdravstvena ustanova u Srbiji i jedna od najvećih u regionu, i zahteva određene ljudske resurse zarad sprovođenja mera prevencije, nadzora i kontrole nad bolničkim infekcijama.

S obzirom na disproportionalno veliko prisustvo bolničkih infekcija u intenzivnim negama u odnosu na ostale tipove odeljenja, kao i na znatno drugačiju implementaciju mera prevencije i nadzora, rad organizacionih jedinica za bolničke infekcije treba posebno da se fokusira na pojavu bolničkih infekcija u intenzivnim negama u odnosu na sva ostala odeljenja, radi uspostavljanja efikasnijeg i efikasnijeg nadzora nad bolničkim infekcijama u ovom segmentu zdravstvene zaštite.

Digitalizacijom zdravstva i rada osoblja na svim nivoima zdravstvene zaštite pojavile su se nove mogućnosti u pružanju zdravstvene zaštite, pa tako i u nadzoru bolničkih infekcija. Koristeći podatke pacijenata iz elektronskih medicinskih kartona, sistem detekcije, prijavljivanja, i monitoringa nastalih bolničkih infekcija može u biti u potpunosti digitalan i lako dostupan svim zdravstvenim radnicima, ne samo organizacionoj jedinici za bolničke infekcije (65). Olakšavajuća okolnost dokumentovanja bolničkih infekcija jeste da se njihova dijagnoza (a samim tim i prijava) može automatski obaviti uz podatke iz dekurzusa i mikrobioloških laboratorija, a takvi sistemi su već u upotrebi u evropskim zemljama (66,67). Dokazano je da ovakvi sistemi donose značajnu uštedu vremena (od čak 73.9% u pojedinim studijama) zdravstvenim radnicima odgovornim za nadzor nad bolničkim infekcijama, i omogućavaju usmeravanje resursa u druge aspekte prevencije (68). Dalji razvoj ovakvih sistema uključuje i u potpunosti automatsko detektovanje bolničkih infekcija iz medicinske dokumentacije pomoću veštačke inteligencije (11), ali izazovi kao što su standardizacija podataka, aplikovanje sistema na širu populaciju, i rizici povezani sa pogrešnom dijagnozom su samo neki od mnogih koji se javljaju u potpuno automatizovanim sistemima u sklopu pružanja zdravstvene zaštite (69,70).

Potreba za digitalizacijom nadzora nad bolničkim infekcijama potvrđuju i naši podaci koji pokazuju značajne promene na godišnjem, ali i na mesečnom nivou. Godišnje stope su bile najviše u prvoj godini (35.8%), najniže u trećoj godini (21.6%), da bi se ponovo povećale u petoj i poslednjoj godini praćenja (30.8%), prouzrokovano KOVID-19 pandemijom i drastičnim promenama u radu JIL.

Kada pređemo sa godišnjih stopa bolničkih infekcija na mesečni nivo, vidimo značajne varijacije, ali u svakoj godini praćenja stope bolničkih infekcija su bile najviše u letnjim mesecima – Septembar 2016 (60.9%), Jun 2017 (60.0%), Avgust 2018 (42.9%), Septembar 2019 (42.9%), Septembar 2020 (80.0%), i Avgust 2021 (46.2%). Ovakvi rezultati su u skladu sa istraživanjima koja ukazuju na „sezonsku pojavu“ određenih tipova infekcija kao što su IK povezane sa CVK i urinarne infekcije u letnjim mesecima zbog povoljnijih ambijentalnih uslova povišene temperature i vlažnosti vazduha (71,72). Međutim, letnji meseci su takođe periodi godišnjih odmora, kada dolazi do smanjenja broja zdravstvenog kadra i promena u organizaciji rada, što dovodi do preopterećenja osoblja i pada u kvalitetu. Mnogobrojne studije su pokazale vezu između pojave bolničkih infekcija i nedovoljnog zdravstvenog kadra, pre svega medicinskih sestara i tehničara

(73). Kontrola ambijentalnih uslova u intenzivnoj nezi – temperature i vlažnosti vazduha, je mera intervencije koja se mora konstantno sprovoditi, pogotovu u letnjim mesecima (74,75). Sa druge strane, kontinuirano rukovođenje kadrom medicinskih sestara i tehničara je neophodno za pružanje adekvatne zdravstvene zaštite, a obezbeđivanje adekvatnog broja osoblja u svakom trenutku, pogotovu u vreme godišnjih odmora, je važna intervencija za sprečavanje visokih stopa bolničkih infekcija.

Najduži period sa nižom stopom prevalence bolničkih infekcija (< 20%) je bio od marta do juna 2020. godine, koji odgovara početku KOVID-19 pandemije i drastično rigoroznijom upotrebom lične protektivne opreme i propisa za prevenciju infekcije. U istoj godini, na početku drugog talasa KOVID-19 pandemije, vidimo i najvišu stopu bolničkih infekcija, što možemo pripisati već navedenim faktorima, ali i premorenosti zdravstvenog osoblja nakon borbe sa pandemijom skoro 6 meseci. Premor je zapravo i dokazan kao značajan faktor za porast bolničkih infekcija tokom KOVID-19 pandemije, pogotovu kod medicinskih sestara i lekara usled prekovremenog i napornog rada (38). Emocionalno iscrpljenje, depersonalizacija i odsustvo ličnog ostvarenja se navode kao faktori koji utiču na osoblje i samim tim na kvalitet zdravstvene nege (76,77). Međutim, adekvatna obuka, pristup ličnoj protektivnoj opremi i pridržavanje merama prevencije i kontrole infekcije su se pokazale kao mere koje smanjuju umor i omogućavaju bolji pristup pacijentima (78), što ukazuje na poboljšanje radnih uslova, pogotovu u vreme povećanog obima posla, kao vid intervencije za sprečavanje premora.

Prvi korak adekvatnog sagledavanja svih aspekata bolničkih infekcija je kontinuirano praćenje njihove učestalosti i faktora povezanih sa njihovim nastajanjem, i to posebno za intenzivne nege. Digitalizacijom celokupnog sistema za prijavljivanje, praćenje, i analizu stopa bolničkih infekcija na nivou godina ili meseci omogućava efikasan nadzor i kontrolu u skladu sa merama definisanim pravilnikom o sprečavanju i borbi protiv bolničkih infekcija.

Kreiranje objedinjenog registra u digitalnoj formi na nivou sekundarnih i tercijarnih zdravstvenih ustanova, sa izdvajanjem podataka o intenzivnim negama, će dozvoliti praćenje i pravovremeno sprovođenje intervencija usmerenih na smanjenje učestalosti bolničkih infekcija, što će dovesti do poboljšanja kvaliteta zdravstvene nege.

Ispitivanje stope bolničkih infekcija je prvi korak u sagledavanju stepena problema, a sledeći je ispitivanje tipova bolničkih infekcija koji sačinjavaju tu stopu. Pneumonije, infekcije

krvi, urinarnog trakta, operativnog mesta, i infekcije kože i mekih tkiva su identifikovane kao šest glavnih tipova bolničkih infekcija u svim delovima sveta (6). U odsustvu infekcija operativnog mesta u našoj intenzivnoj nezi, pet tipova infekcija su sačinjavale 87.3% svih bolničkih infekcija.

Međutim, njihova distribucija može značajno varirati, što može značajno uticati na izbor mera prevencije, ali i način nadzora nad bolničkih infekcija (Figura 19). Kada pogledamo rezultate nacionalnih studija prevalencija, vidimo razlike u učestalosti glavnih tipova bolničkih infekcija od zemlje do zemlje (3,15,16,19,44,59,61–64,79–82) :

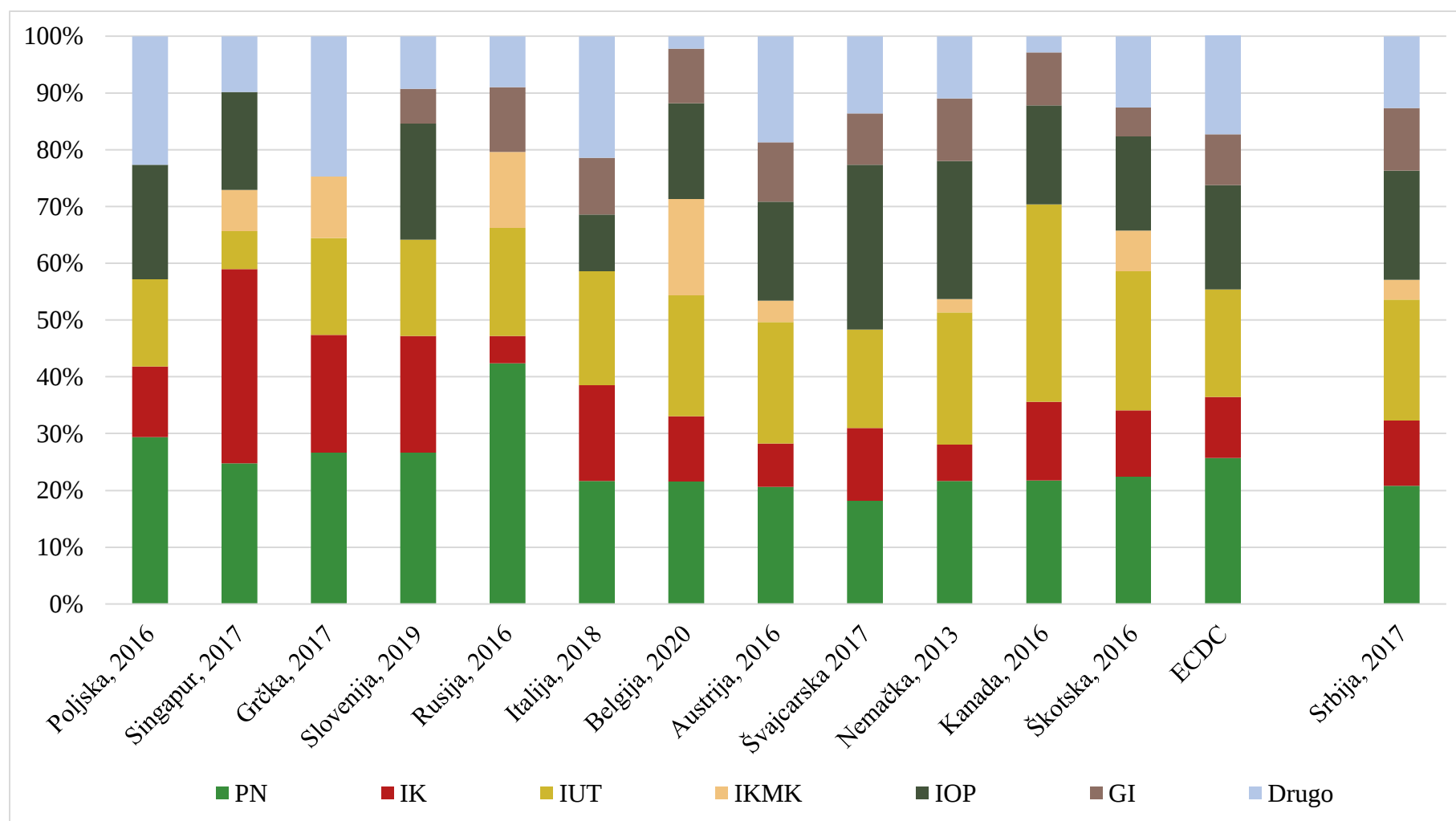


Figura 19. Distribucija glavnih tipova bolničkih infekcija u poslednjim nacionalnim studijama prevalencije koje su koristile ECDC metodologiju. ECDC – Evropski centar za kontrolu bolesti i prevenciju; PN – pneumonije; IK – infekcije krvi; IUT – infekcije urinarnog trakta; IKMK – infekcije kože i mekih tkiva; IOP – infekcije operativnog mesta; GI – gastrointestinalne infekcije

Kao primeri velikih razlika, pneumonije sačinjavaju 18.2% svih bolničkih infekcija u Švajcarskoj, a čak 42.4% u Rusiji, infekcije krvi svega 6.4% svih bolničkih infekcija u Nemačkoj a čak 34.2% u Singapuru, dok su urinarne infekcije 15.4% svih bolničkih infekcija u Poljskoj, a čak 34.8% u Kanadi. Takođe, zemlje kao što su Slovenija i Kanada uopšte nemaju infekcije kože i mekih tkiva u svojim bolnicama koje su obuhvaćene nacionalnim studijama prevalencije, dok u Belgiji i Rusiji, one čine 16.9% odnosno 13.4% svih bolničkih infekcija. Ovakvi rezultati govore da analiziranje bolničkih infekcija na nivou tipova bolničkih infekcija i njihovih pojedinih učestalosti omogućava detaljnije sagledavanje problema povezanih sa njihovim nastajanjem.

