

ACTA CLINICA

Infekcije

MILORAD PAVLOVIĆ, Gost urednik

VOLUMEN 3 • BROJ 1 • MART 2003

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sci Dragan Micić

SEKRETAR

Asistent dr sci Đuro Macut

REDAKCIJA

Profesor dr sci Slobodan Apostolski

Profesor dr sci Zorana Vasiljević

Profesor dr sci Dragoslava Đerić

Profesor dr sci Vojko Đukić

Profesor dr sci Petar Đukić

Profesor dr sci Vladimir Kostić, dopisni član SANU

Profesor dr sci Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sci Zoran Latković

Profesor dr sci Tomica Milosavljević

Profesor dr sci Dragan Micić

Profesor dr sci Milorad Pavlović

Profesor dr sci Predrag Peško

Profesor dr sci Nebojša Radunović

Profesor dr sci Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sci Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sci Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sci Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sci Živojin Bimbaširević

Profesor dr sci Felipe F. Casanueva, Španija

Profesor dr sci Bogdan Đuričić, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sci Vladimir Kanjuh

Profesor dr sci Joseph Nadol, SAD

Profesor dr sci Miodrag Ostojić, dopisni član SANU

Profesor dr sci Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sci Ivan Spužić

Akademik profesor dr sci Vojin Šulović

Akademik profesor dr sci Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sci Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sci Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sci Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kositić

GOST UREDNIK

MILORAD PAVLOVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine i infektologije, profesor na katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

SARADNICI

OLGA ANTONOVIĆ, dr sci med., specijalista pedijatrije - neonatolog, primarijus, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd

MIOMIR GVOZDENOVIĆ, mr sci med., specijalista hirurgije, Urgentni centar, Klinički centar Srbije, Beograd

DORĐE JEVIĆ, dr sci med., specijalista infektologije, docent na katedri za infektivne bolesti, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

BILJANA JOVANOVIĆ, mr sci med., specijalista epidemiologije, Služba za socijalnu medicinu, bolničku epidemiologiju i higijenu, Klinički centar Srbije, Beograd

LIDIJA LAVADINOVIĆ, dr med., specijalista infektologije, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

NATAŠA MAZIĆ, dr med., specijalista epidemiologije, Služba za socijalnu medicinu, bolničku epidemiologiju i higijenu, Klinički centar Srbije, Beograd

VESNA MILOJEVIĆ, dr med., specijalista epidemiologije, Služba za socijalnu medicinu, bolničku epidemiologiju i higijenu, Klinički centar Srbije, Beograd

NEVENA MILOSAVLJEVIĆ, dr med., Institut za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Beograd

ALEKSANDRA PAJIĆ, dr med., specijalista higijene, Savezni sanitarni, veterinarski i fitosanitarni inspektorat, Beograd

MIJOMIR PELEMIŠ, dr sci med., specijalista infektologije i kliničke farmakologije, profesor na katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu, Klinički centar Srbije, Beograd

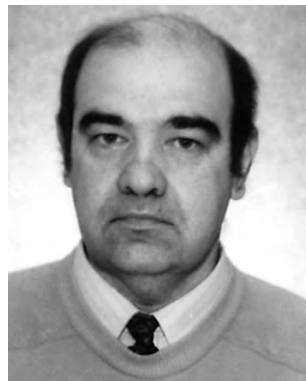
- NADA POPOVIĆ**, dr sci med., specijalista anesteziologije, docent na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Beograd
- MIRJANA PRICA**, specijalista mikrobiologije sa parazitologijom, primarijus, Služba za za socijalnu medicinu, bolničku epidemiologiju i higijenu, Klinički centar Srbije, Beograd
- JOVAN RANIN**, mr sci med., specijalista infektologije, asistent na katedri za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta u Beogradu, Klinički centar Srbije, Beograd
- DUBRAVKA SALEMOVIĆ**, dr med., specijalista infektologije, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd
- GORAN STEVANOVIĆ**, dr med., specijalista infektologije, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd
- CANE TULIĆ**, dr sci med., specijalista urologije, docent na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za urologiju i nefrologiju, Klinički centar Srbije, Beograd
- KATARINA TULIĆ**, dr med., specijalista anesteziologije, Institut za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Beograd
- ZORICA VARAGIĆ-STOJANOVIĆ**, mr sci med., specijalista mikrobiologije sa parazitologijom, Služba za socijalnu medicinu, bolničku epidemiologiju i higijenu, Klinički centar Srbije, Beograd
- BRANKA VASILJEVIĆ**, mr sci med., specijalista pedijatrije -neonatolog, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd
- DRAGAN VUČOVIĆ**, dr sci med., specijalista anesteziologije, profesor na katedri hirurgije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Beograd
- MIODRAG VUKČEVIĆ**, mr sci med., specijalista interne medicine - pulmolog, asistent na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd
- VESNA ŠKODRIĆ**, dr sci med., specijalista interne medicine - pulmolog, asistent na katedri interne medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd
- SONJA ŽERJAV**, dr sci med., specijalista mikrobiologije sa parazitologijom, primarijus, viši naučni saradnik, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

SADRŽAJ

Bolničke infekcije	9
Milorad Pavlović	
Stope incidence bolničkih infekcija na odeljenjima intenzivne nege KCS	18
Biljana Jovanović, Vesna Milojević i Nataša Mazić	
Pregled izolata iz hemokultura u periodu jul 2000-jul 2002.	29
Mirjana Prica i Zorica Varagić-Stojanović	
Potencijalni izazivači infekcija disajnih puteva	37
Nada Popović, Miomir Gvozdrenović, Katarina Tulić i Nevena Milosavljević	
Kasna neonatalna sepsa u neonatalnoj jedinici IN	45
Olga Antonović i Branka Vasiljević	
Intrahospitalne infekcije vrusima koji se prenose pute krvi	52
Jovan Ranin, Sonja Žerjav, Dubravka Salemović i Đorđe Jevtović	
Kliničko epidemiološki značaj intrahospitalnog prenošenja tuberkuloze	66
Vesna Škodrić	
Bolničke pneumonije	72
Miodrag Vukčević i Milorad Pavlović	
Infekcije vakularnog katetera u kritično obolelih	86
Dragan Vučović	
Urinarni kateter i infekcije urinarnog trakta	96
Cane Tulić	
Novi antibiotici u terapiji bolničkih infekcija	102
Mijomir Pelemiš, Goran Stevanović, Lidija Lavadinović i Milorad Pavlović	
Bolničke infekcije i dezinfekcija	110
Biljana Jovanović, Vesna Milojević, Nataša Mazić, Aleksandra Pajić	

Preporuke za dekontaminaciju endoskopa	119
<hr/>	
APIC guideline for infection prevention and control in flexible endoscopy	
Preporuke za pranje ruku i kontrolu bolničke sredine	122
<hr/>	
Julia S. Garner, R.N., M.N. and Martin S. Favero	
Uputstvo autorima	131
<hr/>	

PREDGOVOR



MILORAD PAVLOVIĆ
Gost urednik

Ovaj broj 3. volumena Acta Clinica posvećen je bolničkim infekcijama, koje predstavljaju jedan od najvažnijih problema savremene medicine. U sredinama niskog medicinskog standarda one su po pravilu vezane za lošu bolničku higijenu. U sredinama visokog medicinskog standarda vezane su za invazivne dijagnostičko-terapijske postupke i primenu antibiotika širokog antimikrobnog spektra, pod čijim «pritiskom» se narušila biološka ravnoteža, te su selekcionisani i postali invazivni rezistentni sojevi bakterija, uz istovremeno povećanje broja gljivičnih infekcija. Oba «oblaka» nadvila su se nad nas u poslednjoj deceniji 20. veka. Siromaštvo i nizak higijenski nivo najvećeg broja naših zdravstvenih ustanova, potrebe, navike i sposobnost zdravstvenih radnika da se prate savremeni medicinski trendovi za posledicu su imali povećanja broja bolničkih infekcija, posebno u jedinicama intenzivne nege, koje su postale «carstva» rezistentnih i agresivnih bolničkih sojeva mikroorganizama.

Klinički centar Srbije, pored zbrinjavanja bolesnika iz grada, dijagnostikuje i leči veliki broj obolelih čije je lečenje započeto u drugim medicinskim ustanovama, širom Srbije, pa i iz drugih krajeva bivše Jugoslavije. U okviru te uloge on postaje svojevrsna akumulacija najotpornijih mikroorganizama drugih medicinskih sredina.

Prvi i najvažniji korak u borbi protiv bolnički infekcija čini suočavanje sa njima. Kako svaku sredinu odlikuju posebne karakteristike bolničkih infekcija i mikroorganizama kojih ih izazivaju, a čije je upoznavanje uslov uspešne borbe protiv njih, to ovaj broj časopisa, za razliku od dosadašnjih, sadrži dosta radova sa originalnim rezultatima. Oni treba da prikažu stvarne probleme našeg prostora i otvore puteve za njihovo rešavanje.

Preventivne mere, dobro osmišljenje i kontrolisano sprovođene, predstavljaju ključ uspeha u borbi protiv bolničkih infekcija. Iskustva brojnih zemalja visokog medicinskog standarda (skandinavskih zemalja, Francuske i Holandaije, na primer) pokazuju da je njima moguće izrazito smanjiti broj, posebno najtežih, bolničkih infekcija, a racionalnom upotrebom lekova, posebno antibiotika širokog antimikrobnog spektra, restituisati osetljivost mikroorganizama. Pored želje da informiše medicinsku javnost o aktuelnom problemu sa kojim smo suočeni, obaveza uredništva je da probudi osećaj odgovornosti za neracionalne terapijske odluke, kojima se kompromituje, zloupotrebljava i «lomi» vrednost jedne od najblistavijih tekovina savremene medicine-terapije antibioticima.

Prof. dr Milorad Pavlović,
Gost urednik

BOLNIČKE INFEKCIJE

Milorad Pavlović

Institut za infektivne i tropske bolesti, "Dr Kosta Todorović", Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa i telefon?_

HOSPITAL INFECTIONS

Milorad Pavlović

Institute of Infectious and Tropical Diseases, "Dr Kosta Todorović", Clinical centre of Serbia, Belgrade?

Adresa i telefon?_

SAŽETAK

Bolničke infekcije nasatju nakon 48 sati od prijema na lečenje i po pravilu su izazvane multirezistentnim mikroorganizmima, među kojima poseban zanačaj imaju Staphylococcus spp, Enterococcus spp, Pseudomonas spp, različite crevne Gram negativne bakterije i gljivice (najčešće Candida spp.) . Među najvažnije mere za sprečavanje bolničkih infekcija ubrajaju se: nadzor nad bolničkom sredinom, edukacija zdravstvenih radnika, istraživanje načina nastanka svake bolničke infekcije i posebno epidemije, čišćenje, dezinfekcija, sterilizacija i druge mere kojima se sprečava prenos izazivača bolesti, kontrolisana primena antibiotika posebna sa aspekta razvoja bakterijske rezistencije, prevencija kateterskih infekcija, procena rizika za nastanak infekcije pri uvođenju svake nove dijagnostiko-terapijske procedure i permanentno uvođenje inovacija koje pomažu u borbi protiv bolničkih infekcija. U lečenju verifikovanih infekcija treba težiti ciljanoj terapiji, koja se u incijalnoj fazi mora osloniti na lokalnu osetljivost mikroorganizama. "Deeskalaciona terapija" antibioticima najšireg spektra treba da bude rezervisana za malu grupu vitalno ugrženih bolesnika, sa tendencijom da se svede na ciljano shodno nalazima prethodno sprovedenih mikrobioloških ispitivanja.

Ključne reči: bolničke infekcije, nadzor, bakterija rezistencija, antibiotici.

ABSTRACT

Hospital infections begin 48 hours after admission to hospital, and usually they are caused by multiresistant microorganisms, among them the most important are Staphylococcus spp, Enterococcus spp, Pseudomonas spp, various Gram negative intestinal bacteria and fungi (Candida spp).

Most important areas of infections control are: surveillance either hospital wide or targeted, education's about prevention of infections, outbreak investigations, cleaning, disinfections and sterilization's of equipment and disposals of infections waste, hospital staff health, review of antibiotic utilization and its relationship to local antibiotic resistance patterns, prevention of infections due to percutaneous intravascular devices, oversight of the use of new products that relate to the risk of nosocomial infections, development of infections control and procedures. Initial therapy of hospital infections should be based on local susceptibility of microorganisms. "Deescalating therapy" with antibiotics of broad spectrum should be reserved for small group of life treated pts, with tendency to be reduced according to the results of microbiological investigations.

Key words: hospital infections, surveillance, bacterial resistance, antibiotics.

UVOD

Pojmom bolničke ili nozokomijalne infekcije obuhvataju se bolesti koje izazivaju mikroorganizmi a javljaju se 48 časova (ili kasnije) nakon prijema na lečenje. Po definiciji infekcije nisu bile ispoljene, niti su bile u inkubacionom periodu u vreme prijema na lečenje, pa se pripisuju mikroorganizmima (bakterije, viruse i gljivice) prisutnim u bolničkoj sredini.