U našoj studiji, pneumonije su bile drugi najčešći tip, ali je tokom KOVID-19 pandemije došlo do velikog porasta, čineći trećinu svih bolničkih infekcija u četvrtoj godini i skoro polovinu u poslednjoj godini praćenja. Infekcije respiratornog trakta u jedinicama intenzivne nege, pre svega pneumonije, su povezane sa intubacijom i upotrebom mehaničke ventilacije (50,83). Skok u učestalosti u poslednjim godinama praćenja se objašnjava upravo izuzetno visokom potrebom za mehaničkom ventilacijom kod pacijenata koji su lečeni od KOVID-19 infekcije (84), ali i pada u sprovođenju mera prevencije i kontrole usled povećanog obima posla i iscrpljenosti zdravstvenog osoblja. S obzirom da je upotreba invazivnih uređaja neophodna u pružanju zdravstvene zaštite teškim i vitalno ugroženim bolesnicima, pogotovu u intenzivnoj nezi, smanjenje rizika za bolničke infekcije povezanih sa ovim uređajima (tzv. device-associated HAI) se postiže kroz poboljšanje procedura vezanih za njihovo plasiranje, održavanje, menjanje, i bacanje (85,86). Dokazano je da stepen pridržavanja procedura vezanih za održavanje mehaničke ventilacije, kao i celokupne nege pacijenta, drastično utiče na stopu pojave bolničkih pneumonija (87). Isti razlozi mogu da objasne nagli porast infekcija krvi u našoj studiji tokom KOVID-19 pandemije, i češće upotrebe centralnih venskih katetera, ali i sveukupnog broja invazivnih procedura, dok je broj infekcija urinarnog trakta, sa druge strane, značajno opao. Uprkos čestoj upotrebi urinarnih katetera, ovako niska stopa bolničkih infekcija urinarnog trakta se može delom objasniti poboljšanjem načina rada zdravstvenog osoblja JIL infektivne klinike nakon podizanja nivoa svesti i edukacije usled preliminarne rezultata ovog istraživanja pre KOVID-19 pandemije (88).

Pored invazivnih uređaja, naša studija je potvrdila da prisustvo virusne CNS infekcije kao primarne dijagnoze, kao i prethodna upotreba antibiotika doprinose pojavi bolničkih infekcija. Kompleksnost lečenja, upotreba praktično svih invazivnih uređaja, imunske promene usled oštećenja mozga koje čine pacijente podložnijim infekcijama, i česta potreba za polimikrobnom empirijskom terapijom kod CNS infekcija pre etiološke potvrde su mogući razlozi za ovakav rezultat (89).

Kontinuirani nadzor ne samo stopa, već i tipova bolničkih infekcija u intenzivnoj nezi će pomoći u sagledavanju faktora koji mogu doprineti njihovoj pojavi, i omogućiti adekvatno i pravovremeno planiranje mera prevencije i kontrole, kao i njihovu implementaciju. Podjednako važan faktor u epidemiološkom praćenju bolničkih infekcija jesu faktori rizika i njihov doprinos pojavi bolničkih infekcija.

Stope i tipovi bolničkih infekcija daju jasniju sliku o epidemiološkom delu nadzora, ali ako govorimo o dijagnostikovanju i lečenju, mikrobiološki aspekti postaju ključni u borbi protiv bolničkih infekcija. Zbog toga, sledeći korak za kvalitetan i rigorozan nadzor bolničkih infekcija jeste utvrđivanje glavnih uzročnika i njihove osetljivosti na antibiotike. Kao i sa tipovima BI, profil uzročnika ima još veću varijabilnost u različitim sredinama (Figura 20). U većini Evropskih zemalja, *Escherichia coli* je najčešći uzročnik BI, u rasponu od 12.2% u Rusiji do 22.7% u Škotskoj, ali ne i u našoj zemlji (8.8%) i Grčkoj (8.3%) gde su dominantni uzročnici *Klebsiella spp.* (16.7%, odnosno 17.6%) i *Acinetobacter spp.* (15.2% i 16.2%).

Vodiči lečenja za bolničke infekcije se definišu po tipovima infekcija zbog različitih profila uzročnika, a razlike u uzročnicima bolničke infekcije imaju drastične implikacije na izbor terapije, ali i na mere prevencije i nadzora. Zbog toga, sagledavanje uzročnika na nivou svih bolničkih infekcija nije adekvatan nivo analize, već je neophodno analizirati koji uzročnici su odgovorni za specifične tipove bolničkih infekcija kako bi se odredila adekvatna empirijska terapija. Poznato je da mnogi mikroorganizmi imaju urođene rezistencije na jednu ili više grupa antibiotika, kao što je slučaj sa *Enterococcus faecalis* i karbapenemima, ili *Providencia rettgeri* sa gentamicinom i kolistinom (23), zbog čega se neki antibiotici automatski isključuju kao terapijske opcije.

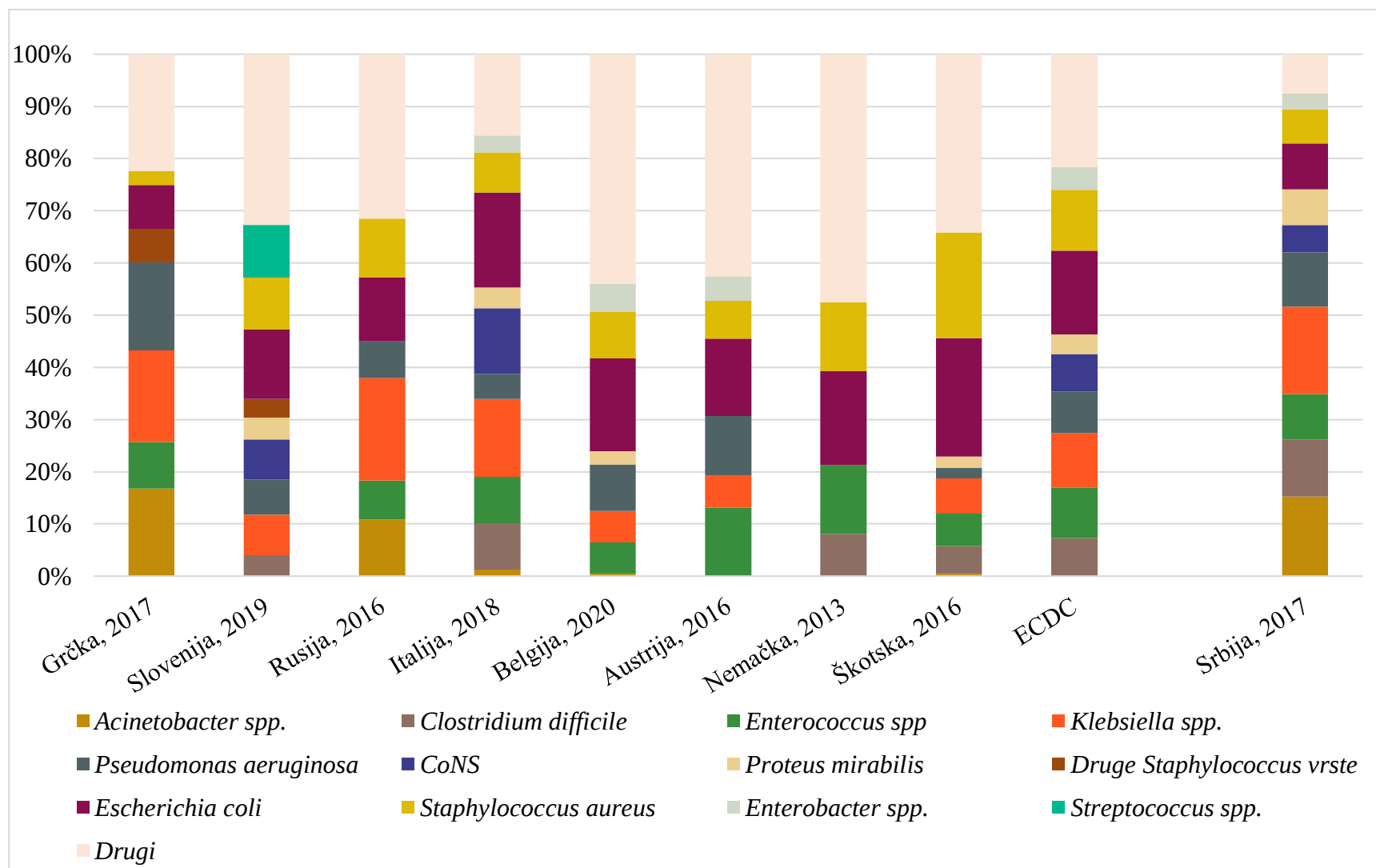


Figura 20. Profil uzročnika bolničkih infekcija u poslednjim nacionalnim studijama prevalencije. ECDC – evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti. Preuzeto iz (50).

Kada pogledamo profil uzročnika najčešćih tipova bolničkih infekcija (pneumonije, infekcije krvi, i infekcije urinarnog trakta) evropskih zemalja (50), vidimo drastične razlike. Za pneumonije, *Acinetobacter spp.* se ne pojavljuje među uzročnicima pneumonija u Belgiji i Estoniji, dok u Rumuniji sačinjava 39.5% svih uzročnika (Figura 21). Isto tako, koagulaza-negativan stafilocok, koji je u većini zemalja prisutan u malom broju (0% za Slovačku i Rumuniju do 13% u Francuskoj), je odgovoran za skoro polovinu (45.5%) svih bolničkih pneumonija u Estoniji. Još jedan primer je učestalost *Pseudomonas aeruginosa*-e kao uzročnika pneumonije, od 2.9% u Velikoj Britaniji do 35.7% u Mađarskoj. Kada uporedimo podatke iz naše JIL, dobijamo slične podatke sa susednim zemljama (Rumunija, Slovačka, Mađarska) da su *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, i *Klebsiella spp.* glavni uzročnici pneumonija u intenzivnoj nezi. Međutim, u toku KOVID-19 pandemije, *Acinetobacter spp.* postaje uzročnik dve trećine svih pneumonija, čime u potpunosti menja profil uzročnika i terapijske implikacije.

Slična je situacija sa uzročnicima infekcija krvi u intenzivnim negama različitih evropskih zemalja (Figura 22). Koagulaza-negativan stafilocok, kao jedan od najčešćih uzročnika infekcija krvi u Litvaniji (45.0%) i Nemačkoj (30.3%), nije odgovoran ni za jednu prijavljenu infekciju u Rumuniji (0.0%) i Estoniji kao susednoj zemlji Litvanije. U Estoniji, sa druge strane, *Enterococcus* je daleko najčešći uzročnik infekcija krvi (53.3%), u Mađarskoj je *Pseudomonas aeruginosa* (35.7%), dok je u Rumuniji *Klebsiella spp.* (34.8%). Kao i sa uzročnicima pneumonija, podaci iz naše JIN pokazuju sličnosti sa susednim zemljama, ali i značajnu promenu u profilu uzročnika tokom KOVID-19 pandemije, predominantno većom učestalošću *Acinetobacter spp.* koji je sa 17.5% porastao na skoro 40%.

I na kraju, uzročnici urinarnih infekcija u intenzivnoj nezi takođe pokazuju značajne razlike u evropskim zemljama (Figura 23). *Klebsiella spp.* je prisutna u rasponu od 0.0% (Estonija) do 38.3% (Rumunija), dok je *Escherichia coli* odgovorna za skoro polovinu svih urinarnih infekcija u Estoniji (44.4%) i Mađarskoj (42.9%), a za samo 14.1% u Rumuniji. U JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti, tokom KOVID-19 pandemije je došlo do značajnog porasta u učestalosti *Enterococcus spp.* kao uzročnika, kao i blagim porastom *Acinetobacter spp.*

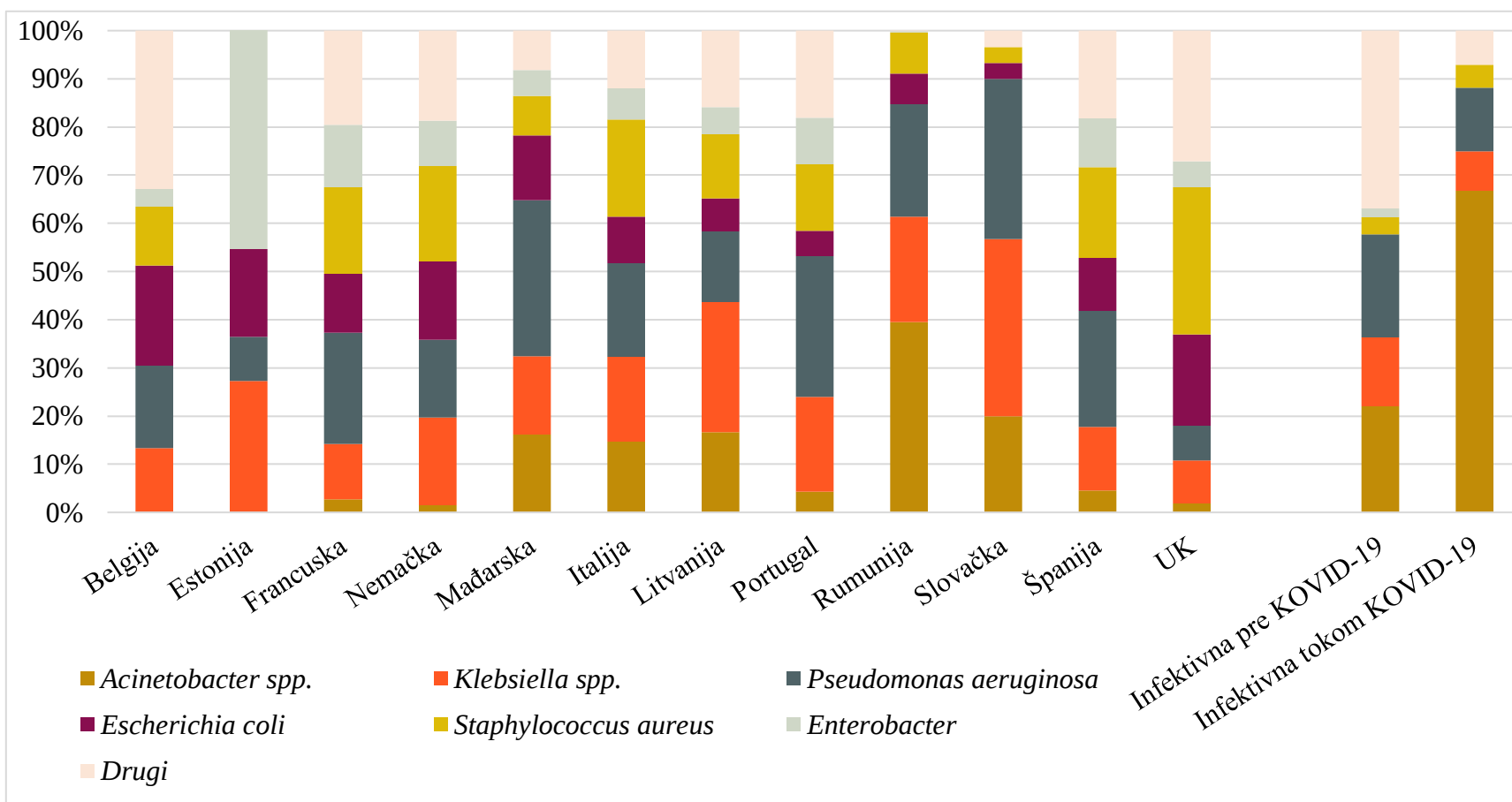


Figura 21. Profil uzročnika bolničkih pneumonija u poslednjem izveštaju Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti. UK – Ujedinjeno Kraljevstvo. Podaci preuzeti iz (50)

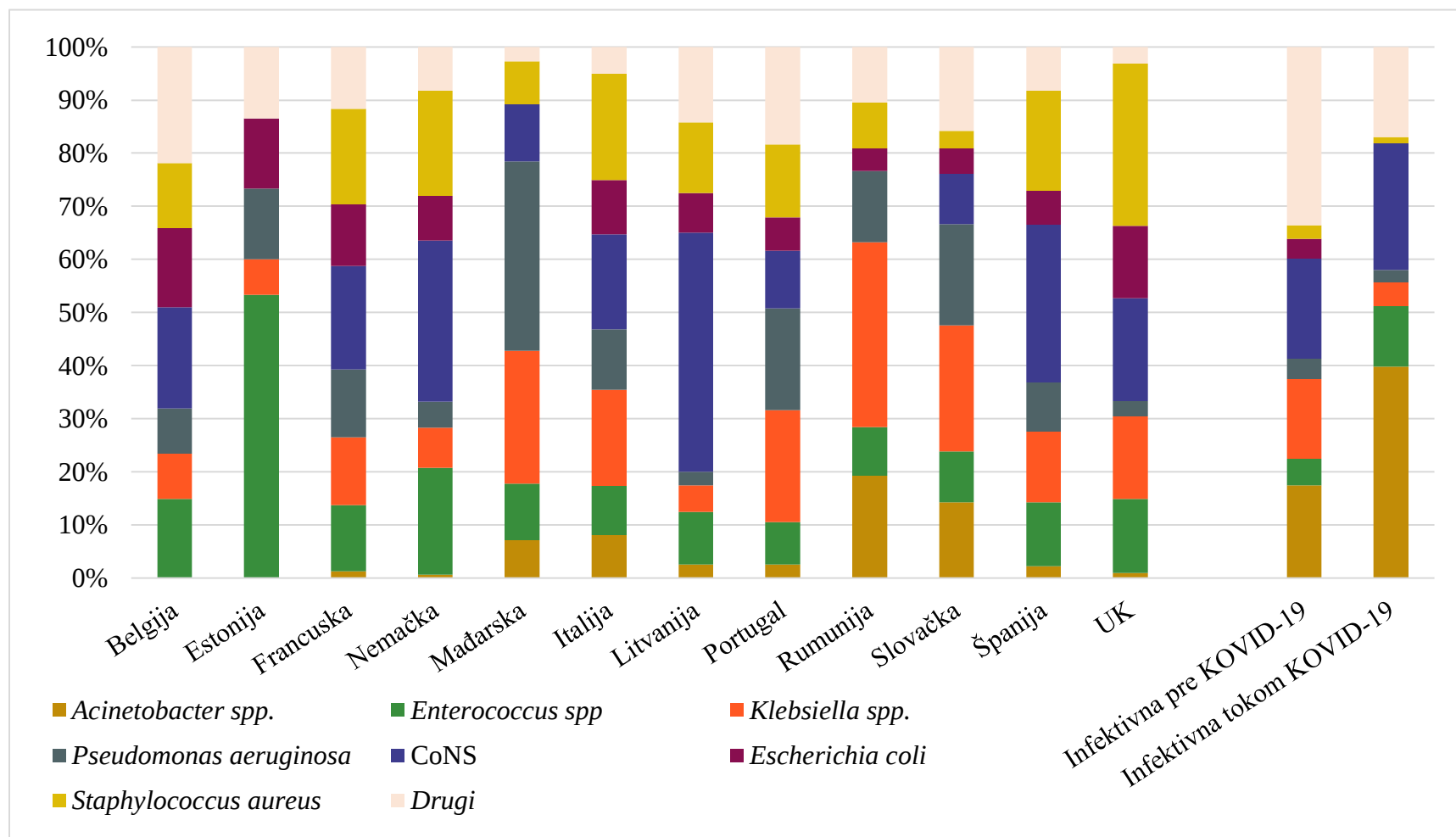


Figura 22. Profil uzročnika bolničkih infekcija krvi u poslednjem izveštaju Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti. UK – Ujedinjeno Kraljevstvo. Podaci preuzeti iz (50)

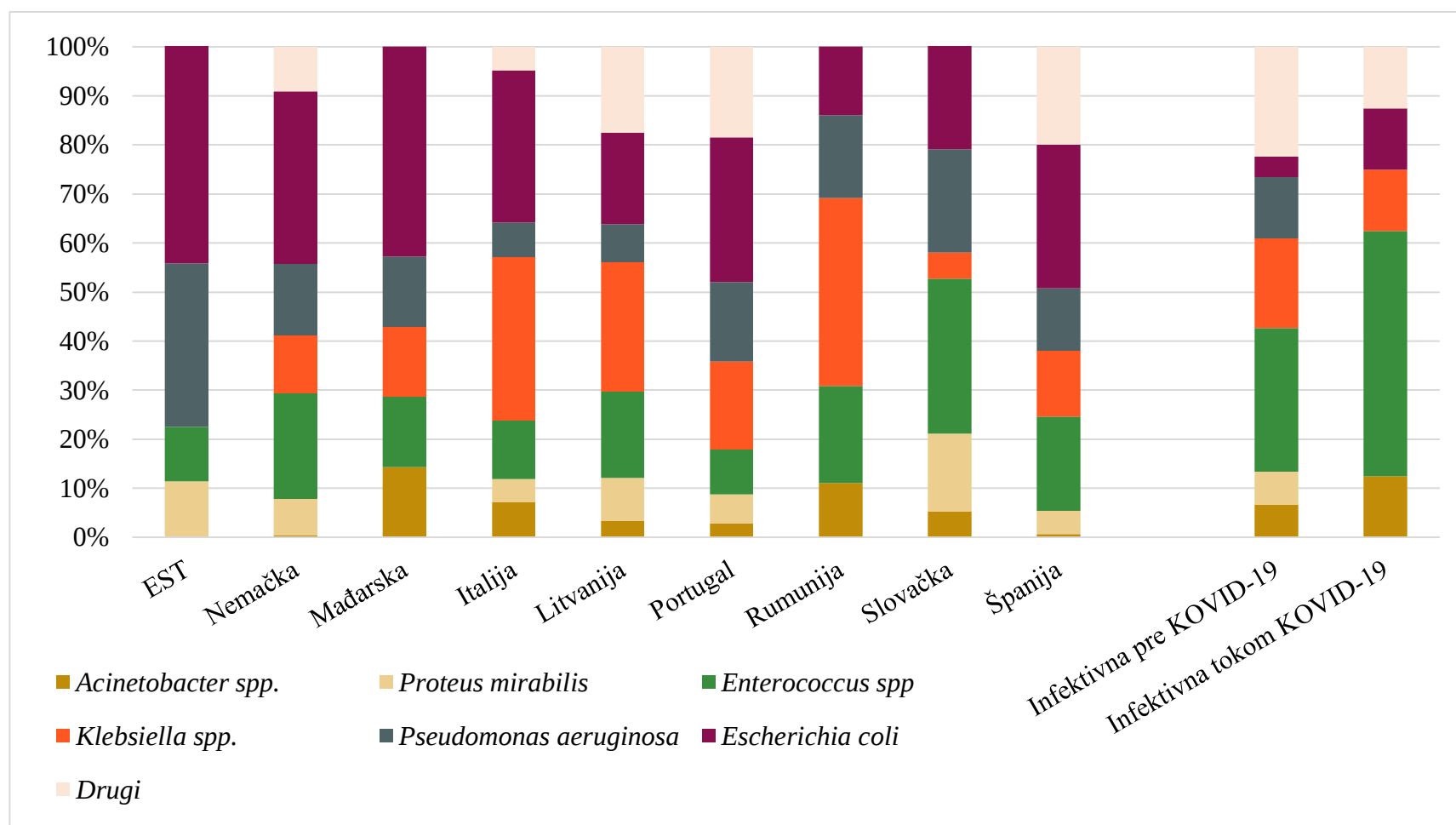


Figura 23. Profil uzročnika bolničkih infekcija urinarnog trakta u poslednjem izveštaju Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti. Podaci preuzeti iz (50)