Tradicionalna podela izdvaja tri velika kliničko-epidemiološka tipa bolničkih infekcija: respiratorne, dijarealne i upalno-gnojne. Promena načina rada u savremenim medicinskim institucijama, čija je važna karakteristika invazivan dijagnostičko-terapijski pristup, daje novo obeležje bolničkim infekcijama, u okviru kojeg se kao posebno važan učesnik, odgovoran za prenošenje infekcije, pojavljuje zdravstveni radnik. S obzirom da su bolničkim infekcijama sve češće zahvaćeni vitalni organi i tkiva (pluća, krv), izrazito rastu troškovi lečenja, produžava se vreme lečenja, povećava smrtnost, pa se otvaraju brojni etički i forenzički problemi (1, 2, 3, 4).

RIZICI ZA NASTAJANJE INTRAHOSPITALNIH INFEKCIJA

Brojne kliničke studije su pokazale da se intrahospitalne infekcije, izazvane intrahospitalnim sojevima mikroorganizama (bakterijama, ređe gljivicama) najčešće lokalizuju na **mokraćnim putevima** (oko 40 % oboelih), potom po učestalosti dolaze **infekcije hirurške rane**, koje učestvuju sa 25 %, infekcije koje zahvataju **krvnu struju** i **infekcije disajnih organa** zastupljene sa oko 10 % bolesnika. Sve ostale lokalizacije (digestivni sistem, koža, kosti, nervni sistem i druge) javljaju se ređe (ukupno 15%). Navedenu distribuciju infekcija treba prihvatiti kao orijentacionu, zavisnu od mnogih uticaja, među kojima bolnička higijena i radni profil zdravstvene ustanove, odnosno odeljenja (jedinica intenzivne nege, na primer), imaju posebno važno mesto.

Kontaminacija mikroorganizmima odnosno bolnička higijena (vrlo široko shvaćeno) i **imunitet bolesnika** mogu se prihvatiti kao opšti i izrazito važni rizici za nastanak bolničkih infekcija. Pored njih postoje i specifični rizici, vezani za svaku od pomenutih lokalizacija infekcije, koji na ovom mestu mogu da budu pomenuti samo u najgrubljim crtama.

Intrahospitalne infekcije mokraćnih puteva najčešće nastaju nakon plasiranja stalnog (Foley) ili privremenog katetera u mokraćnu bešiku. Na nastanak infekcije uticaj ima održavanje i blagovremena stručna promena katetera, održavanje zatvorenim i nedostupnim infekciji drenažnog sistema mokraćne, kao i kolonizacija intestinalnog sistema i kože bakterijama iz bolničkoj sredini, a koje lako mogu dospeti na kateter i prodreti u mokraćne puteve, o čemu će biti reči u posebnom poglavlju.

Pojavu bolničke **bakterijemije** i **sepsa**, pored stanja imuniteta obolelog (napr. granulocitopenija), olakšava i korišćenje intravaskulnih katetera u posebno rizičnoj grupi pacijenata (tabela 1), predhodna neceľishodna primena antibiotika (kandida), velike hirurške intervencije, stanje posle transplantacije kostne srži i parenhimatoznih organa, produžena hospitalizacija kao i boravak u hematološkim odeljenjima i jedinicima intenzivne nege.

Tabela 1. — Faktori koji olakšavaju nastanak bakterijemije i sepsu u prisustvu intravaskularnih katetera

Faktori od strane pacijenta	Faktori nezavisni od pacijenta
<ul style="list-style-type: none"> ● dob < 1 godine > 60 godina ● granulocitopenija ● imunosupresivna terapija ● poremećaj integriteta kože ● težina osnovne bolesti ● prethodno prisustvo infekcije 	<ul style="list-style-type: none"> ● kolonizacija kože bolničkim sojevima ● higijena bolnice i osoblja ● kontaminacija dezinficijensa bakterijama ● mesto i stručnost implantacije
	Osobine katetera
	<ul style="list-style-type: none"> ● fleksibilnost, ● adhezivnost za mikroorganizme ● lumen, dužina, trombogenost ● pravovremena i stručna promena ● higijena kože nad kateterom

Intrahospitalna infekcija rane povezuje se sa tehnikom hirurškog rada, pripremom operativnog polja, trajanjem hirurškog zahvata, većom količinom masnog tkiva, prisustvom metaboličkih poremećaja kod bolesnika (šećerna bolest), primenom adekvatne profilakse antibioticima, hgijenom rane (previjanje, ispiranje) i različitim drugim faktorima.

Nastanak **intrahospitalnih infekcija respiratornog sistema** olakšan je sprovođenjem oro, odnosno nazo-trahealne intubacije i posebno reinutuabacije, sprovođenjem dugotrajne veštačke ventilacije, primenom H₂ blokera u antacidne svrhe, postojanjem hroničnih oboljenja pluća. Primena antibiotika u prehospitalnom periodu može, selekcionisanjem otpornih sojeva, da olakša nastanak teških bronho-pulmonalnih infekcija.

IZAZIVAČI INTRAHOSPITALNIH INFEKCIJA I NJIHOVA OSETLJIVOST NA ANTIBIOTIKE

Dve velike grupe mikroorganizama izdvajaju se kao izazivači bolničkih infekcija (5, 6, 7, 8).

Prvu grupu predstavljaju mikroorganizmi izrazite virulencije sa visokim indeksom kontagioznosti (grip, ospine groznice, hemoragijske groznice, salmonela i drugi uzročnici crevnih i kapljičnih infekcija), koji su “akcidentom” unešeni u bolničku sredinu.

Drugu, važniju i brojniju grupu čine mikroorganizmi koji se dugo održavaju u bolničkoj sredini, uprkos merama antiseptičke i profilaktičko-terapijske primeni antibiotika, razvijajući istovremeno vrlo “tvrdokorne mehanizme otpornosti na njih.

Među bakterijama koje izazivaju infekcije koje se održavaju i prenose **krvnom strujom** (bakterijemija, sepsa) po značaju i učestalosti posebno se izdvajaju *koagulaza pozitivni* i *koagulaza negativni stafilokok* (*Staphylococcus spp*), različite bakterije roda *Enterococcus*, *Candida spp*, *Esherichia coli* (*E.coli*), *Klebsiella*, *Enterobacter species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas spp*, *Citrobacter freudii* i različite *Corynebacteria-e*.

Kao uzročnici respiratornih intrahospitalnih infekcija, koje se javljaju nakon kraćeg boravka u bolničkoj sredini navode se *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) i *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), ali je njihova zastupljenost mala (zajedno ispod 10%). Nakon dužeg boravka u bolničkoj sredini kao izazivači infekcija dijsanih puteva javljaju se *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Klebsiella-Enterobacter* (oko 7%) i *S. aureus*. Podaci o učestalosti *Legionella species*-a kao uzročnika intrahospitalnih pneumonija su vrlo različiti. Najčešće se pominje da se ove bakterije javljaju kao prouzrokovajući u 10% obolelih. Slična učestalost pripisuje se (zbirno) i različitim crevnim gram-negativnim bakterijama. Poslednjih godina posebno se ističe značaj **respiratornih sincicijalnih virusa** i **Influenza A virusa** kao uzročnika intrahospitalno nastalih pneumonija na pedijatrijskim odeljenjima.

Među prouzrokovateljima intrahospitalnih infekcija mokraćnih puteva najčešće se javlja *E. coli*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa*, *Candida spp.*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneum.*) a potom i različite druge crevne Gram negativne bakterije.

Staphylococcus aureus i *epidermidis* i *Enterococcus* javljaju se kao najčešći uzročnici intrahospitalno nastalih infekcija rane. *Pseudomonas aeruginosa* i *E. coli* takođe mogu biti na listi prouzrokovачa, posebno ako se radi o opsežnim abdominalnim i uro-genitalnim operacijama.

Pažljivijom analizom navedenih uzročnika intrahospitalnih infekcija vidi se da se među Gram negativnim bakterijama dominiraju porodice *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonaceae*, dok grupu Gram pozitivnih bakterija najčešće predstavljaju *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* i *Enterococcus*.

Zajednička karakteristika svih navedenih bakterija je otpornost na brojne antimikrobne lekove (9, 10, 11). Po važnosti se posebno izdvaja otpornost koagulaza pozitivnog i još češće koaguloza negativnog stafilokoka na meticilin (>50% sojeva), a time i na sve beta-laktamske antibiotike, posebno u jedinicama za intenzivnu negu. Enterokok iskazuje visok stepen rezistencije na ampicilin, a u mnogim sredinama (na sreću još ne i kod nas) i na glikopeptidne antibiotike (vankomicin/ teikoplanin).

Među Gram negativnim bakterijama po rezistenciji se posebno izdvaja *Pseudomonas spp.*, koji je sve češće otporan na različite beta laktamske antibiotike, među kojima su acilaminopenicilini (piperacilin napr.), cefalopsoprini (ceftazidim), fluohinoloni (ciprofloksacin) i aminoglikozidni antibiotici (gentamicin/ amikacin). Slični "rezistotipovi" sreću se među *Acinetobacter*, *Citrobacter* i *Klebsiella-Enterobacter* vrstama. Ova pojava za posledicu ima sve češću, skupu, i sa aspekta daljeg razvoja rezistencije opasnu, primenu karbapenemskih antibiotika, koje kao lekove izvrednih antibakterijskih i farmakokinetičkih osobina treba čuvati kao poslednju i izuzetno važnu liniju odbrane.

PROFILAKTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP BOLNIČKIM INFEKCIJAMA

Izneseni podaci o izazivačima bolničkih infekcija i njihovoj otpornosti na sredstva lečenja opravdavaju koncipiranje najšireg plana borbe protiv njih, čiji organizaciju u svetu preuzimanju institucije najvišeg stepena autoriteta.

Organizovani pristup borbe protiv bolničkih infekcija najčešće se oslanja na (2, 3, 4, 12, 13, 14):

- nadzor, odnosno praćenje pojave infekcija u bolničkoj sredine,
- edukaciju zdravstvenih radnika,
- istraživanje načina nastanka svake bolničke infekcije i posebno epidemije,
- čišćenje, dezinfekcija, sterilizacija i druge mere (izolacija napr) kojima se sprečava širenje bolničkih infekcija
- kontrolu zdravstvenih radnika, naročito posle kontakta sa potencijalno infektivnim materijalom,
- kontrolisanu primene antibiotika, posebno sa aspekta razvoja rezistencije bakterija,
- praćenje i prevenciju nastanka infekcije vezanih za primenu intravaskularnih katetera,
- otkrivanje potencijalnog rizika od infekcija pri uvođenju novih terapijsko-dijagnostičkih procedura,
- stalno inoviranje metodologije praćenja i borbe protiv bolničkih infekcija shodno novim epidemiološkim saznanjima.

U okviru iznesenih oslonaca borbe protiv bolničkih infekcija pojam nadzora zaslužuje posebna objašnjenja. On pre svega obavezuje na izdvajanje posebno obučenog zdravstvenog radnika na svakih 250 postelja i po mogućnosti formiranja službe za veće institucije sa sledećim zadacima:

- rutinsko praćenje mikrobioloških izveštaja koji su planski i po potrebi uzimani,
- dnevno, nedeljno i dvonedeljno izveštavanje o kretanju tj pojavi bolničkih infekcija i posebno značajnih mikrobioloških nalaza,
- evaluacija otpusnih dijagnoza,
- evaluacija obdukcionih izveštaja, pato-anatomskih i drugih kliničkih nalaza koji bi mogli otkriti eventualno postojanje bolničkih infekcija,
- izveštavanje o pojavi infekcija među zdravstvenim radnicima.

Sve navedene mere treba da ispune četiri osnovne funkcije u borbi protiv bolničkih infekcija. Prva, svakako najvažnija je prevencija infekcije, druga njeno blagoveremeno prepoznavanje, potom primena što usmerenije terapije i konačno prevencija prenosa infektivnog agensa.

Bolnička higijena nesumnjivo predstavlja centralni oslonac borbe protiv bolničkih infekcija. Ona započinjenje i permanentno se održava prosvetljenim stavom zdravstvenog radnika prema "banalnim" merama higijena kakva je pranje i dezinfekcija ruku posle svakog kontakta sa potencijalnim izvorom infekcije. Obogaćuje se posebnim merama zaštite, kakva je izolacija različitog stepena za posebne kategorije bolesnika. Izolacija, odnosno izdvajanje pojedinih grupa bolesnika u cilju sprečavanja prenošenja infekcije, ostaje značajno sredstva borbe protiv bolničkih infekcija. Ona može imati različite oblike zavisno od načina prenošenja infektivnog agensa. U najdrastičnijem obliku podrazumeva posebno izdvojene prostorije sa negativnim pritiskom i ograničenim pristupom malom broju dobro zaštićenih zdravstvenih radnika (hemoragične groznice). Za mnoge izazivače bolničkih

infekcija izolacija se može sprovesti i mnogo jednostavnije, odvajanjem istorodnih bolesnika (“kohorte”) i pojačanim higijenskim merama koje treba da spreče prenos na nezahvaćenu bolničku populaciju.