Acinetobacter spp. je identifikovan kao glavni uzročnik bolničkih infekcija krvi i pneumonije u našoj studiji, i njegov porast u učestalosti tokom KOVID-19 pandemije je zabrinjavajući, ali i u skladu sa podacima u drugim zemljama (90–92). U sklopu *Acinetobacter spp.* spada pet patogenih vrsta gram-negativnih, aerobnih mikroorganizama: *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. seifertii*, *A. dijkshoorniae* i klinički najvažniji *A. Baumannii* (93). *Acinetobacter spp.* se može naći na svakoj površini u prirodi, sastavni je deo kožne flore čoveka i životinja, i u uslovima intaktne kožne barijere, ne izaziva infekciju. Međutim, zbog svojih sposobnosti da preživi u izuzetno suvim uslovima sa ograničenim nutritivnim potrebama, *Acinetobacter spp.* opstaje u bolničkoj sredini nakon njegovog „unošenja“ i može se izolovati sa postelje, nameštaja, lavaboa, i druge bolničke opreme (93,94). Iako se može preneti kapljičnim putem od strane kolonizovanih pacijenata, najpre se prenosi putem ruku od strane zdravstvenih radnika na pacijente, i u prisustvu invazivnih uređaja ili narušene kožne barijere, izaziva infekciju (93). Infekcije kože i mekih tkiva, krvi, i centralnog nervnog sistema su često izazvani ovim mikroorganizmom, ali su primarno odgovorni za pneumonije povezane sa veštačkom ventilacijom, što ih čini i jednim od najopasnijih organizama. U Srbiji, *Acinetobacter spp.* je godinama unazad prepoznat kao jedan od najznačajnijih uzročnika bolničkih infekcija (95), što je potvrđeno i rezultatima naše studije.

Razlog zbog čega su bolničke infekcije izazvane *Acinetobacter spp.* u intenzivnim negama izuzetno opasne po pacijente jeste vrlo visok stepen rezistencije ovih mikroorganizama na antibiotike, čime dolazimo do poslednjeg koraka u ispitivanju bolničkih infekcija, a ujedno i najzabrinjavajućim rezultatima našeg istraživanja. Kada govorimo o ukupnoj rezistenciji svih identifikovanih uzročnika, rezistencija ispod terapijskog praga od 20% (ukoliko je mikroorganizam rezistentan na individualni antibiotik u više od 20% slučajeva, ne preporučuje se dalje propisivanje zbog daljeg rasta rezistencije i uticaja na rezistenciju i drugih lekova), u našoj JIN viđena samo za dva antibiotika (linezolid, 2.7%; i kolistin 11.4%), dok su tigeciklin (24.7%) i vankomicin (32.4%) nešto iznad terapijskog praga. Činjenica da je procenat rezistencije uzročnika na sve ostale antibiotike preko 60% a u nekim slučajevima čak i preko 90% podržava prethodne rezultate nacionalnih i evropskih studija gde se navodi da je Srbija, posle Rumunije, zemlja sa najvećim „indeksom antimikrobne rezistencije“ (3), koji ispituje osetljivost glavnih uzročnika bolničkih infekcija na tzv. markere „prve linije“ – meticilin u slučaju *Staphylococcus aureus*-a, vankomicin u slučaju *Enterococcus spp.*, cefalosporini treće generacije u slučaju *Enterobacteriaceae*, i karbapenem za *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Ovaj

indeks se koristi u protokolu svih nacionalnih studija prevalencije prema ECDC vodiču, uključujući i našu, ali ovakvo ispitivanje antimikrobne rezistencije je ograničenog obima i samo delimično pomaže u izboru adekvatne terapije jer ne obuhvata ceo antibiotski spektar za različite uzročnije.

Problem visoke antimikrobne rezistencije u Srbiji je odavno poznat, za šta je odgovorno celokupno stanovništvo zajedno sa lekarskom zajednicom. Srbija je zemlja sa izuzetno viskom stopom upotrebe antibiotika (29), zbog činjenice da se oni i dalje mogu nabaviti van državne zdravstvene zaštite i koristiti bez lekarskog nadzora (96). Naša analiza trenda poslednjih 5 godina upravo i potvrđuje te rezultate, ali je nagli porast rezistencije na karbapeneme u poslednje dve godine praćenja, kao i značajno veće stope rezistencije na aminoglikozide, hinolone, i trimetoprim-sulfametoksazol tokom KOVID-19 pandemije posledica porasta *Acinetobacter spp.* i njegovog dominantnog prisustva u našoj intenzivnoj nezi. To se ogleda i u njegovom profilu rezistencije, gde se, izuzev kolistina i tigeciklina, rezistencija na preostale antibiotike premašuje 90%. Rezistencija *Acinetobacter spp.* na karbapeneme, smatrane “poslednjom linijom” lečenja bolničkih infekcija, je najteži aspekt njegovog prisustva u intenzivnoj nezi. To je jedan od glavnih razloga zašto je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila *Acinetobacter spp.* kao jedan od uzročnika za koje su hitno potrebni novi antibiotici radi efikasnijeg lečenja (97).

Kako bi se učestalost ovog mikroorganizma smanjila u našoj ili bilo kojoj intenzivnoj nezi, potrebno je sprovesti tzv. “vertikalnu” intervenciju prevencije ciljane protiv *Acinetobacter spp.* (98). Većina intervencija za prevenciju infekcije je „horizontalna“, sa ciljem da obuhvati sve uzročnike BI kroz opšte intervencije kao što je higijena ruku, korišćenje protektivne opreme, obrazovanje zaposlenih i porodice pacijenata u poseti, rukovođenje otpadom, i redovno čišćenje površina (98). U slučaju horizontalnih intervencija, izolacija pacijenata sa uzročnikom od interesa i posebni protokoli tokom kontakta, aktivno mikrobiološko testiranje u bolničkoj sredini pacijenata, zdravstvenog osoblja, i bolničkih površina, striktna upotreba antibiotika, i implementacija novih procedura za čišćenje i dezinfekciju su neki od primera „vertikalnih intervencija“ (99). Ovakve intervencije mogu drastično smanjiti, ili čak u potpunosti eliminisati uzročnike kao što su *Acinetobacter spp.*, i to u periodu od 12-18 meseci (100,101). Kao što je slučaj sa *Acinetobacter spp.*, podjednako zabrinjavajuć profil rezistencije se uočava kod

Pseudomonas aeruginosa-e, dok se kod *Klebsiella* spp. i *Enterococcus* spp. rezistencije na neke od antibiotika nešto manje.

Ovakvi podaci potvrđuju da je u sklopu nadzora bolničkih infekcija, pogotovu u intenzivnim negama, neophodno kontinuirano praćenje uzročnika za svaki tip infekcije, kako bi se utvrdio profil uzročnika i odredile adekvatne mere prevencije ali i lečenja. Korišćenjem digitalnih tehnologija i brzom analizom podataka se može pravovremeno reagovati u slučaju epidemije ili nagle promene u profilu uzročnika kao što je to bio slučaj tokom KOVID-19 pandemije.

U slučaju bolničkih infekcija, antibiotiska terapija se daje odmah pri postavljanju kliničke sumnje – tzv. „empirijska terapija“, a ciljana terapija se potencijalno koriguje nakon mikrobiološke potvrde uzročnika i rezultata osetljivosti na antibiotike. Mikrobiološka potvrda može potrajati i više dana (102,103), te su vodiči za empirijsku terapiju zasnovani na lokalnim epidemiološkim podacima o tipovima infekcija, uzročnicima i prethodnim rezultatima osetljivosti na antibiotike, ključni u pravovremenom lečenju bolničkih infekcija. Tek nakon mikrobiološke potvrde i rezultata osetljivosti može doći do korekcije u terapiji ukoliko je to neophodno.

Rana primena adekvatne empirijske terapije zasnovana na lokalnim epidemiološkim podacima uzročnika i njihove dosadašnje rezistencije na antibiotike je krucijalni korak u lečenju bolničkih infekcija, ali i kontroli upotrebe antibiotika (104,105). U slučaju rezultata naše JIL, mnogi antibiotici iz poslednjih vodiča dobre prakse o racionalnoj upotrebi antibiotika više ne deluju na uzročnike infekcija krvi, pneumonija, i infekcija urinarnog trakta (106). Pri poređenju nacionalnih preporuka i naših rezultata, vankomicin i metronidazol bi bili jedini antibiotici za empirijsko lečenje infekcija krvi, kolistin i potencijalno vankomicin za pneumonije, i linezolid za infekcije urinarnog trakta (Tabela 30). Za sve ostale lekove, stope rezistencije su postale previše visoke da bi se smatrale mogućim terapijskim opcijama, dok se za linezolid u slučaju pneumonija, odnosno aztreonam i ertapenem u slučaju urinarnih infekcija, ovi lekovi u našoj mikrobiološkoj laboratoriji ne testiraju.

Tabela 30. Preporučeni antibiotici u vodiču dobre prakse za infekcije krvi, pneumonije, i infekcije urinarnog trakta. Preuzeto iz (106)

Infekcija Krv (IK)	Pneumonija (PN)	Infekcija Urinarnog Trakta (IUT)
Cefotaksim	Cefotaksim	Vankomicin
Ceftazidim	Ceftriakson	Levofloksacin
Gentamicin	Cefepim	Piperacilin-Tazobaktam
Amikacin	Levofloksacin	Meropenem
Meropenem	Piperacilin-Tazobaktam	Gentamicin
Metronidazol	Meropenem	Amikacin
Vankomicin	Imipenem-cilastatin	Aztreonam
	Linezolid	Ertapenem
	Moksifloksacin	Linezolid
	Vankomicin	
	Kolistin	

Crvena – previsoki stepen rezistencije; Siva – ne testira se u našoj laboratoriji; Narandžasta – granična upotreba; Zelena – slobodna upotreba

Do nekonzistentnosti testiranja uzročnika na sve dostupne antibiotike dolazi iz više razloga. Prvo, neki mikroorganizmi imaju urođene mehanizme rezistencije zbog čega se pojedini antibiotici ne testiraju (107); kao posledica tih mehanizama rezistencije, profil testiranja, koji je standardizovan od strane EUKAST-a je drugačiji za različite uzročnike; i treće, neophodna oprema za adekvatno testiranje antimikrobne osetljivosti na antibiotike nije uvek dostupna, što može uticati na praćenje EUKAST protokola.