Prevenција nastanka i razvoja rezistencije bakterija u bolničkim uslovima je mera borbe protiv bolničkih infekcija na kojoj se “lomi” sudbina i perspektiva antibiotske terapije. Autoritativne svetske institucije merama za unapređenje bolničke prakse kojima se čuva terapijska snaga antibiotika pridaju poseban značaj. Centar za kontrolu infektivnih bolesti u Atalanti (CDC) proklamovao je 2002 godine 12 načela za prevenciju antimikrobne rezistencije u bolničkim uslovima, sa posebnim osvrtom na zaštitu od razvoja rezistencije enterokoka na vankomicin, koja se u SAD, i drugim zemljama visokog medicinskog standarda, sve češće javlja.

Među tim merama nalaze se (15) :

- **Prevenција infekcije:**

1. Vakcinacija
2. Vađenje nepotrebnih katetera

- **Dijagnoza i efektivna terapija:**

3. Identifikacija izazivača,
4. Odluka eksperta (infektologa, kliničkog mikrobiologa) o potrebi i vrsti primenjene terapije,

- **Promišljena upotreba antibiotika:**

5. Antimikrobna kontrola
6. Korišćenje lokalnih bakterioloških nalaza
7. Terapija infekcije ne kontaminacije
8. Terapija infekcije, ne kolonizacije
9. Reći “ne” upotrebi vankomicina kada nije neophodan
10. Prekinuti terapiju kada je infekcija izlečena ili kada nema koristi od terapije

- **Prevencije transmisije:**

11. Izolacija,
12. Prekidanje puteva prenosa infekcije.

Adekvatna antimikrobna terapija bolničkih infekcija neposredno zavisi od osetljivosti izazivača infekcije, najčešće bakterije ili gljivice, na antibiotike, ali i od tipa odnosno lokalizacije i težine infekcije. Razdvajanje neinfektivnih oboljenja koja kliničkom slikom, i brojnim laboratorijskim pokazateljima u mnogom aspektima “imitiraju” bolničke infekcije, ima veliku važnost u pravilnom terapijskom opredeljenju i u proceni vrednosti terapije.

Problem dijagnoze posebno je aktuelan kod sumnji na najteže bolničke infekcije, kakve su bolničke pneumonije i infekcije krvne struje. Plućne embolije, atelektaza, kardiovaskulna insuficijencija i različite neinfektivne forme “distresa” najčešće nameću dijagnostičke dileme vezane za bronhopulmonalne infekcije. Problem dijagnostike komplikuje se ako postoji potreba za mehaničkom ventilacijom kada su izrazito otežani invazivni dijagnostički postupci (bronhoskopija, biopsija pluća i drugo), važni za izbor adekvatne terapije

Još veće dijagnostičke dileme nameće sumnja na infekciju krvne struje (bakterijemija, septikemija), koju obeležavaju kliničke manifestacije sisemskog zapaljenja (sistemski inflamatorni odgovor- SIRS), među kojima su povišena ili snižena telesna temperatura, tahikardija, tahipneja, snižen ili povišen broj leukocita sa pojavom mladih formi neutrofilnih granulocita u perifernoj krvi, koje mogu biti vezane za brojne druge “patofiziološke modele” među kojima su pankreatitis, krvavljenja, opekotine i nekroze tkiva druge etiologije.

Redosleda dijagnostičko-terapijskih postupaka obavezuje na uzimanje brojnih uzoraka za mikrobiološke preglede pre započinjanja terapije antibioticima. Pored krvi za hemokulturu i briseva rane, odnosno operativne regije, u prvom planu su i bakteriološki pregledi katetera koji su služili u terapijsko-dijagnostičke svrhe.

Orijentaciju u pravilnom izboru antibiotika svakako pružaju i podaci o ranije učinjenim izolacijama u istoj bolničkoj sredini.

“Ciljana”, precizno usmerena terapija antibioticima često u ranoj fazi bolesti nije moguća, kako zbog izostajanja očekivanih bakterioloških nalaza, tako i zbog stanja obolelog. Uobičajen terapijski pristup je “kalkulisana” terapija koja označava primenu lekova za očekivane izazivače prisutnog tipa infekcije (16, 17). Tako se u infekcijama mokraćnih puteva najčešće očekuju Gram negativne crevne bakterije te uobičajen izbor predstavljaju cefalosporini različitih generacija (još uvek najčešće treće-ceftriakson, cefotaksim, ceftazidim, cefperazon i dr), zavisno od težine infekcije i osetljivosti mikroorganizama u svakoj bolničkoj sredini. Najčešće alternativne predstavljaju aminoglikozidni antibiotici (amikacin, gentamicin, netilmicin), fluorohinoloni, acilaminopenicilini (piperacilin, tazozobaktam) ili izuzetno karbapenemski antibiotici (najčešće imipenem).

“Kalkulisana” terapija u infekcijama krvne struje mora da se osloni na više parametara, među kojima su posebno važni prisustvo (i dužina stajanja) intravaskulnih katetera ili drugih implantiranih veštačkih materijala, imunsko stanje obolelog (posebno broj granulocita, nivo albumina i imunoglobulina) i prethodna terapija antibioticima. Među izazivača poseban značaj ima *Staphylococcus spp* (sve češće koagulaza negativni), *Enterococcus spp*, *Pseudomonas spp* i *Candida spp*. Kombinacija lekova za stafilokok i pseudomonas (cefazolin/ ceftazidim/ cefepim/ acilamonopenicilini sa aminoglikozidnim antibioticima) uz vađenje (promenu) i bakteriološku analizu implantiranog katetera (ili drugog veštačkog materijala) i pažljivo, kliničko-laboratorijsko praćenje bolesnika najčešća su terapijska opredeljenja. Primena vankomicina u incijalnoj terapiji opravdana je ako to nalaže stanje obolelog i ako se u bolničkoj sredini, gde se infekcija javila, često izoluje meticilin-rezistentan stafilokok, s obzirom da bi u takvim okolnostima čekanje bakteriološkog nalaza predstavljalo veliki rizik za bolesnika. Kombinacija rifampicina i fluorohinolona je ponuđena alternativa, čije prava terapijska vrednost još nije definisana. U sredinama gde se javlja rezistencija i na glikopeptidne antibiotike lekove izbora treba tražiti među oksazolidinonima, streptograminima i novih fluorohinolonima.

Pojam “deeskalacione” terapije često se vezuje za intrahospitalne infekcije. Na nesreću ona je u našoj sredini pogrešno protumačen kao “terapija bezbednosti” ili još gore terapija”

bezbržičnosti". U svom izvornom obliku namenjen je malom broju najtežih i vitalno ugroženih bolesnika kojima nakon uzimanja uzoraka za bakteriološke preglede od početka treba dati antimikrobnu terapiju najšireg spektra, čiju osnovu čine karbapenemski antibiotici. Terapiju potom dosta brzo, usklađeno stanju obolelog i dobijenim nalazima treba racionalizovati ("deeskalirati") i prevesti u ciljanu. Nastavak provoditno određene terapije za duže vreme, ili primena kod velikog broja obolelih, dovodi do razvoja rezistencije na primenjene antibiotike, čime se apsolutno kompromituje vrednost ovakvog, ponekada nužnog i, u izabranim slučajevima, vrlo korisnog, terapijskog opredeljenja.

"Ciklična" promena grupa antibiotika u bolničkim uslovima preporučuje se kao jedna od mera zaštite od razvoja rezistencije mikroorganizama. Ona najčešće podrazumeva da nekoliko meseci ili nedelja, na primer, treba u incijalnoj terapiji bolničkih infekcija davati prednost antipseudomonas penicilinima (po potrebi u kombinaciji sa aminoglikozidnim ili glikopeptidnim antibioticima). Potom ovu grupu treba zameniti cefalosporinima, koji imaju i antipseudomonas aktivnost (ceftazdim/ cefeperazon/ cefepim i dr), pa dalje fluorhinolonima (posebno ako ima novih grupa o kojima će u jednom od radova biti reči) a za najteže obolele treba primeniti karabapenemske antibiotike.

ZAKLJUČAK

Nadzor nad bolničkom sredinom i stroga primena preventivnih mera uz unapređenje dijagnostičkih postupaka i kontrolisana primena antibiotika čine osnovne pravce borbe protiv bolničkih infekcija. Primena invazivnih terapijsko-dijagnostičkih postupaka nesumnjivo je vezana za porast broja bolničkih infekcija, posebno pri niskom higijenskom nivou, te ona, posebno u takvim uslovima, mora biti racionalizovana. Primena antibiotika, u preventivne i kurativne svrhe, ne može zameniti higijenske mere i druge postupke koji treba da spreče nastanak infekcije kao što su vakcinacija (grip, pneumokok), skraćena dužina preopretnivne hospitalizacije i drugo. Saznanje da infekcije u bolničkim uslovima najčešće izazivaju mikroorganizmi rezistentni na brojne antibiotike ne opravdava primenu antibiotika širokog spektra kao najvažnije mere u brobi protiv bolničkih infekcija, i ne može zameniti preventivne mere koje moraju biti njen glavni oslonac.

LITERATURA:

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definition for nosocomial infections, 1988, *Am J Infect Control* 1988; 16:128.
2. Wenzel RP: Organization for infection control. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell Douglas and Benetts principles and practice of infectious disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000. p 298
3. Wenzel R et al. *A Guide to Infection control in the hospital*. B.C. Decker Inc Hamilton London 2002

4. Bonten MJ. Infection in the intensive care unit: prevention strategies. *Cur Opin Infect Dis* 2002, 15: 401-405.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe, *JAMA* 1995, 274: 639-644.
6. Jones N R, Current identity of nosocomial pathogens from the SCOPE survey. *Am J Med*, 1996, 100: 6S-10S
7. Jones N. R. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in the hospitalized patients *Am J Med*, 1996, 100 (6A):3-12.
8. Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia *Cur Opin Infect Dis* 2002, 15: 387-394.
9. Mainardi JL, Carlet J, Acar J. Antibiotic resistance problems in the critical care unit. *Crit Care Clinics* 1998, 14: 199-219.
10. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996, 335: 1445-53.
11. Hirmatsu K, Okuma K, Xue Ma X et al. New trends in *Staphylococcus aureus* infections: glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community. *Cur Opin Infect Dis* 2002, 15: 407-13.
12. Vandembroucke-Graults C, Shultz. Surveillance in infection control: are we making progress. *Cur Opin Inf Dis* 15: 415-419.
13. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995; 23: 251.
14. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Inf Control* 1996, 24: 24.
15. Centar for Disease Control and Prevention (CDC): Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance 2002.
16. Pavlović M, Prostran M. Farmakoterapijske osnovne lečenja sepsa i septičkog šoka U: M. Prostran, T Kažić (urednici) *Antibiotici* 2001, Zavod za udbenike i nastavna sredstva, Beograd 2001, 275-93.
17. Mermel LA, Farr BM, Sherertz et al. Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Inf Dis* 2001, 32: 1249-72.

STOPE INCIDENCE BOLNIČKIH INFEKCIJA NA ODELJENJIMA INTENZIVNE NEGE KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

Biljana Jovanović, Vesna Mioljević, Nataša Mazić

*Klinički centar Srbije, Služba za bolničku epidemiologiju, socijalnu medicinu i higijenu
Pasterova 2, Beograd, Serbia; Tel: 011 641-652*

INCIDENCE RATE OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNITS OF THE CLINICAL CENTRE OF SERBIA

Biljana Jovanović, Vesna Mioljević, Nataša Mazić

*Clinical centre of Serbia, Department of clinical epidemiology, social medicine and hygiene
N° 2, Pasterova str., Belgrade, Serbia; Tel: + 381 11 64 16 52*

SAŽETAK

Bolničke infekcije predstavljaju značajan medicinski problem za većinu zemalja. Obzirom na brojne faktore rizika, od ukupnog broja zabeleženih BI, preko 50% se javlja u pacijenata na intenzivnoj nezi. Cilj rada je sagledati učestalost BI na Odeljenjima intenzivne nege Urgentnog centra, Instituta za digestivne bolesti, Instituta za kardiovaskularne bolesti, Instituta za urologiju i nefrologiju i Instituta za neurohirurgiju KCS u periodu januar-jun 2002.

Vrednosti stopa incidence bolesnika sa bolničkom infekcijom kretale su se od 1.7 do 30, a vrednosti stopa incidence infekcija od 1.3 do 65 u odnosu na 1000 bolničkih dana. Od ukupnog broja bolničkih infekcija, 33.4% su činile urinarne infekcije, 32.8% infekcije krvi i 31.1% infekcije operativnog mesta. Najčešći uzročnik nozokomijalnih urinarnih infekcija je *Enterococcus* spp, nozokomijalnih sepsi i infekcija operativnog mesta *Staphylococcus aureus*.

Ključne reči: bolničke infekcije, intenzivna nega

ABSTRACT

Nosocomial infections represent significant medical problem in the majority of countries. Given the numerous risk factors, out of total proportion of NI reported, 50% of them develop with patients in ICU. The objective of this study was to review the incidence of NI in the Intensive Care Units of the Emergency Center, Institute for Digestive System Diseases, Institute of Cardiovascular Diseases, Institute of Urology and Nephrology, and Institute of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia, in the period January-June, 2002.

The incidence rate of patients with nosocomial infections ranged from 1.7 to 30, while the incidence rate of infections was from 1.3 to 65 on 1000 patients days. Out of total proportion of nosocomial infections, urinary infections accounted for 33.4%, blood infections – 32.8%, and infections of surgical sites made 31.1%. The most frequent cause of nosocomial urinary infections was *Enterococcus* spp, while nosocomial sepsis and surgical site infections were mostly caused by *Staphylococcus aureus*.

Key words: nosocomial infections, intensive care

UVOD

Bolničke infekcije (BI) predstavljaju značajan medicinski problem za većinu zemalja. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, preko 20% hospitalizovanih bolesnika završi sa nekom BI, a oko 5% u razvijenim zemljama sveta. Poseban problem predstavljaju

multirezistentni uzročnici BI, nastali kao posledica nekontrolisanog davanja antibiotika. Većina zemalja zapadne Evrope ovom problemu dugi niz godina posvećuje veliku pažnju, te su napravljene mnoge smernice i preporuke sa ciljem prevencije i smanjenja učestalosti BI. Edukacija osoblja zaduženog za sprovođenje nege i lečenja pacijenata smatra se najznačajnijom merom prevencije BI (1, 2, 3).

Posmatrano prema anatomske lokalizaciji, najčešće BI su urinarne infekcije, infekcije operativnog mesta, pneumonije i infekcije krvi (1). Obzirom na brojne faktore rizika za nastanak BI, od ukupnog broja zabeleženih BI, preko 50% se javlja u pacijenata na intenzivnoj nezi. Značajne faktore rizika za nastanak BI predstavljaju invazivne dijagnostičke i terapijske procedure, hirurške intervencije, plasiranje urinarnih i intravaskularnih katetera, veštačka respiracija, nepravilna dezinfekcija i sterilizacija instrumenata, nepoštovanje pravila asepsa pri radu (1). U pacijenata smeštenih na Odeljenjima intenzivne nege (OIN) beleži se 2 do 7 puta češće sepsa nego u pacijenata na ostalim odeljenjima. Pacijenti na hirurškim intenzivnim negama su u većem riziku za nastanak nozokomijalnih sepsi nego pacijenti ostalih tipova OIN (4).

CILJ RADA

Cilj rada je sagledati učestalost BI na Odeljenjima intenzivne nege Urgentnog centra, Instituta za digestivne bolesti, Instituta za kardiovaskularne bolesti, Instituta za urologiju i nefrologiju i Instituta za neurohirurgiju KCS.

METOD

Studija incidence urađena je po metodologiji Centra za kontrolu bolesti u Atlanti, SAD. Registrovane su sve infekcije kod pacijenata hospitalizovanih na OIN u periodu januar-jun 2002.god.. Na osnovu konačne dijagnoze, a prema kliničko-laboratorijskim nalizama odnosno terapiji ordiniranoj na osnovu dobijenih rezultata, registrovani su svi pacijenti sa infekcijom dobijenom nakon 48 i više sati od prijema na OIN, i izračunate su stope incidence (5).

Kao izvor podataka korišćeni su dnevni nalazi o izolaciji uzročnika u bakteriološkoj laboratoriji, medicinska dokumentacija pacijenata (istorije bolesti, temperaturne liste), kao i podaci dobijeni u razgovoru sa medicinskim osobljem. Uzorkovanje, kultivacija, izolacija, identifikacija, i rezistencija uzročnika na antibiotike vršeni su standardnim mikrobiološkim metodama u bakteriološkoj laboratoriji Urgentnog centra KCS. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

REZULTATI

Na tabelama 1. i 2. prikazane su stope incidence bolesnika sa bolničkom infekcijom (Ib) i stope incidence infekcija (Ii) na OIN pojedinih Instituta KCS, u periodu januar- jun 2002. godine.

Vrednosti stopa incidence bolesnika sa bolničkom infekcijom (Ib) kretale su se od 1.7 do 30, a vrednosti stopa incidence infekcija (Ii) od 1.3 do 65, izraženo prema 1000 bolničkih dana.

Tabela 1 Incidenca bolesnika sa BI na Odeljenjima intenzivne nege KCS u periodu januar-jun 2002.

	januar	februar	mart	april	maj	jun
Urgentni centar Šok A	11.8	27	25.7	24	19	-
Urgentni centar Šok B	23.5	30	26	26	24	14
Institut za digestivne bolesti	5.7	9.3	6	2	7	8.5
Institut za kardiovaskularne bolesti	2.8	-	2	4.5	1.7	6
Institut za neurohirurgiju	8.6	14.4	3.2	7	-	1.3

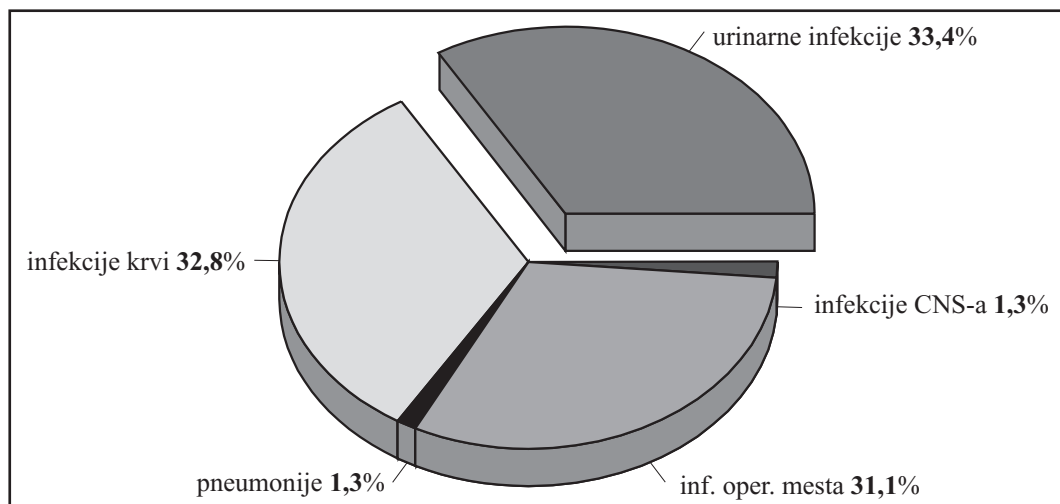
Tabela 2. Incidenca bolničkih infekcija na Odeljenjima intenzivne nege KCS u periodu januar-jun 2002.

	januar	februar	mart	april	maj	jun
Urgentni centar Šok A	23.6	65	51.4	50	25	-
Urgentni centar Šok B	37.7	61	52	65	42	32
Institut za digestivne bolesti	5.7	9.3	6	4.3	7	1.3
Institut za kardiovaskularne bolesti	5.6	-	2	9	1.7	8
Institut za neurohirurgiju	14.7	28.9	3.2	9.9	-	1.3

Posmatrano prema anatomskoj lokalizaciji, od ukupnog broja bolničkih infekcija koje su registrovane na OIN posmatranih Instituta u periodu januar-juni 2002.g, 33.4% su činile urinarne infekcije, 32.8% infekcije krvi i infekcije operativnog mesta 31.1%. Ova distribucija prikazana je na grafikonu 1.

U posmatranom periodu, zastupljenost BI prema anatomskoj lokalizaciji bila je različita na OIN pojedinih Instituta, što je prikazano na tabeli 3.

Na OIN Instituta za neurohirurgiju 97% svih zabeleženih BI činile su urinarne infekcije, dok je u istom periodu na odeljenju intenzivne nege Instituta za kardiovaskularne bolesti zabeležen podjednak broj urinarnih infekcija i infekcija krvi (40%). Na odeljenju intenzivne nege Instituta za digestivne bolesti i Šoku A Urgentnog centra vodeća grupa BI predstavljaju infekcije krvi (55% odnosno 47%) dok na šoku B infekcije operativnog mesta (52%) su najčešće registrovane BI.



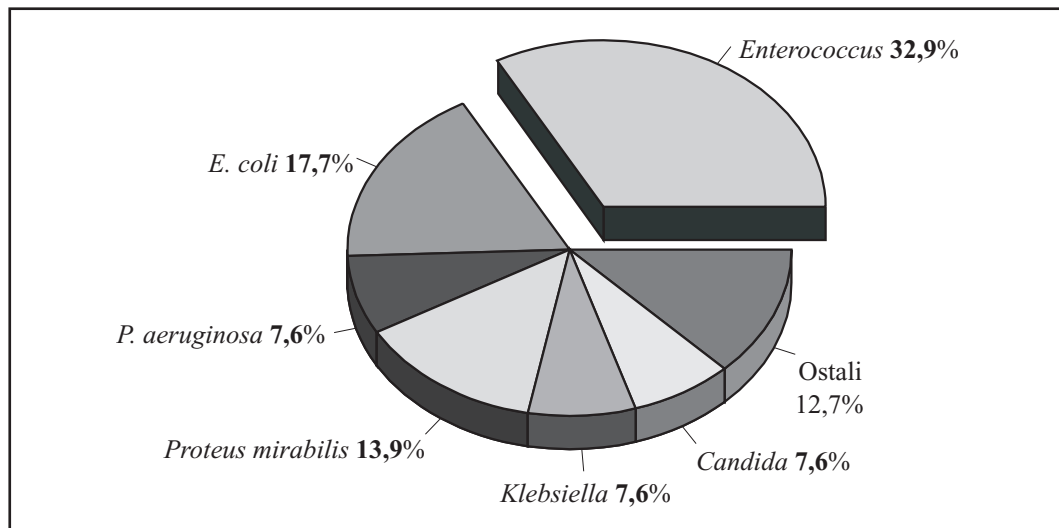
Grafikon 1. Procentualna zastupljenost bolničkih infekcija na Odeljenjima intenzivne nege KCS u periodu januar-jun 2002. (prema anatomskoj lokalizaciji)

Tabela 3. Procentualna zastupljenost bolničkih infekcija prema anatomskoj lokalizaciji na Odeljenjima intenzivne nege pojedinih Instituta KCS

	Urinarne infekcije	Infekcije krvi	Infekcije oper. mesta	Pneumonija	Infekcija CNS
Urgentni centar Šok A	34	47	17	—	1.5
Urgentni centar Šok B	14.5	30	52	3.2	—
Institut za digestivne bolesti	10	55	34	—	—
Institut za kardiovaskularne bolesti	40	40	20	—	—
Institut za neurohirurgiju	97	3	—	—	—

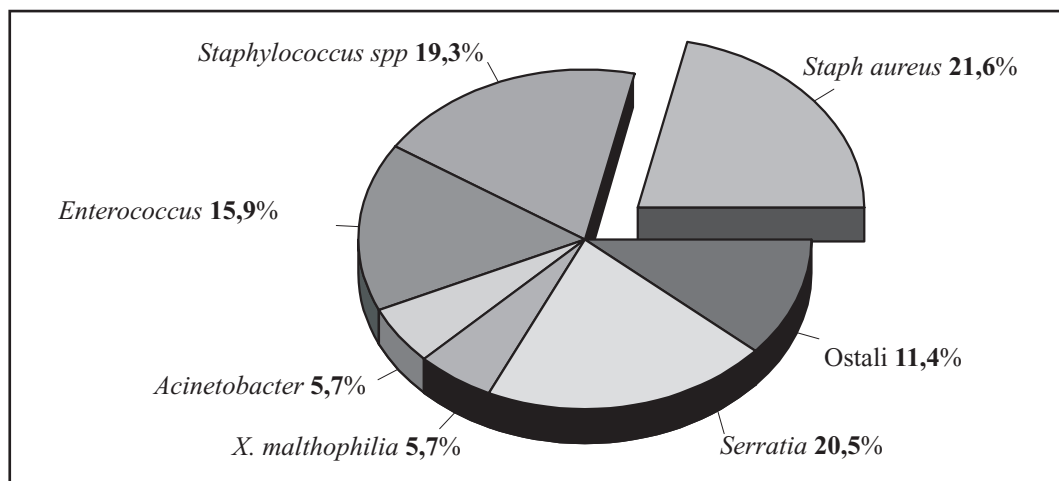
Bolničke infekcije su se razlikovale i u pogledu najčešće izolovanih uzročnika posmatrano u odnosu na infekcije krvi, urinarne infekcije i infekcije operativnog mesta. Na grafikonima 2, 3 i 4 prikazani su najčešći uzročnici nozokomijalnih urinarnih infekcija, infekcija krvi i infekcija operativnog mesta.

U 33% nozokomijalnih *urinarnih infekcija* uzročnik je *Enterococcus spp*, 18% *E.coli* i 14% *Proteus mirabilis*, što je prikazano na grafikonu 2.