Detaljno mikrobiološko ispitivanje uzročnika bolničkih infekcija je krucijalan korak u uspostavljanju podataka vezanih za rezistenciju na antibiotike koji su neophodni u kreiranju vodiča za empirijsku i ciljanu terapiju.

Uz potrebu za detaljnim mikrobiološkim ispitivanjem, uvršćivanje novih lekova za sve tipove infekcije u republici Srbiji je neophodan korak u borbi protiv bolničkih infekcija. U Sjedinjenim Američkim Državama i u Evropskoj Uniji (Tabela 31), odobreni su mnogi lekovi za lečenje tzv. „komplikovanih infekcija“ stečenih u bolničkoj sredini (108–110):

Tabela 31. Lekovi odobreni za lečenje bolničkih infekcija krvi, pneumonija, i infekcija urinarnog trakta u svetu koji nisu dostupni u Republici Srbiji (Nisu na listi lekova koji se izdaju na teret sredstava Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja).

Infekcija Krv	Pneumonija	Infekcija Urinarnog Trakta
Aztreonam	Ceftolozan-Tazobaktam	Cefiderokol
Aztreonam/Avibaktam	Ceftazidim-avibaktam	Meropenem/varbobaktam
Cefiderokol	Cefiderokol	Plazomicin
Ceftobiprol	Aztreonam	Imipenem/cilastatin + relebaktam
Ceftolozan/Tazobaktam		
Ceftarolin		
Ceftazidim/avibaktam		
Daptomicin		
Eravaciklin		
Ertapenem		
Fosfomicin		
Relebaktam		
Meropenem/varbobactam		
Plazomicin		
Tigeciklin		

Preduslov za uvođenje novih lekova su upravo lokalni epidemiološki podaci sakupljeni iz više intenzivnih nega različitih tipova, na većem broju pacijenata, zbog čega su ovakve studije

neophodne i u drugim intenzivnim negama u UKCS i drugim sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama.

Strategija borbe protiv bolničkih infekcija je kompleksna i zahteva multidimenzionalno praćenje i analizu podataka da bi došlo do podataka na osnovu kojih se mogu planirati adekvatne mere prevencije, nadzora, i kontrole. Ali takav pristup je neophodan kako bi se sprečile tri glavne posledice koje nastaju zbog ovog bolničkih infekcija:

Na prvom i najvažnijem mestu, bolničke infekcije direktno povećavaju rizik od smrtnog ishoda tokom bolničkog lečenja (111), što je potvrđeno i u našoj studiji. Pacijenti koji su dobijali bolničke infekcije u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS su češće završavali svoje lečenje smrtnim ishodom, i procenat umrlih sa BI u poslednjoj godini praćenja je bio ujedno i najveći. U četvrtoj godini praćenja, skoro dve trećine (64.9%) pacijenata čije je lečenje završeno smrtnim ishodom su imali bolničku infekciju tokom hospitalizacije, dok je taj broj u petoj i poslednjoj godini praćenja bio čak 77.2%. Godinama unazad, bolničke infekcije su prepoznate kao primarni preventabilni uzrok smrti tokom bolničkog lečenja (112), sa nacionalnim studijama koje pokazuju četiri puta veći rizik od mortaliteta (113). U Republici Srbiji, u izveštajima zaraznih bolesti (43), kao i nacionalnim studijama prevalencije (48), ne postoji podatak koliko pacijenata je u našoj zemlji umrlo direktno zbog posledica bolničkih infekcija, niti broj pacijenata kod kojih su bolničke infekcije indirektno doprinele smrtnom ishodu. Retrospektivan dizajn naše studije nam nije omogućio da utvrdimo koliko pacijenata je umrlo usled komplikacija nastalih bolničkim infekcijama, ali činjenica da je preko 75% pacijenata čije se lečenje završilo smrtnim ishodom imalo bolničku infekciju govori u prilog da one sigurno doprinose smrtnom ishodu u određenom broju pacijenata.

Zbog prirode njihovog nastajanja, sudsko-medicinski aspekti bolničkih infekcija predstavljaju dodatan sloj kompleksnosti u određivanju uzroka smrti (114). Iako su bolničke infekcije u velikoj meri preventabilne (115), one se ipak ne mogu u potpunosti eliminisati, čak i pri rigoroznoj primeni procedura vezanih za prevenciju i kontrolu, ali i samo lečenje bolničkih infekcija. Kao i sa bilo kojim drugim preventabilnim uzrocima smrti, transparentnost medicinske dokumentacije i celokupnog toka lečenja za svakog pacijenta je preduslov za utvrđivanje eventualne greške ili čak nemara od strane medicinskog osoblja (116), dok zdravstvenim sistemima omogućava stvaran uvid u uticaj bolničkih infekcija na mortalitet.

Bolničke infekcije su primarni uzrok preventabilnog mortaliteta i morbiditeta kod hospitalizovanih bolesnika, i u sklopu nadzora nad bolničkim infekcijama, neophodno je ustanoviti koliko pacijenata je preminulo tokom lečenja kao direktna posledica bolničke infekcije.

Drugo, bolničke infekcije produžavaju trajanje bolničkog lečenja (117,118), što stavlja pacijente pod veći rizik od komplikacija primarne bolesti, a samim tim i od pojave novih epizoda bolničkih infekcija. U našoj studiji, medijana boravka u bolnici je bila duplo veća kod pacijenata koji su imali bolničku infekciju tokom hospitalizacije u odnosu na one koji nisu, dok druge studije opisuju trostruko (113), ili čak desetostruko veći broj bolničkih dana kod pacijenata sa bolničkim infekcijama (119). Uz podizanje rizika od komplikacija primarne bolesti, produženo lečenje pacijenata značajno utiče na mogućnost pružanja zdravstvene zaštite i otežava organizaciju rada. Različiti tipovi infekcija mogu u različitoj meri produžiti dužinu trajanja lečenja (118), ali smanjenje bolničkih kapaciteta usled preventabilnih faktora, pogotovu u okolnostima kao što je KOVID-19 pandemija, smanjuje kapacitet zdravstvenih ustanova (120). Analize izgubljenih bolničkih dana zbog produženog lečenja usled bolničkih infekcija su pokazale da se preko 58 000 bolničkih dana svake godine izgubi u Škotskoj (30), skoro 56 000 u Singapuru (121), i preko 90 000 u Francuskoj (113).

Studije koje se odnose na izgubljene bolničke dane povezane sa bolničkim infekcijama nisu rađene u Republici Srbiji, a one su sastavni deo ekonomskih evaluacija koje se rade u sklopu analize problema bolničkih infekcija. Time dolazimo do trećeg, do sada neistraženog efekta bolničkih infekcija u Republici Srbiji, a to je finansijsko opterećenje na zdravstveni sistem i troškovi lečenja. Ekonomske analize su izuzetno bitan deo strategije u borbi protiv bolničkih infekcija razvijenih zemljama (122), te se oslanjaju na različite tipove studija isplativosti u cilju izbora intervencija, organizacija rada, broja kadra, ali i konkretnih mera u suzbijanju bolničkih infekcija kako bi pružili što kvalitetniju zdravstvenu zaštitu. Ovo je prva studija koja je analizirala direktne medicinske troškove bolesnika hospitalizovanih u intenzivnoj nezi kod pacijenata sa bolničkim infekcijama. Rezultati pokazuju da su troškovi usluga medicinskog osoblja, potrošnih materijala, lekova, laboratorijskih testiranja, i bolničkih troškova svi veći kod pacijenata sa bolničkom infekcijom, sa medijanom RSD 494,203.01 u poređenju sa RSD 194.050,17 kod pacijenata koji nisu imali BI. Logično, najveći relativni skok u troškovima je u kategoriji antibiotika, ali je u svim kategorijama troškova potvrđena statistička značajnost. Troškovi su još

veći ukoliko pacijent dobije 2 ili više bolničke infekcije tokom hospitalizacije, sa medijanom troškova od 731,917.05 dinara, što znači da je finansijski teret ovakvog pacijenta skoro četiri puta veći. Ipak, najvažniji podatak do kog smo došli jeste koliko bolničke infekcije povećavaju troškove lečenja, bez obzira na faktore vezane za pacijenta i težinu kliničke slike. Kod pacijenata sa jednom bolničkom infekcijom, dodatan trošak je iznosio 216,079.99 dinara, a u slučaju pacijenta koji je imao 2 ili više bolničke infekcije, dodatni troškovi su bili 604,640.63 dinara. Po prvi put, u Republici Srbiji postoji podatak koliko pojedinačna epizoda bolničke infekcije košta, odnosno koliko novca se dodatno potroši u slučaju dobijanja bolničke infekcije u intenzivnoj nezi.

Ekonomске analize, koristeći različite metodologije, ukazuju na razlike u troškovima pacijenata sa i bez bolničkih infekcija, dodatnih troškovi (121), specifičnih tipova infekcija (123), određenih uzročnika (119). U poređenju sa ekonomskim analizama drugih zemalja (Tabela 32), vidimo zabrinjavajuć podatak da su dodatni troškovi u našoj jedinici intenzivne nege približni nekim od studija koje su ispitivale ovaj problem u daleko razvijenijim zemljama. Obimnije ekonomske evaluacije omogućavaju ispitivanje troškova bolničkih infekcija na nacionalnom nivou, kako bi se utvrdilo stvarno opterećenje zdravstvenog sistema i državnog budžeta (Tabela 33).

Tabela 32. Ekonomske analize troškova bolničkih infekcija

Država, godina	Tip studije	Dodatni troškovi BI
Singapur, 2021 (121)	Monte Karlo Simulacija 10 javnih bolnica	\$1,362 za svaku epizodu
SAD, 2021 (124)	8-godišnja retrospektivna multicentrična studija	\$30,998 MRSA \$74,306 CRA
SAD, 2019 (125)	Retrospektivna studija iz nacionalnog registra od 7.1 miliona ljudi	\$1,718 MRSA \$4,617 CDI \$3,570 ≥ 2 BI
Kanada, 2019 (119)	4-godišnja retrospektivna studija na nivou cele provincije Alberta	CAD47,016 MRSA
SAD, 2015 (126)	Prospektivna multicentrična studija kardiohirurških intervencija u sklopu mreže kliničkih istraživanja	\$38,000 za svaku epizodu
Nemačka, 2019 (127)	4-godišnja retrospektivna studija jednog centra	€9000 CDI
Španija, 2017 (128)	7-godišnja retrospektivna studija jednog centra	€15,526 za svaku epizodu
Nemačka, 2016 (52)	Prospektivna multicentrična studija 31 intenzivne nege	€5,823-€11,840 za svaku epizodu
Kina, 2017 (129)	3-godišnja prospektivna multicentrična studija	\$6173 za svaku epizodu
Kina, 2018 (130)	2-godišnja prospektivna studija jednog centra	\$2854 za svaku PN
Iran, 2018 (131)	1-godišnja retrospektivna studija jednog centra	\$3,627 za svaku epizodu
SAD, 2013 (123)	Monte Karlo simulacija	\$45,814 IK-CVK \$40,144 VAP \$20,785 IO \$11,285 CDI \$896 IUT
Nemačka, 2018 (55)	3-godišnja retrospektivna studija jednog centra	\$13,157 za VRE u odnosu na VSE
Srbija, 2023 (132)	1-godišnja retrospektivna studija jednog centra	€1,846 za svaku epizodu €5,168 za ≥ 2 BI

BI – bolnička infekcija; MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*; CRA – karbapenem-rezistentni *Acinetobacter baumannii*; CDI – *Clostridium difficile enterocolitis*. PN – pneumonija; IK – infekcija krvi; CVK – centralni venski kateter; VAP – pneumonija povezana sa veštačkom ventilacijom; IUT – infekcija urinarnog trakta; VRE – vankomicin-rezistentant *Enterococcus faecalis*; SAD – Sjedinjene Američke Države.