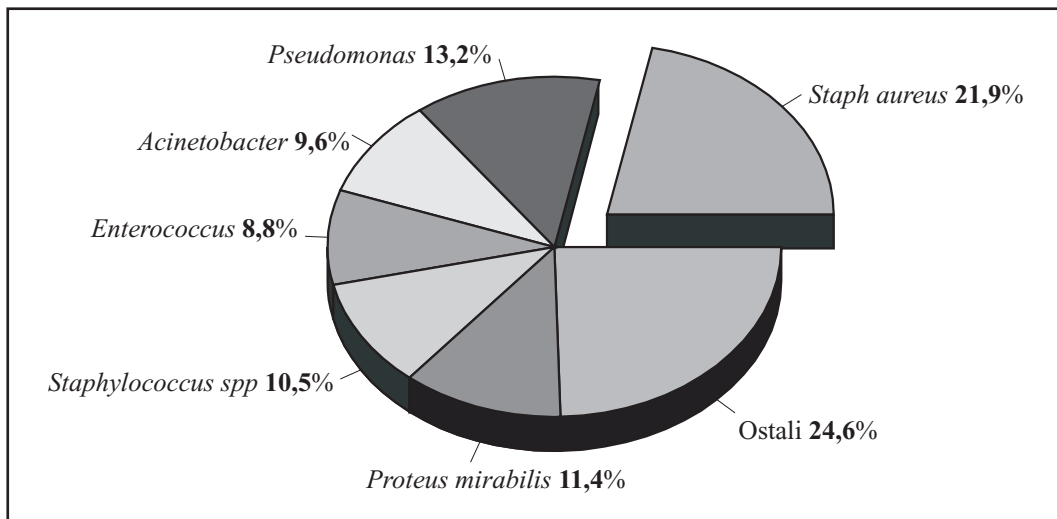
Grafikon 2. Procentualna zastupljenost **uzročnika nozokomijalnih urinarnih infekcija** na Odeljenjima intenzivne nege KCS u periodu januar- jun 2002.

— Na grafikonu 3. prikazani su najčešći uzročnici nozokomijalnih **sepsi**. U periodu januar-jun 2002.g. na Odeljenjima intenzivne nege pojedinih Instituta KCS, 22% sepsi uzrokovano je Staph.aureus, 20.5% Serattia spp i 19% Staph spp.



Grafikon 3. Procentualna zastupljenost **uzročnika nozokomijalnih sepsi** na Odeljenjima intenzivne nege KCS u periodu januar- jun 2002.

— Vodeći uzročnici nozokomijalnih **infekcija operativnog mesta** su Staph.aureus (22%), Pseudomonas spp. (13.2%) i Proteus mirabilis (11.4%), što je prikazano na grafikonu 4.



Grafikon 4. Procentualna zastupljenost uzročnika nozokomijalnih infekcija operativnog mesta na Odeljenjima intenzivne nege KCS u periodu januar- jun 2002.

DISKUSIJA

Bolničke infekcije (BI) predstavljaju značajan medicinski problem u celom svetu. Od ukupnog broja registrovanih BI, preko 50% se javlja u pacijenata na intenzivnoj nezi što se slaže sa našim rezultatima. Više stope incidence BI u OIN treba tražiti u činjenici da su pacijenti OIN mnogo češće kateterizovani, intubirani, na veštačkoj ventilaciji, sa velikim brojem vaskularnih katetera, kao i da su češće podvrgnuti različitim hirurškim intervencijama i dijagnostičkim procedurama.

U prvoj nacionalnoj studiji prevalencije bolničkih infekcija sprovedenoj u 27 bolnica u Srbiji, u periodu od 4. 10. do 30. 12. 1999, takođe je zabeležena znatno veća prevalenca pacijenata sa BI na odeljenjima intenzivne nege (14.5%) nego u pacijenata smeštenih na ostalim odeljenjima (4.1%), slično rezultatima nacionalnih studija sprovedenih u drugim zemljama sveta. (2, 6).

U periodu januar-jun 2002. u OIN posmatranih Instituta KCS, sproveden je epidemiološki nadzor i beležene su sve bolničke infekcije u hospitalizovanih bolesnika. Od ukupnog broja registrovanih BI, 33.4% infekcija su činile urinarne infekcije, 32.8% infekcije krvi i 31.1% infekcije operativnog mesta. Prema podacima nekih autora pneumonije su na drugom mestu po učestalosti javljanja, a na OIN i vodeće nozokomijalne infekcije, često sa mortalitetom preko 30%. Zbog ne sprovođenja bronho-alveolarne lavaže u posmatranim OIN Instituta, nema laboratorijski potvrđenih nozokomijalnih pneumonija. Pacijente sa dijagnozom pneumonije postavljene samo na osnovu kliničkog i radiološkog nalaza, zbog poštovanja preporuka CDC, Atlanta, nismo registrovali.

Infekcije urinarnog trakta (IUT) su najčešće BI i predstavljaju 40% svih registrovanih BI. Najvažniji faktor u nastanku ovih infekcija su kateterizacija i njeno trajanje, a infekcija

je gotovo izvesna u bolesnika koji su kateterizovani do 30 dana. Iz tog razloga, kao mere prevencije IUT predlažu se strogo poštovanje indikacija za primenu katetera, pravilna insercija i nega urinarnog katetera, skraćenje trajanja kateterizacije, što u OIN često nije moguće (7).

Prema našim rezultatima, od ukupnog broja bolničkih infekcija koje su registrovane na OIN posmatranih Instituta u periodu januar-juni 2002.g, urinarne infekcije su činile 33.4% infekcija i bile najzastupljenije BI. Najčešći uzročnici bili su *Enterococcus* spp. (32.9%) *E.coli* (17.7%) i *Proteus mirabilis* (14%). Ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature, prema kojima su organizmi odgovorni za kateter infekciju gram-negativni bacili i enterokoke (7, 8). *E. coli* je najčešći uzročnik IUT, tako da je preko 80% vanbolničkih infekcija uzrokovano ovom bakterijom, a oko 50% nozokomijalnih IUT (7).

Prema podacima iz literature, uprkos brojnim merama prevencije i kontrole, infekcije krvi su i dalje među najčešće registrovanim BI, i neretko povezane sa visokim morbiditetom, mortalitetom i povećanim troškovima lečenja. Procenjuje se da godišnje u bolnicama širom SAD, oko 250 000 pacijenata dobije nozokomijalnu sepsu. (9, 10). Obzirom na brojne faktore rizika, ove infekcije se registruju 7.4 puta češće kod pacijenata na OIN u odnosu na pacijente ostalih odeljenja (4, 11, 12, 13).

Prema prospektivnoj studiji koju su sprovedli Scheckler i sar. nozokomijalne infekcije krvi (NIK) se 3 puta češće registruju kod pacijenata starijih od 65 godina a kao dodatni faktori rizika za nastanak NIK navode se smanjena odbrambena moć organizma, neadekvatna higijena, smanjena pokretljivost i slaba ishrana (9, 14).

Vodeći uzročnik NIK, početkom 80-ih godina prošlog veka bile su gram negativne bakterije. Početkom 90-ih godina beleži se manja učestalost NIK izazvanih ovim bakterijama (oko 29%), i dominacija gram pozitivnih bakterija (54%). Prema našim rezultatima, NIK najčešće su bile uzrokovane *Staph. aureusom* (22%), *Serratia* spp (20.5%) i koagulaza negativan *Staph. aureusom* (KNS) (19.6%). Prema jednoj prospektivnoj studiji sprovedenoj od 1984. do 1992. godine vodeći uzročnik NIK bio je KNS, čija se izolacija u posmatranom periodu povećala sa 12% na 30% (11).

U većem broju studija posmatrana je uloga KNS kao sve značajnijeg izazivača NIK, a kao razlozi se navode invazivne dijagnostičke i terapijske procedure, neracionalna upotreba antibiotika, češće uzimanje hemokultura i artefakt u nadzoru (11, 12). Za razliku od evropskih zemalja, gde nema podataka o promeni učestalosti KNS nozokomijalnih bakterijemija, u SAD se registruje njihova povećana učestalost. Ove razlike se mogu objasniti nedovoljnim brojem studija koje se u Evropi bave ovim problemom, regionalnim razlikama u učestalosti KNS bakterijemija, kao i nedovoljno ujednačenim definicajama KNS bakterijemije u evropskim zemljama (15, 16, 17, 18).

Takođe, postoje različita mišljenja o patogenosti KNS i njegovom značaju kao izazivaču BI (4).

U pacijenata OIN, hemokulture mogu biti negativne kod čak 50% pacijenata sa septičnim šokom. Analizom sepsi prijavljenih u National Nosocomial Infections Surveil-

lance (NNIS) u periodu 1986. do 1989. oko 5% primarnih infekcija krvi bili su zasnovani samo na kliničkoj dijagnozi, te registrovanjem samo laboratorijski potvrđenih infekcija, a ne i pacijenata koji imaju samo kliničke znake sepse, može se prevideti postojanje značajnog broja NIK (9).

Smatra se da su 1.5 do 4.5% NIK kontaminacije, što kao posledicu ima dodatna testiranja, nepotrebnu antibiotsku terapiju i produžavanje hospitalizacije. Kontaminacija je sinonim za lažno pozitivne izolate, pseudobakterijemiju, pseudoseptikemiju ili pseudosepsu. Po podacima iz literature, najčešći kontaminanti su bakterije koje se uobičajeno mogu naći na koži, a u oko 75% kontaminiranih hemokultura izolovan je koagulaza negativan stafilokok (KNS), što ga čini najčešćim kontaminantom. John i Bannister su još 1984. godine objavili da u SAD-u godišnji troškovi pseudobakterijemije prelaze 22 miliona dolara., te se adekvatna dezinfekcija kože i dobra tehnika venopunktura smatraju važnim faktorima u prevenciji nastanka pseudobakterijemije. Od faktora značajnih za nastanak pseudobakterijemija se još izdvajaju uzimanje hemokultura od pacijenata sa malim rizikom za bakterijemiju, uzimanje više hemokultura od pojedinih pacijenata, uzorkovanje iz vaskularnih katetera i povećana senzitivnost novih automatizovanih sistema za hemokulture (9, 15, 19).

Kao jedan od glavnih rizika za nastanak BI u pacijenata OIN smatra se primena i nega intravaskularne opreme (20, 21). Poštovanjem specifičnih mera prevencije, kao i pridržavanjem vodiča o upotrebi intravaskularne opreme mogu se smanjiti stope incidence infekcija (20, 21, 22). Za prevenciju i kontrolu NIK potrebno je uvođenje savremenih metoda detekcije, bolja definicija pacijenata u riziku, uvođenje jasnih uputstava za interpretaciju pozitivnih kultura krvi i bolje razlikovanje sporadičnih kontaminacija od prave bakterijemije. Takođe, je potrebno ustanoviti značaj programa za prevenciju i kontrolu infekcija, i uticaj tog programa na smanjenje stopa incidence NIK kao i isplativost uvođenja programa, kako za pacijente tako i za bolnicu (9, 21).

Brojnim kliničkim i epidemiološkim studijama utvrđene su stope incidence bolesnika sa infekcijom operativnog mesta, kao i faktori koji utiču na učestalost infekcija operativnog mesta (IOM). Najčešći faktori rizika povezani sa nastankom infekcija operativnog mesta su faktori domaćina, faktori rizika povezani sa operacijom i operativnom tehnikom. Od faktora domaćina izdvajaju se starost pacijenata, gojaznost i prisustvo infekcija u drugim delovima tela, a još uvek se ispituje uloga dijabetesa, malnutricije, malignih tumora i imunosupresije. Faktori rizika koji su povezani sa operacijom su klasifikacija rane, produžen preoperativni boravak pacijenta u bolnici, brijanje operativnog polja žiletom, produženo trajanje operacije i neadekvatna profilaksa antibioticima (23, 24).

Prema našim rezultatima, trećina svih registrovanih BI na OIN su infekcije operativnog mesta. Najčešće izolovani uzročnici IOM su *Staph. aureus* (22%), *Pseudomonas spp.* (13.2%), *Proteus mirabilis* (11.4%), i KNS (10.4%), slično rezultatima objavljenim u literaturi (23).

Centar za kontrolu bolesti u Atlanti, pre skoro 20 godina izdao je prve zvanične preporuke prevencije infekcije operativnog mesta, i od tada su urađene brojne kliničke studije kojima je efikasnost preporučenih mera proveravana. Od mera prevencije IOM kao

efikasne su se pokazale: skraćenje preoperativnog boravka u bolnici, eliminacija infekcija u drugim delovima tela, depilacija ili brijanje električnim brijačem operativnog polja neposredno pre operacije, skraćenje trajanja operacije i primena adekvatne antimikrobne profilakse (23).

Haley i sar. su dokazali da uvođenje nadzora nad bolničkim infekcijama i pružanje povratne informacije hirurzima o stopama incidence BI, utiče na smanjenje učestalosti IOM čak do 35%. Olson i sar. su radili prospektivnu studiju incidence bolesnika sa BI i u periodu od 10 godina, koliko je ova studija trajala, stopa incidence IOM je smanjena sa 4.2% na 2.5%. Ovo smanjenje se donekle može objasniti većim angažovanjem zdravstvenog osoblja zbog ukazivanja na problem IOM, razmatranjem slučajeva sa IOM, traženjem potencijalnih grešaka u operativnoj tehnici od strane samih hirurga, kao i spoznajom hirurga da se njihovi pacijenti prate u postoperativnom periodu (21, 23).

U velikom broju studija dokazana je povezanost između dužine preoperativnog boravka u bolnici i incidence IOM. Prema studiji koju je sproveo National Research Council, kada se preoperativni boravak produži sa 1 dan na 21 i više dana, beleži se povećanje incidence IOM sa 6% na 14.7%. Weinstein i sar. su svojim rezultatima dokumentovali da produženjem boravka pacijenata u OIN dolazi do povećanja kolonizacije pacijenata IN, a samim tim i povećanja broja IOM uzrokovanih multirezistentnim gram-negativnim bakterijama (23).

ZAKLJUČAK:

- Najviše vrednosti incidence bolesnika u posmatranom periodu zabeležene su na Odeljenju intenzivne nege Urgentnog centra (Šok B)
- Incidenca infekcija je znatno viša od incidence bolesnika, a razlog tome je što bolesnik može imati više od jedne infekcije
- Prema anatomskoj lokalizaciji, najčešće registrovane infekcije bile su urinarne infekcije, infekcije krvi i infekcije operativnog mesta
- Najčešći uzročnici nozokomijalnih urinarnih infekcija bili su *Enterococcus* spp, *E.coli*
- Najčešći uzročnici nozokomijalnih sepsi bili su *Staph.aureus*, *KNS* i *Serratia* spp
- Najčešći uzročnici nozokomijalnih infekcija operativnog mesta bili su *Staph.aureus*, *Pseudomonas* spp i *Proteus mirabilis*

LITERATURA:

1. Janković S. Epidemiološke karakteristike bolničkih infekcija. Glas Inst zašt zdr Srb, 1999, 73 (1 Suppl) : 1-7
2. Marković-Denić Lj, Drndarević D, Milić N, Bukumirović K, Janković S. Studija prevalencije bolničkih infekcija u Srbiji. Glas Inst zašt zdr Srb, 2000, 74 (1-4 Suppl): 37-79

3. Haley RW, Aber RC, Bennet JV. Surveillance of nosocomial infections. U: Bennet JV, Brachman PS, eds. Hospital infection. 2nd ed. Boston, 1986: 51-71
4. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. JAMA 1994; 271: 1598-1601
5. Gaynes RP & Horan TC. Surveillance of nosocomial infections. U: Mayhall GC, ed. Hospital epidemiology and infection control, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 1017-31
6. Weinstein JW; Mazon D; Pantelick E Reagan-Cirincione P; Dembry LM; Hierholzer WJ Jr. A decade of prevalence surveys in a tertiary-care center: trends in nosocomial infection rates, device utilization, and patient acuity. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20(8):543-8
7. Burke J, Riley D. Nosocomial urinary tract infections. U: Mayhall GC, ed. Hospital epidemiology and infection control, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, 139-153
8. Vučović D. Kateterske infekcije u kritično obolelih. Acta Infectologica Yugoslavica 3: 277-289, 1998
9. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital- acquired bacteraemia. J Hosp Inf 2000; 00: 1-7
10. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device related infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 438-473
11. Pittet D, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infections. Arch Intern Med. 1995; 155: 1177-1184
12. Pittet D, Li N, Woolson R, Wenzel R. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population based model. Clin Infect Dis 1997; 24: 1068-78
13. Richards MJ; Edwards JR; Culver DH; Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics 1999; 103(4): e39
14. Schekler WE, Scheibel W, Kresge D. Temporal trends in septicemia in a community hospital. Am J Med 1991; 91:90-94
15. Thylefors J, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteraemia due to coagulase negative staphylococci: fiction or reality? Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19: 581-89
16. Widmer AF. Intravenous-related infections. U: Pine J, Mullen ML. Prevention and control of nosocomial infections, 3rd ed. New York, Williams & Wilkins, 1997: 771-805
17. Fidalgo S, Vasquez F, Mondoza MC, Perez F, Mendez FJ. Bacteriemia due to Staphylococcus epidermidis: microbiologic, epidemiologic, clinical and prognostic features. Rev Infect Dis 1990; 12: 520-528
18. Kirchoff LV, Sheagren JN. Epidemiology and clinical significance of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci. Infect Control 1985; 6: 479-486
19. John JF, Bannister ER. Pseudobacteraemia. Infect Control 1984; 69-70

20. Sherertz R, Raad I, Belani A, Koo L, Rand K, Picket D et al. Three year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*, 1990, 28: 76-82
21. Maki DG. Infections due to infusion therapy. U: Bennet Jv, ed. *Hospital infections*, 2nd ed. Boston, MA: Little, Brown, 1992: 84-9
22. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355: 1864-68
23. Wong E. Surgical site infections. U: Mayhall GC, ed. *Hospital epidemiology and infection control*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 154-75
24. de Boer AS; Mintjes-de Groot AJ; Severijnen AJ, van den Berg JM; van Pelt W. Risk assessment for surgical-site infections in orthopedic patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(6): 402-7
25. Gilio AE; Stape A; Pereira CR; Cardoso MF; Silva CV, Troster EJ. Risk factors for nosocomial infections in a critically ill pediatric population: a 25-month prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(5): 340-2

PREGLED IZOLATA IZ HEMOKULTURA U PERIODU JUL 2000. - JUN 2002.

Mirjana Prica, Zorica Varagić-Stojanović, Nataša Mazić

Klinički centar Srbije, Služba za bolničku epidemiologiju, socijalnu medicinu, higijenu i kliničku mikrobiologiju

Pasterova 2, Beograd, Srbija; Tel 011 641-652

THE REVIEW OF BLOOD CULTURE ISOLATES IN THE PERIOD JULY 2000-JUNE 2002.

Mirjana Prica, Zorica Varagić-Stojanović, Nataša Mazić

Clinical centre of Serbia, Department of clinical epidemiology, social medicine, hygiene and clinical microbiology

N° 2, Pasterova str., Belgrade, Serbia; Tel: 011 641-652

SAŽETAK

U periodu jul 2000. - jun 2002. godine pregledano je 4058 uzoraka hemokultura dobijenih sa različitih odeljenja Urgentnog centra, Instituta za digestivne bolesti i Instituta za urologiju i nefrologiju Kliničkog centra Srbije. Uzorci su poticali od bolesnika koji su imali kliničke znake bakterijemije, kao i od bolesnika koji te znake nisu imali. U posmatranom periodu vodeći uzročnici bakterijemija bili su: *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas* spp, *Enterococcus* spp, *Acinetobacter* spp. i *Xanthomonas* spp. Ispitana je njihova osetljivost na antimikrobne lekove. Uočeno je prisustvo multirezistentnih predstavnika pojedinih bakterijskih vrsta, što ukazuje na potrebu kontinuiranog praćenja uzročnika infekcija u bolničkoj sredini. U praćenju njihove zastupljenosti i rezistencije na antimikrobne lekove klinički mikrobiolog ima ključnu ulogu.

Ključne reči: hemokultura, bakterijemija, uzročnici bakterijemije, klinički mikrobiolog

SUMMARY

In the period July 2000- June 2002, 4058 blood culture samples obtained from different departments of the Emergency Center, Institute for Digestive System Diseases and Institute for Urology and Nephrology, Clinical Center of Belgrade, were analyzed. The samples were taken from patients who had clinical signs of bacteremia as well as from cases who manifested no signs. In the observed period, the major causes of bacteremia were: *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas* spp, *Enterococcus* spp, *Acinetobacter* spp, and *Xanthomonas* spp. Their susceptibility to antimicrobial drugs was tested. The presence of multi-resistant representatives of some bacterial strains has been noted, suggesting the need for continuous monitoring of infection causes in hospital setting, their prevalence and resistance to antimicrobials, where clinical microbiologist has the crucial role.

Key words: blood culture, bacteremia, causes of bacteremia, clinical microbiologist

UVOD

Prema podacima iz literature bakterijemije čine 8.5% svih bolničkih infekcija (1, 2). Najvećem riziku izloženi su bolesnici u jedinicama za intenzivnu negu, bolesnici podvrgnuti hirurškim zahvatima, gerijatrijski bolesnici, pacijenti sa smanjenom otpornošću zbog teške osnovne bolesti i novorođenčad (2, 3). Invazivne dijagnostičke i terapijske procedure,

ugradnja privremenih i stalnih pomagala i proteza kod takvih pacijenata povećava rizik od prodora patogenih i uslovno patogenih mikroorganizama u krv. Bakterijemija sigurno menja tok i ishod osnovne bolesti, a ne retko dovodi i do smrtnog ishoda (4, 5).

CILJ RADA

Cilj rada je da prikaže učestalost uzročnika bakterijemije kod pacijenata pojedinih Instituta Kliničkog centra Srbije (Urgentni centar, Institut za bolesti digestivnog sistema, Institut za urologiju i nefrologiju), kao i osetljivost ovih uzročnika na antimikrobna sredstva.

MATERIJAL I METODE

Za ovaj rad korišćena je metoda retrogradne analize mikroorganizama izolovanih iz hemokultura u periodu jul 2000. - jun 2002. godine. Izolacija je rađena na podlogama za hemokulturu firme "Torlak", a identifikacija klasičnom biohemijskom serijom. Osetljivost na antimikrobne lekove rađena je disk- difuzionom metodom tabletama "Torlak".

REZULTATI

Na tabeli 1. prikazan je ukupan broj hemokultura, kao i procenat pozitivnih hemokultura u periodu jul 2000.-jun 2002. godine.

Tabela 1. Broj hemokultura u periodu jul 2000-jun 2002.

Period izolacije	Broj uzoraka	Broj pozitivnih hemokultura	Procenat pozitivnih hemokultura
jul 2000 - jun 2001	2007	796	39,7
jul 2001 - jun 2002.	2051	777	37,8
Ukupno	4058	1573	38,8

Na tabeli 2. prikazana je procentualna učestalost izolacije uzročnika bakterijemije u periodu jul 2000. – jun 2002. Iz tabele se vidi značajna zastupljenost *Staphylococcus* spp (i koagulaza negativan i koagulaza pozitivan), kao i nefermentativnih Gram negativnih bakterija. Najčešće izolovan uzročnik bio je koagulaza negativan stafilokok (KNS) (29,4% i 27.2%).

Tabela 2. Učestalost izolacije i procentualno učešće uzročnika bakterijemije u periodu jul 2000.-jun 2002.

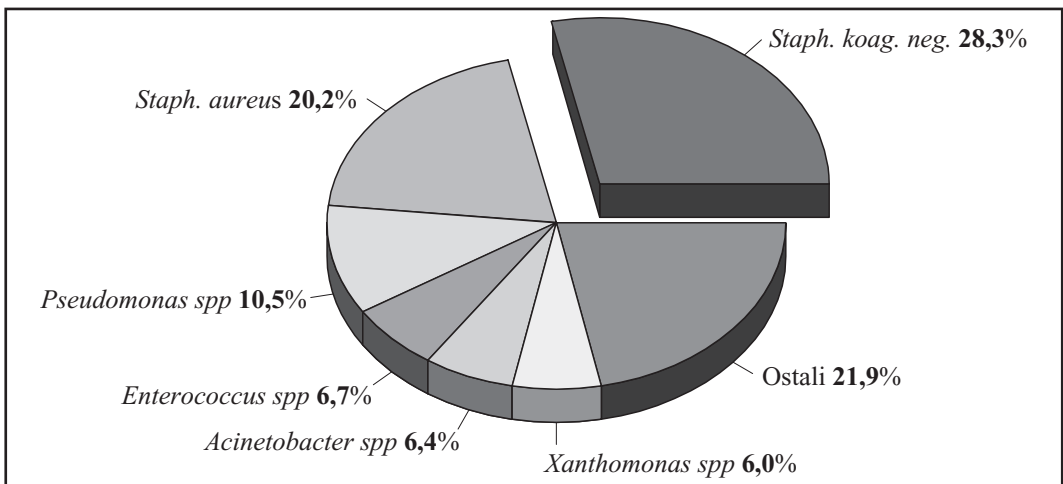
Uzročnik	Periodizolacije			
	jul 2000. – jun 2001.		jul 2001. – jul 2002	
	broj izolata	%.	broj izolata	%
Koagulaza neg Staph	234	29,4	211	27,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	173	21,7	144	18,5
<i>Pseudomonas</i> spp	71	8,9	94	12,1