Koristeći različite metodologije, države visokog stepena ekonomskog razvoja su pokazale ogromno opterećenje zdravstvenih sistema usled bolničkih infekcija (Tabela 33):

Tabela 33. Nacionalni godišnji troškovi nastali zbog bolničkih infekcija

Država, godina	Tip studije	Nacionalni godišnji troškovi BI
UK, 2021 (30)	Multicentrična studija	£772M (328M-2,192B)
SAD, 2013 (31)	Sistematski pregled	\$96-147B
Singapur, 2021 (121)	Monte Karlo simulacija	\$114.4M
Francuska, 2013 (113)	Nacionalna studija	€57.8M nakon hirurških intervencija

UK – Ujedinjeno Kraljevstvo; SAD – Sjedinjene Američke Države. BI – bolnička infekcija.

Prema našim podacima, u periodu od skoro 9 meseci tokom KOVID-19 pandemije, na JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS, dodatan trošak bolničkih infekcija iznosio je oko 18,706,010.32 dinara (14,287,977.69 – 23,124,654.56 dinara), što bi bilo preko 150.000 EUR. (122.110- EUR – 197.640). S obzirom da je ovaj trošak iz samo jedne intenzivne nege u periodu koji je manji od godinu dana, može se slobodno proceniti dodatan trošak bolničkih infekcija u intenzivnim negama u Srbiji od više miliona, ili čak desetine miliona evra na godišnjem nivou.

Ekonomске analize bolničkih infekcija u Republici Srbiji su neophodan korak u daljoj borbi protiv bolničkih infekcija kako bi se utvrdilo njihovo sveukupno opterećenje na zdravstvene sisteme i budžet Republike Srbije.

Druga strana ekonomskih analiza jeste da omogućavaju kompleksnije i preciznije ispitivanje određenih intervencija u borbi protiv bolničkih infekcija. Uz primarni cilj poboljšanja kvaliteta zdravstvene zaštite, ekonomske analize imaju važnu ulogu pri uvođenju novih intervencija (133), novih antibiotika (57), ili promene organizacije rada i broja zdravstvenog osoblja (134).

Korišćenje studija isplativosti ili efektivnosti je redovna praksa zdravstvenih sistema, a s obzirom da je javni zdravstveni sistem u Republici Srbiji u potpunosti besplatan za sve građane, izvođenje ekonomskih analiza u sklopu suzbijanja i borbe protiv bolničkih infekcija bi značajno pomogle u poboljšanju funkcionisanja sistema i poboljšale uslove za rad.

Naša studija je imala nekoliko važnih limitacija. Prvo, retrospektivni dizajn studije je onemogućio kompletniji uvid u faktore rizika za pojedinačne tipove bolničkih infekcija, kao i

detaljnije određivanje infekcija koje su bile povezane sa invazivnim uređajima (tzv. „Device-associated“), a samim tim i adekvatniju klasifikaciju određenih tipova BI. Na primer, identifikacija broja infekcija krvi povezanih sa centralnim venskim kateterom (IK-CVK) ili pneumonija povezanih sa veštačkom ventilacijom bi značajno pomogla u daljem razmatranju promena u merama prevencije i strategije protiv bolničkih infekcija. Takođe, detaljnije ispitivanje efekta empirijske i ciljanje terapije bolničkih infekcija u sklopu analize mortaliteta nije bilo moguće. Iako je period ispitivanja bio dugačak, sa pacijentima različitih dijagnoza uključujući i KOVID-19, studija je obuhvatala samo jednu intenzivnu negu u kojoj nije bilo infekcija operativnog mesta, jednog od glavnih tipova bolničkih infekcija. Što se tiče troškova, retrospektivni dizajn studije je onemogućio analizu troškova po tipovima bolničkih infekcija, a celokupna ekonomska analiza je sprovedena samo u toku KOVID-19 pandemije zbog činjenice da je 2020. godina bila prva cela fiskalna godina u kojoj je elektronski sistem pacijenata, a samim tim i podaci o troškovima, bio dostupan. Takođe, ekonomska analiza nije obuhvatala indirektne medicinske troškove i ispitivanje izgubljenih godina očekivanog života („Disability-adjusted life years“ – DALY), što je česta praksa u ispitivanju finansijskog uticaja bolničkih infekcija. I na kraju, rezultati ove studije se ne mogu generalizovati, već su slične studije iz različitih tipova intenzivnih nega i različite populacije pacijenata neophodne za takvu vrstu zaključaka.

Bolničke infekcije su kompleksan problem koji ima značajan uticaj na pacijente i celokupan zdravstveni sistem. Kontinuirani multidisciplinarni, i modernizovani pristup kroz digitalizaciju celokupne strategije za prevenciju, nadzor, kontrolu, i suzbijanje bolničkih infekcija je neophodan za uspešniju borbu protiv ovog javnozdravstvenog izazova u Republici Srbiji.

Preporuke za Digitalni Registar

- *U svakoj sekundarnoj i tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi u Republici Srbiji sa elektronskim sistemom zdravstvenih kartona potrebno je formirati javni digitalni registar bolničkih infekcija koji bi omogućio brže, lakše, i potpunije prijavljivanje bolničkih infekcija.*
- *Tip infekcije, uzročnik, kompletno testiranje osetljivosti uzročnika na antibiotike, povezani faktori rizika (upotreba uređaja, komorbiditeti, i sl.) su sastavne informacije koje treba da sadrže prijavu bolničke infekcije u digitalnom registru.*

- *Analiza podataka u digitalnom registru treba da se vrši na nivou odeljena, pogotovu na nivou jedinica intenzivne nege, gde se očekuju najviše stope bolničkih infekcija i najveći varijabilitet u zavisnosti od tipa intenzivne nege.*
- *Generisanje mesečnih ili godišnjih izveštaja može biti automatsko, sa ciljem redovne analize podataka i optimizacije mera prevencije i kontrole u cilju smanjenja uticaja bolničkih infekcija na pacijente.*
- *Ekonomске analize se, u sklopu digitalnog registra, mogu raditi automatski, i takođe prezentovati u sklopu redovnih mesečnih ili godišnjih izveštaja.*

7. ZAKLJUČCI

- Bolničke infekcije su prisutne u značajnoj meri u JIL Klinike za infektivne i tropske bolesti UKCS, gde je u periodu od 5 godina svaki četvrti pacijent imao barem jednu bolničku infekciju.
- Infekcije krvi i pneumonije su tipovi bolničkih infekcija dijagnostikovani u najvećem broju, sa *Acinetobacter spp.* kao najčešćim uzročnikom kod oba tipa infekcija.
- Upotreba svih invazivnih uređaja, kao i dijagnoza CNS infekcije su potvrđeni kao faktori rizika za dobijanje bolničke infekcije.
- Tokom KOVID-19 pandemije, došlo je do značajne promene u tipovima bolničkih infekcija, uzročnika, i osetljivosti uzročnika na antibiotike.
- Analizom trenda nije utvrđena statistički značajna promena u osetljivosti uzročnika na antibiotike, osim naglog skoka u rezistenciji uzročnika na karbapenem u poslednje dve godine praćenja.
- Značajan broj pacijenata koji je umrlo u intenzivnoj nezi je imalo bolničku infekciju, koje su potvrđene i kao faktor rizika za mortalitet.
- Dijagnoza KOVID-19, kao i upotreba invazivnih uređaja tokom hospitalizacije, je bila povezana sa smrtnim ishodom kod bolesnika koji su imali bolničku infekciju.
- Ekonomska analiza je pokazala značajne dodatne troškove prouzrokovane bolničkim infekcijama u svim kategorijama troškova, pogotovu ako je tokom hospitalizacije stečeno ≥ 2 bolničke infekcije.

8. LITERATURA

1. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Marković-Denić M, Šuljagić V, Mijović B, Dragovac G, Đorđević Z. Bolničke infekcije: Definicije. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. 2017.
3. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(46):1800516.
4. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar MB. Health care-associated infections & an overview. *Infect Drug Resist*. 2018 Nov;11:2321–33.
5. Kärki T, Plachouras D, Cassini A, Suetens C. Burden of healthcare-associated infections in European acute care hospitals. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169(S1):3–5.
6. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLOS Med*. 2016;13(10):e1002150.
7. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections That Are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(2):101–14.
8. Shannon, P. Eliminating hospital acquired infections: is it possible? Is it sustainable? Is it worth it? *Trans Am Clin Clim Assoc*. 2011;(122):103–14.
9. Maeda M, Takuma T, Seki H, Ugajin K, Naito Y, Yoshikawa M, et al. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection. *J Infect Chemother*. 2016;22(2):90–5.
10. Fernando SA, Gray TJ, Gottlieb T. Healthcare-acquired infections: prevention strategies: Preventing healthcare-acquired infection. *Intern Med J*. 2017;47(12):1341–51.
11. Verberk JDM, Aghdassi SJS, Abbas M, Naclér P, Gubbels S, Maldonado N, et al. Automated surveillance systems for healthcare-associated infections: results from a European survey and experiences from real-life utilization. *J Hosp Infect*. 2022;122:35–43.
12. Wen R, Li X, Liu T, Lin G. Effect of a real-time automatic nosocomial infection surveillance system on hospital-acquired infection prevention and control. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):857.
13. De Corte T, Van Hoecke S, De Waele J. Artificial Intelligence in Infection Management in the ICU. *Crit Care*. 2022;26(1):79.

14. Rajakaruna SJ, Liu WB, Ding YB, Cao GW. Strategy and technology to prevent hospital-acquired infections: Lessons from SARS, Ebola, and MERS in Asia and West Africa. *Mil Med Res*. 2017;4(1):32.
15. Klavs I, Serdt M, Korošec A, Lejko Zupanc T, Pečavar B. Prevalence of and factors associated with healthcare-associated infections in Slovenian acute care hospitals: Results of the third national survey. *Slov J Public Health*. 2019;58(2):62–9.
16. Deptuła A, Trejnowska E, Dubiel G, Żukowski M, Misiewska-Kaczur A, Ozorowski T, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in Polish adult intensive care units: summary data from the ECDC European Point Prevalence Survey of Hospital-associated Infections and Antimicrobial Use in Poland 2012–2014. *J Hosp Infect*. 2017;96(2):145–50.
17. van der Kooi TII, de Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):271.
18. Rodríguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Cañon-Montañez W. Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017;45(12):e149–56.
19. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LAP, Gropmann A, Sohr D, et al. Nosocomial Infection and Antibiotic Use. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;9.
20. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
21. Avershina E, Shapovalova V, Shipulin G. Fighting Antibiotic Resistance in Hospital-Acquired Infections: Current State and Emerging Technologies in Disease Prevention, Diagnostics and Therapy. *Front Microbiol*. 2021;12:707330.
22. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1290–7.
23. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81.
24. Goetghebeur M, Landry PA, Han D, Vicente C. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* : A Public Health Issue with Economic Consequences. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2007;18(1):27–34.
25. Wu Q, Sabokroo N, Wang Y, Hashemian M, Karamollahi S, Kouhsari E. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):101.
26. Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Eurosurveillance*. 2021;11;26(45)
27. Balfousias T, Apostolopoulos A, Angelis S, Filippou D, Maris S. Pandrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* Infection Identified in a Non-intensive Care Unit Patient: A Case Study. *Cureus*. 2019;12.