Nastavak tabele na strani 31

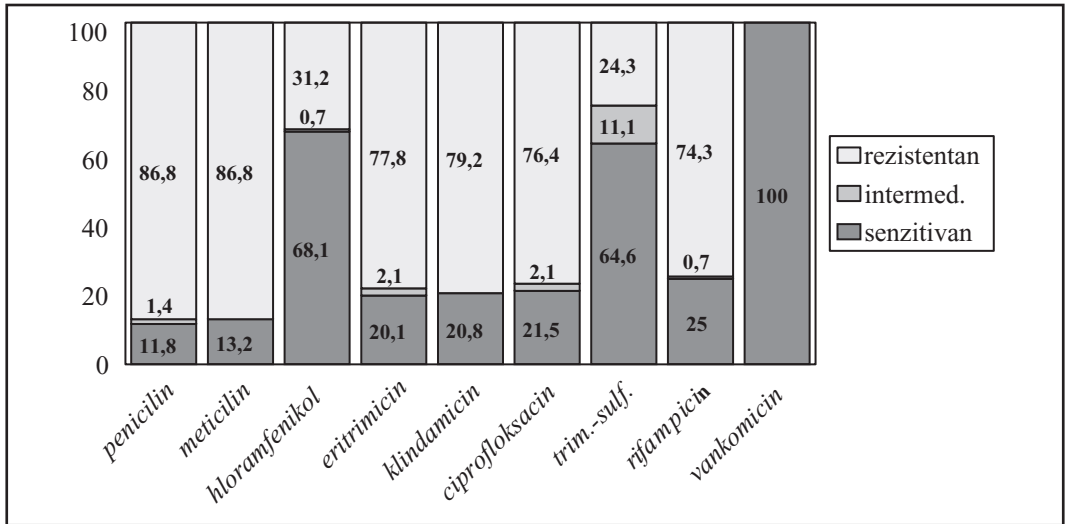
Uzročnik	Periodizolacije			
	jul 2000. – jun 2001.		jul 2001. – jul 2002	
	broj izolata	%.	broj izolata	%
Enterococcus spp	45	5,7	60	7,7
Xanthomonas spp	33	4,2	62	8,0
Serratia spp	25	3,1	27	3,5
Corynebacterium spp	22	2,8	22	2,8
Enterobacter spp	20	2,5	4	0,5
Escherichia coli	17	2,1	9	1,1
Proteus spp	14	1,8	17	2,2
Neisseria spp	10	1,3	13	1,7
Streptococcus α haemolyticus	8	1,0	6	0,8
Candida spp	5	0,6	27	3,5
Bacillus spp	5	0,6	1	0,1
Alcaligenes faecalis	2	0,3	—	—
Streptococcus pneumoniae	1	0,1	—	—
Citrobacter spp	—	—	3	0,4
Providencia spp	—	—	2	0,3
Rettgerella rettgeri	—	—	2	0,3
Streptococcus agalactiae	—	—	1	0,1
UKUPNO	796	100	777	100

Zastupljenost pojedinih uzročnika se preglednije može sagledati na grafikonu 1, na kome je prikazano procentualno učešće najčešćih uzročnika bakterijemije u periodu jul 2000. – jun 2002.

Grafikon 1. Procentualno učešće najčešćih uzročnika bakterijemije u periodu jul 2000. – jun 2002.



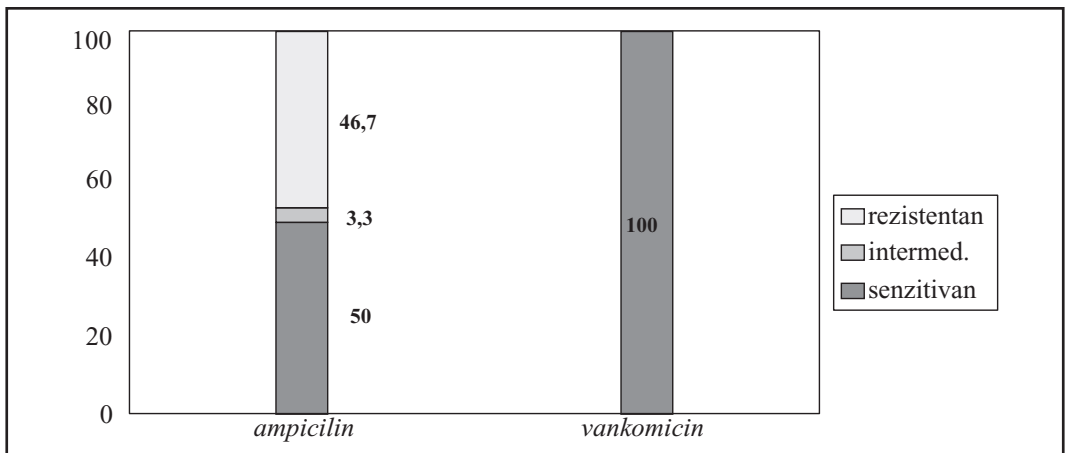
Na grafikonima 2-6 prikazana je osetljivost na antimikrobne lekove najčešće izolovanih mikroorganizama iz hemokultura u periodu jul 2000.- jun 2002.



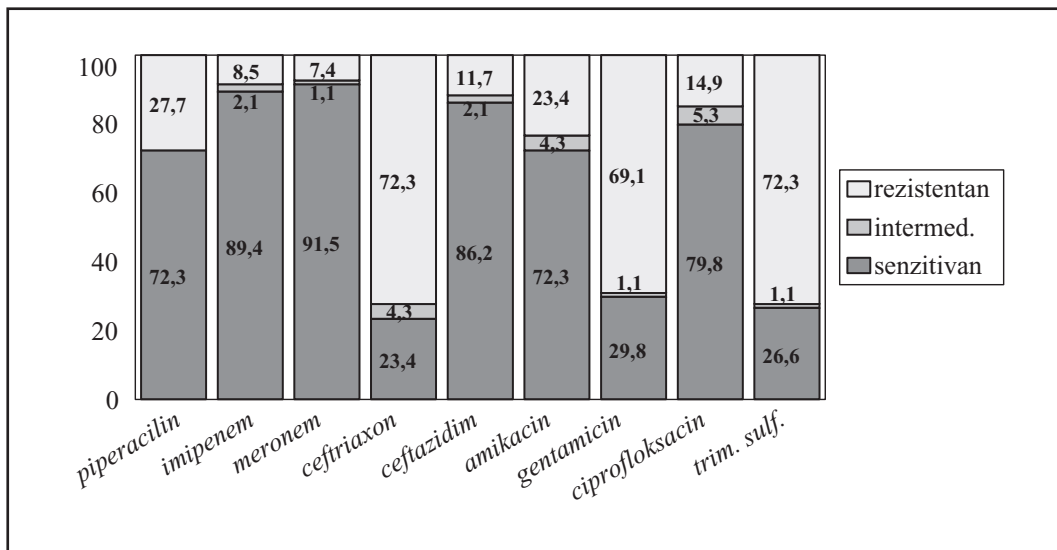
Grafikon 2. Osetljivost na antimikrobne lekove *Staphylococcus aureus*-a iz hemokultura u periodu jul 2001.- jun 2002. No 144

Na grafikonu 2. se uočava visok procenat meticilin rezistentnih sojeva, koji su istovremeno rezistentni i na eritromicin, klindamicin, ciprofloksacin i rifampicin. Svi izolovani sojevi osetljivi su na vankomicin.

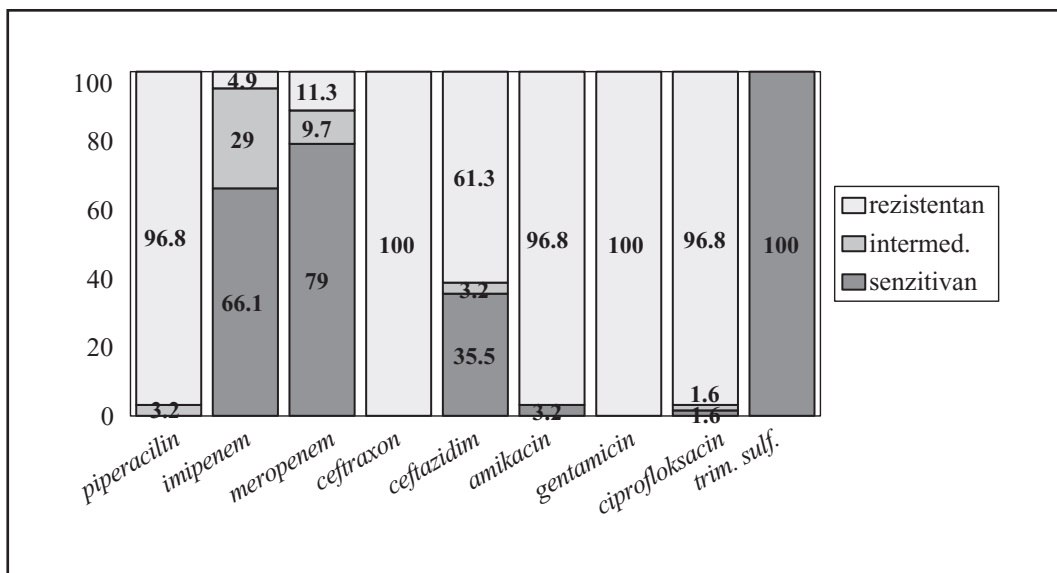
Kao što je prikazano na grafikonu 3, svi sojevi *Enterococcus* spp ispoljili su osetljivost na vankomicin, a 50% sojeva osetljivo je i na ampicilin.



Grafikon 3. Osetljivost na antimikrobne lekove *Enterococcus* spp iz hemokultura u periodu jul 2001.- jun 2002. No 60

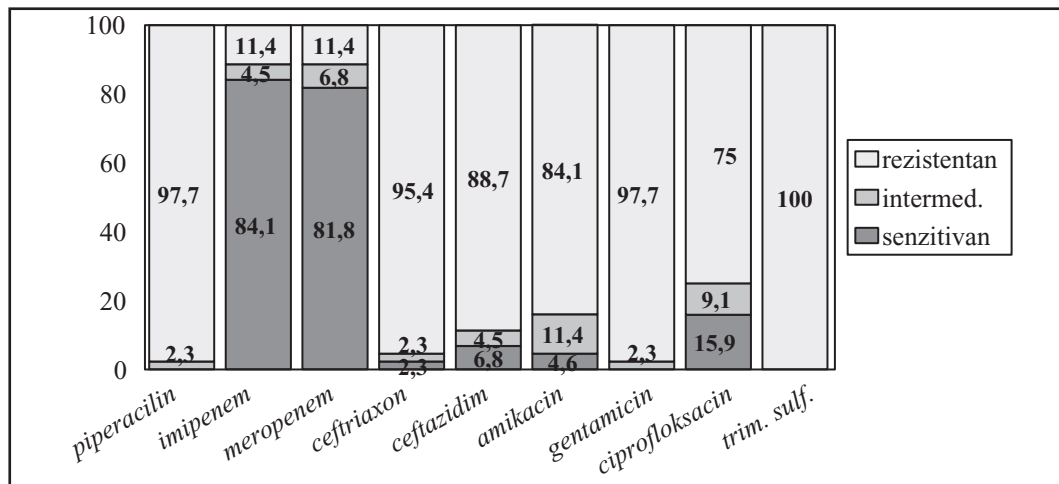


Grafikon 4. Osetljivost na antimikrobne lekove *Pseudomonas spp* iz hemokultura u periodu jul 2001.- jun 2002. No 94



Grafikon 5. Osetljivost na antimikrobne lekove *Xanthomonas spp* iz hemokultura u periodu jul 2001.- jun 2002. No 62

Na grafikonima 4-6 uočava se postojanje visokog stepena rezistencije na cefalosporine treće generacije, aminoglikozide i ciprofloksacin. Prema rezultatima našeg testiranja, imipenem i meropenem su najefikasniji.



Grafikon 6. Osetljivost na antimikrobne lekove *Acinetobacter spp* iz hemokultura u periodu jul 2001.- jun 2002. No 44

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

U periodu jul 2000. – jun 2002. pregledano je 4058 uzoraka hemokultura dobijenih od pacijenata sa različitih odeljenja Urgentnog centra, Instituta za digestivne bolesti i Instituta za urologiju i nefrologiju Kliničkog centra Srbije. Izolovani uzročnici predstavnici su različitih bakterijskih vrsta, kako patogenih, tako i uslovno patogenih.

Analizom obrađenih podataka mogu se uočiti značajni trendovi pojedinih bakterijskih grupa.

Najčešće izolovan uzročnik bio je koagulaza negativan stafilokok (KNS) (29.4% i 27.2%), što je u skladu sa podacima iz literature prema kojima se KNS izdvaja kao sve značajniji izazivač nozokomijalnih infekcija krvi (NIK) (6, 7). Zbog nedostatka API Staph testa, nismo bili u mogućnosti da diferenciramo izolate KNS do nivoa vrste, tako da nije određena, a samim tim ni prikazana, osetljivost KNS na antimikrobne lekove.

Po učestalosti izolacije na drugom mestu je *S. aureus*, što je takođe u skladu sa rezultatima brojnih istraživanja koji ukazuju na kontinuitet koji *S. aureus* održava kao značajan uzročnik NIK (6).

Posebno treba naglasiti problem rezistencije *S. aureus*a na meticilin. U poslednjih nekoliko decenija u SAD je rađen veći broj studija čiji rezultati ukazuju na povećanje učestalosti izolacije meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus*-a (MRSA). Do 1975. godine, manje od 5% izolata bilo je meticilin rezistentno. Do 1991. taj procenat se povećao na 15% (bolnice sa manje od 200 kreveta) do 38% (bolnice sa više od 500 kreveta) (8). Za duži vremenski period nemamo podatke o učestalosti izolacije MRSA kod nas, ali na postojanje ovog značajnog kliničkog i epidemiološkog problema ukazuje veoma visok procenat rezistencije na meticilin (86.8%) kod sojeva *S. aureus*-a izolovanih u periodu jul 2000. – jun 2002. iz hemokultura pacijenata pojedinih Instituta Kliničkog centra Srbije.