28. Cao Z, Yue C, Kong Q, Liu Y, Li J. Risk Factors for a Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection: A Five-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist.* 2022;15:641–54.
29. Tomas A, Pavlović N, Stilinović N, Horvat O, Paut-Kusturica M, Dugandžija T, et al. Increase and Change in the Pattern of Antibiotic Use in Serbia (2010–2019). *Antibiotics.* 2021;10(4):397.
30. Manoukian S, Stewart S, Graves N, Mason H, Robertson C, Kennedy S, et al. Bed-days and costs associated with the inpatient burden of healthcare-associated infection in the UK. *J Hosp Infect.* 2021;114:43–50.
31. Marchetti A, Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ.* 2013;16(12):1399–404.
32. How Should Economic Analyses Inform Nosocomial Infection Control? *AMA J Ethics.* 2021;23(8):E631-638.
33. Moon RC, Brown H, Rosenthal N. Healthcare Resource Utilization of Patients With COVID-19 Visiting US Hospitals. *Value Health.* 2022;25(5):751–60.
34. Kadri SS, Sun J, Lawandi A, Strich JR, Busch LM, Keller M, et al. Association Between Caseload Surge and COVID-19 Survival in 558 U.S. Hospitals, March to August 2020. *Ann Intern Med.* 2021;174(9):1240–51.
35. Couarraze S, Delamarre L, Marhar F, Quach B, Jiao J, Avilés Dorlhiac R, et al. The major worldwide stress of healthcare professionals during the first wave of the COVID-19 pandemic – the international COVISTRESS survey. *PLOS ONE.* 2021;16(10):e0257840.
36. Sinsky CA, Brown RL, Stillman MJ, Linzer M. COVID-Related Stress and Work Intentions in a Sample of US Health Care Workers. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(6):1165–73.
37. Baker MA, Sands KE, Huang SS, Kleinman K, Septimus EJ, Varma N, et al. The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. *Clin Infect Dis.* 2022;74(10):1748–54.
38. Halverson T, Mikolajczak A, Mora N, Silkaitis C, Stout S. Impact of COVID-19 on hospital acquired infections. *Am J Infect Control.* 2022;50(7):831–3.
39. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454–65.
40. Voidazan S, Albu S, Toth R, Grigorescu B, Rachita A, Moldovan I. Healthcare Associated Infections—A New Pathology in Medical Practice? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):760.
41. Bendala Estrada AD, Calderón Parra J, Fernández Carracedo E, Muiño Míguez A, Ramos Martínez A, Muñoz Rubio E, et al. Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1144.
42. Službeni Glasnik. Pravilnik o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija. 2020.
43. Institut za Javno Zdravlje “Milan Jovanović Batut”. Izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2019. Godinu. 2020.

44. Ćirković I, Marković-Denić L, Bajčetić M, Dragovac G, Đorđević Z, Mioljević V, et al. Microbiology of Healthcare-Associated Infections: Results of a Fourth National Point Prevalence Survey in Serbia. *Antibiotics*. 2022;11(9):1161.
45. Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, Folic MM, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Health care-acquired infections in neonatal intensive care units: Risk factors and etiology. *Am J Infect Control*. 2015;43(1):86–8.
46. Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis*. 2015;38:46–51.
47. Markovic-Denic L, Nikolic V, Toskovic B, Brankovic M, Crnokrak B, Popadic V, et al. Incidence and Risk Factors for *Clostridioides difficile* Infections in Non-COVID and COVID-19 Patients: Experience from a Tertiary Care Hospital. *Microorganisms*. 2023;11(2):435.
48. Marković Denić Lj, Šuljagić V, Dragovac G, Mijović B, Đorđević Z, Janićijević I, et al. Četvrta nacionalna studija prevalencije bolničkih infekcija i potrošnje antibiotika 2017. Beograd, 2018.
49. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals: protocol version 6.1, ECDC PPS; 2022.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
51. Scott RD, Culler SD, Rask KJ. Understanding the Economic Impact of Health Care-Associated Infections: A Cost Perspective Analysis. *J Infus Nurs*. 2019;42(2):61–9.
52. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. Zeeb H, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0146381.
53. Nanao T, Nishizawa H, Fujimoto J, Ogawa T. Additional medical costs associated with ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit in Japan. *Am J Infect Control*. 2021;49(3):340–4.
54. Restrepo MI, Anzueto A, Arroliga AC, Afessa B, Atkinson MJ, Ho NJ, et al. Economic Burden of Ventilator-Associated Pneumonia Based on Total Resource Utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(05):509–15.
55. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):1.
56. Graves N, Page K, Martin E, Brain D, Hall L, Campbell M, et al. Cost-Effectiveness of a National Initiative to Improve Hand Hygiene Compliance Using the Outcome of Healthcare Associated *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. Deshpande A, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0148190.
57. Barmpouni M, Gordon JP, Miller RL, Pritchard CRJ, Dennis JW, Grammelis V, et al. Estimating the Clinical and Economic Impact of Introducing a New Antibacterial into Greek Clinical Practice for the Management of Hospital-Acquired Infections with Limited Treatment Options. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):527–43.

58. Bordino V, Vicentini C, D'Ambrosio A, Quattrocchio F, Zotti CM, Novati R, et al. Burden of healthcare-associated infections in Italy: incidence, attributable mortality and disability-adjusted life years (DALYs) from a nationwide study, 2016. *J Hosp Infect.* 2021;113:164–71.
59. Health Protection Scotland Report. Scottish National Point Prevalence Survey of Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Prescribing 2016. Health Protection Scotland. 2017.
60. Deptuła A, Trejnowska E, Ozorowski T, Hryniewicz W. Risk factors for healthcare-associated infection in light of two years of experience with the ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infection and antimicrobial use in Poland. *J Hosp Infect.* 2015;90(4):310–5.
61. Kritsotakis EI, Kontopidou F, Astrinaki E, Roumbelaki M, Ioannidou E, Gikas A. Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: a national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect Drug Resist.* 2017;10:317–28.
62. the Belgian Point Prevalence Survey Study Group, Vandaal E, Latour K, Goossens H, Magerman K, Drapier N, et al. Point prevalence survey of antimicrobial use and healthcare-associated infections in Belgian acute care hospitals: results of the Global-PPS and ECDC-PPS 2017. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):13.
63. Segagni Lusignani L, Blacky A, Starzengruber P, Diab-Elschahawi M, Wrba T, Presterl E. A national point prevalence study on healthcare-associated infections and antimicrobial use in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(3–4):89–94.
64. Zingg W, Metsini A, Balmelli C, Neofytos D, Behnke M, Gardiol C, et al. National point prevalence survey on healthcare-associated infections in acute care hospitals, Switzerland, 2017. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2019;24(32):1800603.
65. Gubbels S, Nielsen J, Voldstedlund M, Kristensen B, Schønheyder HC, Ellermann-Eriksen S, et al. National Automated Surveillance of Hospital-Acquired Bacteremia in Denmark Using a Computer Algorithm. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(5):559–66.
66. Adlassnig KP, Berger A, Koller W, Blacky A, Mandl H, Unterasinger L, et al. Healthcare-associated infection surveillance and bedside alerts. *Stud Health Technol Inform.* 2014;198:71–8.
67. Freeman R, Moore LSP, García Álvarez L, Charlett A, Holmes A. Advances in electronic surveillance for healthcare-associated infections in the 21st Century: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2013;84(2):106–19.
68. Russo PL, Shaban RZ, Macbeth D, Carter A, Mitchell BG. Impact of electronic healthcare-associated infection surveillance software on infection prevention resources: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2018;99(1):1–7.
69. Streefkerk HRA, Verkooijen RP, Bramer WM, Verbrugh HA. Electronically assisted surveillance systems of healthcare-associated infections: a systematic review. *Eurosurveillance.* 2020;1.
70. Sips ME, Bonten MJM, van Mourik MSM. Automated surveillance of healthcare-associated infections: state of the art. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(4):425–31.
71. Blot K, Hammami N, Blot S, Vogelaers D, Lambert ML. Seasonal variation of hospital-acquired bloodstream infections: A national cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(2):205–11.

72. Blot K, Hammami N, Blot S, Vogelaers D, Lambert ML. Gram-negative central line-associated bloodstream infection incidence peak during the summer: a national seasonality cohort study. *Sci Rep*. 2022;12(1):5202.
73. Shang J, Needleman J, Liu J, Larson E, Stone PW. Nurse Staffing and Healthcare-Associated Infection, Unit-Level Analysis. *JONA J Nurs Adm*. 2019;49(5):260–5.
74. Ramos GP, Rocha JL, Tuon FF. Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. *Int J Infect Dis*. 2013;17(9):e757–61.
75. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and Temperature-Associated Increases in Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections among Hospitalized Patients. Spellberg B, editor. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25298.
76. Sikaras C, Ilias I, Tselebis A, Pachi A, Zyga S, Tsironi M, et al. Nursing staff fatigue and burnout during the COVID-19 pandemic in Greece. *AIMS Public Health*. 2021;9(1):94–105.
77. Galanis P, Vraika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Nurses' burnout and associated risk factors during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3286–302.
78. Szczerbińska K, Barańska I, Kijowska V, Stodolska A, Wójcik G, Różańska A, et al. Factors associated with burnout among hospital-based healthcare workers during the COVID -19 pandemic: A cross-sectional CRACoV-HHS study. *J Clin Nurs*. 2023;jocn.16654.
79. Cai Y, Venkatachalam I, Tee NW, Tan TY, Kurup A, Wong SY, et al. Prevalence of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Among Adult Inpatients in Singapore Acute-Care Hospitals: Results From the First National Point Prevalence Survey. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):S61–7.
80. Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, Basin EE, Eliseev EV, Kovelonov SV, et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study Team. *Antibiot Khimioterapiia Antibiot Chemoterapy Sic*. 2016;61(5–6):32–42.
81. Sticchi C, Alberti M, Artioli S, Assensi M, Baldelli I, Battistini A, et al. Regional point prevalence study of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals in Liguria, Italy. *J Hosp Infect*. 2018;99(1):8–16.
82. the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Taylor G, Gravel D, Matlow A, Embree J, LeSaux N, et al. Assessing the magnitude and trends in hospital acquired infections in Canadian hospitals through sequential point prevalence surveys. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5(1):19.
83. Rosenthal VD, Jin Z, Memish ZA, Rodrigues C, Myatra SN, Kharbanda M, et al. Multinational prospective cohort study of rates and risk factors for ventilator-associated pneumonia over 24 years in 42 countries of Asia, Africa, Eastern Europe, Latin America, and the Middle East: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e6.
84. Rosenthal VD, Myatra SN, Divatia JV, Biswas S, Shrivastava A, Al-Ruzzieh MA, et al. The impact of COVID-19 on health care-associated infections in intensive care units in low- and middle-income countries: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *Int J Infect Dis*. 2022;118:83–8.

85. Boltey E, Yakusheva O, Costa DK. 5 Nursing strategies to prevent ventilator-associated pneumonia. *Am Nurse Today*. 2017;12(6):42–3.
86. Chuang L, Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infection. *J Infect Chemother*. 2021;27(10):1400–6.
87. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):687–713.
88. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, et al. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit—Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020;48(10):1211–5.
89. Busl KM. Nosocomial Infections in the Neurointensive Care Unit. *Neurol Clin*. 2017;35(4):785–807.
90. Pascale R, Bussini L, Gaibani P, Bovo F, Fornaro G, Lombardo D, et al. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(4):461–6.
91. Alenazi TA, Shaman MSB, Suliman DM, Alanazi TA, Altawalbeh SM, Alshareef H, et al. The Impact of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in Critically Ill Patients with or without COVID-19 Infection. *Healthcare*. 2023;11(4):487.
92. Rangel K, Chagas TPG, De-Simone SG. *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens*. 2021;10(8):1006.
93. Nguyen M, Joshi SG. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* , and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *J Appl Microbiol*. 2021;131(6):2715–38.
94. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):409–47.
95. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.
96. Tomas A, Paut Kusturica M, Tomić Z, Horvat O, Djurović Koprivica D, Bukumirić D, et al. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? *Int J Clin Pharm*. 2017;39(3):507–13.
97. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. [cited 2023 Apr 22]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
98. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
99. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2057–75.

100. Meschiari M, Lòpez-Lozano JM, Di Pilato V, Gimenez-Esparza C, Vecchi E, Bacca E, et al. A five-component infection control bundle to permanently eliminate a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* spreading in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):123.
101. Cheon S, Kim MJ, Yun SJ, Moon JY, Kim YS. Controlling endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units using antimicrobial stewardship and infection control. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):367–74.
102. Tsai YW, Lin TC, Chou HY, Hung HY, Tan CK, Wu LC, et al. Shortening the Time of the Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing on Positive Blood Cultures with MALDI-TOF MS. *Diagnostics*. 2021;11(8):1514.
103. MacVane SH, Oppermann N, Humphries RM. Time to Result for Pathogen Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Bronchoalveolar Lavage and Endotracheal Aspirate Specimens in U.S. Acute Care Hospitals. Burnham CAD, editor. *J Clin Microbiol*. 2020;58(11):e01468-20.
104. Kadri SS, Lai YL, Warner S, Strich JR, Babiker A, Ricotta EE, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):241–51.
105. Galanter KM, Ho J. Impact of an empiric therapy guide on antibiotic prescribing in the emergency department. *J Hosp Infect*. 2020;104(2):188–92.
106. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika Radna grupa za izradu vodiča dobre kliničke prakse za racionalnu upotrebu antibiotika Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd. 2018.
107. Khan A, Miller WR, Arias CA. Mechanisms of antimicrobial resistance among hospital-associated pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):269–87.
108. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):266–84.
109. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 2022;35(3):25–9.
110. Werneburg GT. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. *Res Rep Urol*. 2022;14:109–33.
111. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill*. 2018 Apr;23(16):17-00454
112. Boev C, Kiss E. Hospital-Acquired Infections. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(1):51–65.
113. Lamarsalle L, Hunt B, Schauf M, Szwarcensztein K, Valentine WJ. Evaluating the clinical and economic burden of healthcare-associated infections during hospitalization for surgery in France. *Epidemiol Infect*. 2013;141(12):2473–82.

114. Treglia M, Pallocci M, Passalacqua P, Sabatelli G, De Luca L, Zanovello C, et al. Medico-Legal Aspects of Hospital-Acquired Infections: 5-Years of Judgements of the Civil Court of Rome. *Healthc Basel Switz.* 2022;10(7):1336.
115. Schreiber PW, Sax H, Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP, Swissnos. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005–2016: Systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(11):1277–95.
116. Di Paolo M, Papi L, Malacarne P, Gori F, Turillazzi E. Healthcare-Associated Infections: Not Only a Clinical Burden, But a Forensic Point of View. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(8):658–64.
117. Giraldi G, Montesano M, Sandorfi F. Excess length of hospital stay due to healthcare acquired infections: methodologies evaluation. *Ann Ig Med Prev E Comunità.* 2019;(5):507–16.
118. Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, Haahr L, Manoukian S, et al. Impact of healthcare-associated infection on length of stay. *J Hosp Infect.* 2021;114:23–31.
119. Kirwin E, Varughese M, Waldner D, Simmonds K, Joffe AM, Smith S. Comparing methods to estimate incremental inpatient costs and length of stay due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Alberta, Canada. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):743.
120. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(3):495–502.
121. Cai Y, Venkatachalam I, Kwa AL, Tambyah PA, Hsu LY, Marimuthu K, et al. Estimating the excess bed days and economic burden of healthcare-associated infections in Singapore public acute-care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(9):1245–8.
122. European Centre for Disease Prevention and Control. Economic evaluations of interventions to prevent healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2017.
123. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care–Associated Infections: A Meta-analysis of Costs and Financial Impact on the US Health Care System. *JAMA Intern Med.* 2013;173(22):2039.
124. Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, Samore MH, Scott RD, Reddy SC, et al. National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;72(1):S17–26.
125. Johnston KJ, Thorpe KE, Jacob JT, Murphy DJ. The incremental cost of infections associated with multidrug-resistant organisms in the inpatient hospital setting-A national estimate. *Health Serv Res.* 2019;54(4):782–92.
126. Greco G, Shi W, Michler RE, Meltzer DO, Ailawadi G, Hohmann SF, et al. Costs Associated With Health Care–Associated Infections in Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):15–23.
127. Heister T, Wolkewitz M, Hehn P, Wolff J, Dettenkofer M, Grundmann H, et al. Costs of hospital-acquired *Clostridium difficile* infections: an analysis on the effect of time-dependent exposures using routine and surveillance data. *Cost Eff Resour Alloc CE.* 2019;17:16.

128. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Garcia-Alzorriz E, Castells X, et al. Incremental cost of nosocomial bacteremia according to the focus of infection and antibiotic sensitivity of the causative microorganism in a university hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6645.
129. Li H, Liu X, Cui D, Wang Q, Mao Z, Fang L, et al. Estimating the Direct Medical Economic Burden of Health Care–Associated Infections in Public Tertiary Hospitals in Hubei Province, China. *Asia Pac J Public Health*. 2017;29(5):440–50.
130. Yan T, Li Y, Sun Y, Wang H, Wang J, Wang W, et al. Hospital-acquired lower respiratory tract infections among high risk hospitalized patients in a tertiary care teaching hospital in China: An economic burden analysis. *J Infect Public Health*. 2018;11(4):507–13.
131. Soleymani F, Safari Palangi H, Sarabi Asiabar A, Keshtkar A, Mohammadi M, Akbari Sari A, et al. Costs of hospital-acquired infection for patients hospitalized in intensive care unit of an Iranian referral hospital. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32:67.
132. Despotović A, Milić N, Cirković A, Milošević B, Jovanović S, Mijljević V, et al. Incremental costs of hospital-acquired infections in COVID-19 patients in an adult intensive care unit of a tertiary hospital from a low-resource setting. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):39.
133. White NM, Barnett AG, Hall L, Mitchell BG, Farrington A, Halton K, et al. Cost-effectiveness of an Environmental Cleaning Bundle for Reducing Healthcare-associated Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;70(12):2461–8.
134. Mitchell BG, Hall L, MacBeth D, Gardner A, Halton K. Hospital infection control units: Staffing, costs, and priorities. *Am J Infect Control*. 2015;43(6):612–6.

Zahvaljujem se koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: prof. dr Goran Stevanović, prof. dr Nataša Milić, i prof. dr Branko Milošević
2. Prikupljanju podataka: dr Ksenija Cucanić, dr Teodora Cucanić, kl. ass Ankica Vujović
3. Formalnoj analizi: prof. dr Nataša Milić, Doc. dr Anđa Ćirković
4. Istraživanju: prof. dr Branko Milošević, prof. dr Ivana Milošević, kl. ass Nikola Mitrović
5. Metodologiji: prof. dr Nataša Milić, prof. dr Goran Stevanović
6. Superviziji: prof. dr Goran Stevanović, prof. dr Nataša Milić
7. Pisanju – originalni nacrt: prof. dr Goran Stevanović
8. Pisanju – recenzija i uređivanje: dr Snežana Jovanović, dr Vesna Mijoljević, Vesna Obradović, Gordana Kovačević.

Publikovani radovi iz teze:

1. Despotovic A, Milosevic B, Milosevic I, Mitrovic N, Cirkovic A, Jovanovic S, Stevanovic G. Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit- Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *Am J Infect Control*. 2020;48(10):1211-1215. doi: 10.1016/j.ajic.2020.01.009.
2. Despotovic A, Milosevic B, Cirkovic A, Vujovic A, Cucanic K, Cucanic T, Stevanovic G. The Impact of COVID-19 on the Profile of Hospital-Acquired Infections in Adult Intensive Care Units. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10):1146. doi: 10.3390/antibiotics10101146.
3. Despotović A, Milić N, Cirković A, Milošević B, Jovanović S, Mioljević V, Obradović V, Kovačević G, Stevanović G. Incremental costs of hospital-acquired infections in COVID-19 patients in an adult intensive care unit of a tertiary hospital from a low-resource setting. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):39. doi: 10.1186/s13756-023-01240-0. M21
4. Despotović A, Milić N, Stevanović G. Bolničke infekcije u intenzivnoj nezi. *Medicinski Podmladak*. 2024;75:1. doi:10.5937/mp75-42654

Biografija autora

Aleksa Despotović je rođen u Beogradu 21.04.1991. godine. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, studije na engleskom jeziku, završio je školske 2014/2015. godine sa prosečnom ocenom 8,39. Obavezan pripravnički lekarski staž je obavio u Kliničkom Centru Srbije 2015. godine i potom položio Državni ispit.

Od januara 2023. godine zaposlen je na Institutu za medicinsku statistiku i informatiku na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, kada je izabran u zvanje saradnika u nastavi.

Od 2017. godine radi kao klinički konsultant u razvoju softvera u medicini na domaćem i međunarodnim tržištu. Kroz multidisciplinarni pristup, radi na dizajnu i sprovođenju kliničkih studija koje pokazuju bezbednost i efikasnost digitalnih tehnologija, ali i implementaciji u javnim i privatnim zdravstvenim sistemima u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama. Od avgusta 2022. godine radi za *Digital Medicine Society (DiME)*, globalnu neprofitnu organizaciju koja određuje smernice za razvoj softvera u medicini. Tokom svog rada, učestvovao je na dva EU HORIZON projekta fokusirani na razvoj digitalnih tehnologija u medicini, od koji je jedan rađen u Srbiji (ID: 733543 – ScanZ: Digital acne assessment tool enabling acne diagnosis in cost and time efficient way), a drugi u Austriji (ID: 830017 – Symptoma: Better diagnosis for patients with rare and complex diseases).

Doktorske studije iz javnog zdravlja upisao je školske 2018/2019 godine. Autor je i koautor u 17 publikacija koje su publikovane ili prezentovane na lokalnim ili međunarodnim skupovima, od kojih je 13 radova indeksirano na JCR listi.

Izjava o Autorstvu

Potpisani Aleksa Despotović

Број индекса DS 5026/18

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Procena javnozdravstvenog značaja bolničkih infekcija u intenzivnim negama

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu

05.09.2023

Potpis doktoranda

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Aleksa Despotović

Broj indeksa DS5026/18

Studijski program Javno Zdravlje

Naslov rada Procena javnozdravstvenog značaja bolničkih infekcija u intenzivnim negama

Mentor #1 prof. Dr Goran Stevanović

Mentor #2 prof. Dr Nataša Milić

Potpisani Aleksa Despotović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu,

05.09.2023

Potpis doktoranda

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Procena javnozdravstvenog značaja bolničkih infekcija u intenzivnoj nezi

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
- ☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerada
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu,

05.09.2023

Potpis doktoranda