Prema podacima iz literature, nefermentativni gram negativni bacili (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Xanthomonas* spp i dr.) izdvajaju se kao značajni nozokomijalni patogeni (8). Ovi agensi su bili među čestim uzročnicima bakterijemije (20.5% i 25.5%) i u našem ispitivanju. *Pseudomonas* spp je najčešći uzročnik iz ove grupe (8.9% i 12.1%) i treći po učestalosti u odnosu na sve ostale uzročnike. Primarna *Pseudomonas* bakterijemija dovodi se u vezu sa upotrebom kontaminirane intravaskularne opreme i tečnosti za infuziju, a kao poseban problem izdvaja se i bakterijemija nastala kao posledica primene kontaminiranih endoskopa, naročito kod izvođenja retrogradne holangiopankreatografije (9).

Ispitivanje osetljivosti na antimikrobne lekove je pokazalo da su najzastupljeniji uzročnici ujedno i multirezistentni, što ukazuje na neracionalno korišćenje antibiotika i potrebu za njihovom kontrolisanom primenom.

Smatra se da su 1.5 do 4.5% nozokomijalnih infekcija krvi kontaminacije, a najčešći kontaminanti su bakterije koje se uobičajeno mogu naći na koži i u okolini bolesnika (9, 10). Iz tog razloga, u cilju dobijanja validnih rezultata potrebno je prilikom tumačenja nalaza mikrobiološke laboratorije uzeti u obzir i druge elemente, pre svega pravilno uzorkovanje krvi i kliničku sliku.

Iz svega navedenog može se zaključiti da su nozokomijalne bakterijemije kompleksan problem za čije rešavanje je neophodan multidisciplinarni pristup, u čemu posebnu ulogu ima dobro opremljena mikrobiološka laboratorija i klinički mikrobiolog.

LITERATURA:

1. Horn TC, Gaznes RP. Surveillance of nosocomial infections. U: Mayhall GC, ed. Hospital epidemiology and infection control, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 1021-33
2. Green NJ, Straton W Ch. Role of Microbiology Laboratory in Hospital Epidemiology and Infection Control. U: Mayhall GC, ed. Hospital epidemiology and infection control, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 1126-1145
3. Prica M, Varagić-Stojanović Z. Intrahospitalna epidemija u intenzivnoj nezi uzrokovana *Serratia* spp. Zbornik radova i sažetaka. Dani mikrobiologa Jugoslavije, Igalo 1998; 37-8
4. Džinić L. i sar. Intrahospitalne infekcije u hirurškoj intenzivnoj nezi. Zbornik radova XXVI Naučnog sastanka mikrobiologa, epidemiologa i infektologa Jugoslavije. Pula, 1984; 995-7
5. Murray AE et al. Infections in patient requiring ventilation in intensive care: application of a new classification. Clin Microbiol Infect, 1998; 4: 94-99
6. Pittet D, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infections. Arch Intern Med. 1995; 155: 1177-1184
7. Pittet D, Li N, Woolson R, Wenzel R. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population based model. Clin Infect Dis 1997; 24: 1068-78

8. Horn TC, Gaznes RP. Surveillance of nosocomial infections. U: Mayhall GC, ed. Hospital epidemiology and infection control, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 290-301
9. Horn TC, Gaznes RP. Surveillance of nosocomial infections. U: Mayhall GC, ed. Hospital epidemiology and infection control, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 366- 377
10. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital- acquired bacteraemia. J Hosp Inf 2000; 00: 1-7
11. Thylefors J, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteraemia due to coagulase negative staphylococci: fiction or reality? Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19: 581-89

POTENCIJALNI IZAZIVAČI INFEKCIJA DISAJNIH PUTEVA IZOLOVANI U JEDINICI INTENZIVNE NEGE URGENTNOG CENTRA

Nada Popović, Katarina Tulić, Miomir Gvozdenović, Nevena Milosavljević

Klinički centar Srbije, Urgentni Centar – odeljenje intenzivne nege

Pasterova br. 2, Beograd

POSSIBLE AGENTS OF INFECTIONS OF RESPIRATORY PASSAGES ISOLATED IN INTENSIVE CARE UNIT OF URGENT CENTRE

Nada Popović, Katarina Tulić, Miomir Gvozdenović, Nevena Milosavljević

Clinical centre of Serbia, Urgent Centre – Intensive care unit

N° 2, Pasterova str., Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Razvojem medicinskih nauka i tehnologije problem infekcije nije izgubio značaj ni danas kako u nerazvijenim, tako i u zemljama sa visokim standardom.

Ovom studijom obrađeni su bolesnici lečeni u jedinici intenzivne nege Urgentnog centra kao kritično oboleli.

Svi prikazani bolesnici su bili endotrahealno intubirani, mehanički ventilisani, a jednostrano ili obostrano su imali torakalnu drenažu. Obrađeno je 106 bolesnika lečenih tokom 2001. godine, od kojih je svakom više puta uzet bris tubusa i torakalnog drena.

Najčeće izolovani uzročnici bili su *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas* spp, kod kojih je utvrđena visoka učestalost rezistentnih sojeva na ispitivane antimikrobne lekove.

Ključne reči: dren, tubus, antibiogram

SUMMARY

The development of medical sciences and technologies has not diminished signification of the infections problem at the present time, as in less develop countries so good in countries with high standards.

The patients who were cured as critical ill hospitalized in ICU of Emergency center and they were observed for the purpose of this study. We would like to illustrate the microorganisms that are most often isolated and what kind of sensibility they show to different ant microbial drugs that are used.

106 patients were observed during 2001. and each of them had end tracheal tube and thorax drainage from where we took the materials.

Most often isolated cause in the both materials were *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas* spp. Very high frequency of resistant microbes is noted to different antimicrobial drugs.

Key words: drainage, tube, antibiogram

UVOD

Još u prvoj deceniji posle II Svetskog rata kliničari su uočili povećan broj infekcija prouzrokovanih rezistentnim sojevima stafilokok kod hospitalizovanih bolesnika. Formirani su brojni komiteti i udruženja za prevenciju, praćenje i kontrolu infekcije, kao i edu-

kaciju lekara. Jedan od prvih bio je APIC (Association for Practitioners in Infection Control), osnovan 1972. godine, zatim je u okviru NNIS (National

Nosocomial Infections Surveillance System) 1974. godine napravljen istraživački projekat nazvan SENIC (Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control). Bolnice koje su ušle u taj projekat u periodu od 1974 – 1983. godine smanjile su stopu infekcija za 32% (1), a one koje nisu bile u njemu imale su porast infekcija od 18% (2-5). JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) je 1990. godine predložio standarde za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija (6).

Razvojem medicinskih nauka i tehnologije problem infekcija nije izgubio značaj ni danas, kako u nerazvijenim, tako i u zemljama sa visokim standardom.

Bolničke infekcije su prouzrokovane mikroorganizmima dobijenim tokom hospitalizacije (7).

Izvor infekcije može biti endogen, flora bolesnika, i egzogen kada uzročnik potiče iz spoljne sredine. Oba izvora infekcije podjednako su značajna u našoj sredini, imajući u vidu specifičnost organizacije i patologije Urgentnog centra (UC) Kliničkog centra Srbije (KCS)

Politraumatizovani bolesnici, kao dominantna grupa naših ispitanika imaju različita multisistemska pridružena oboljenja kao mogući endogeni izvor infekcije. Sa druge strane njihova potreba za invazivnim monitoringom i invazivnom terapijskom potporom ostvaruju uslove za egzogeni nastanak infekcije. Prijem bolesnika iz drugih bolničkih ustanova dodatno povećava učestalost rezistentnih sojeva mikroorganizama.

CILJ RADA

Autori su ovim radom hteli da prikažu koji su uzročnici bili izolovani iz endotrahealnog tubusa i torakalnog drena i njihovu osetljivost na različite, u kliničkoj praksi najčešće primenjivane, antimikrobne lekove.

MATERIJAL I METODE

Retrogradnom studijom obrađeno je 106 bolesnika lečenih tokom 2001. godine. Svi obrađeni bolesnici lečeni su u jedinici intenzivne nege kao kritično oboleli. Primena invazivnog monitoringa i terapije podrazumevala je prisustvo venskih linija, perifernih i centralnih, arterijskih linija, urinarnih katetera, a kod nekih i dvolumenskih katetera za hemodijalizu. Bolesnici obuhvaćeni ovom studijom bili su endotrahealno intubirani, mehanički ventilisani sa jednostranom ili obostranom drenažom toraksa. Svakom bolesniku je uzet bris endotrahealnog tubusa i torakalnog drena više puta tokom lečenja

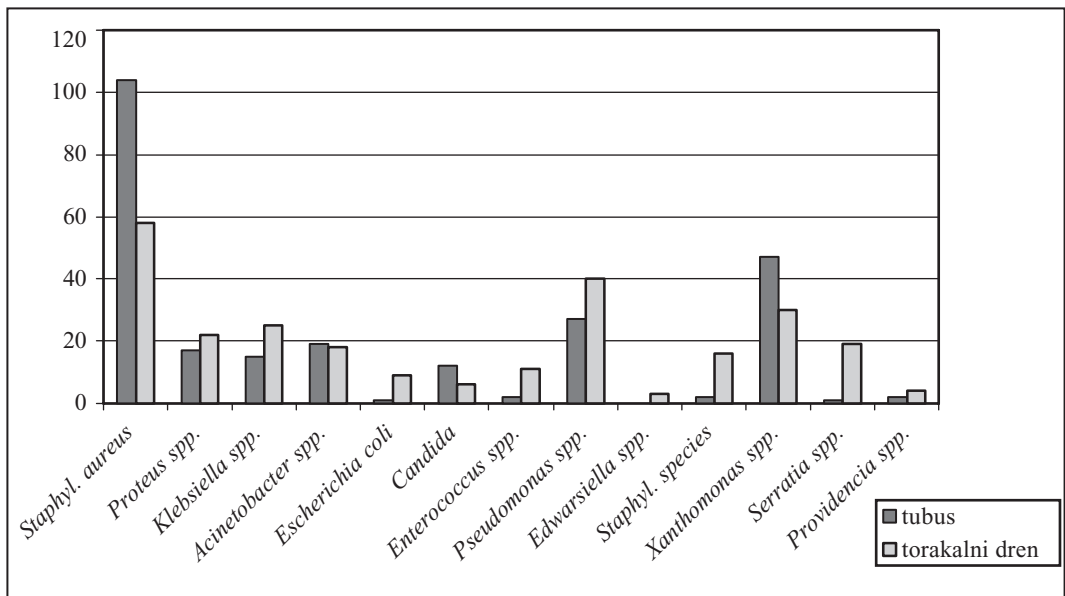
Kod mnogih bolesnika izolovan je veći broj bakterija, tako da je broj izolata veći od broja bolesnika i broja uzetih briseva. Materijal je obrađivan u mikrobiološkoj laboratoriji UC KCS.

REZULTATI

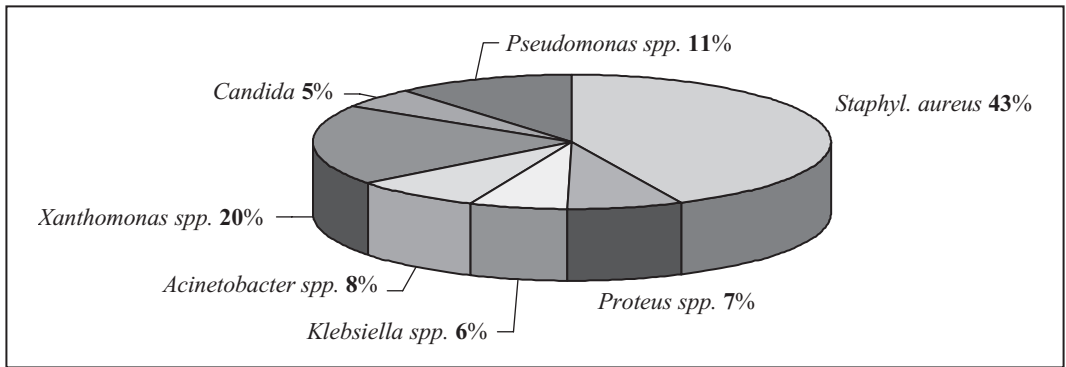
Tabela 1. Broj izolovanih uzročnika iz tubusa i torakalnog drena.

UZROČNIK	TUBUS	TORAKALNI DREN
<i>Staphylococcus aureus</i>	104	58
<i>Proteus spp.</i>	17	22
<i>Klebsiella spp.</i>	15	25
<i>Acinetobacter spp.</i>	19	18
<i>Escherichia coli</i>	1	9
<i>Candida</i>	12	6
<i>Enterococcus spp.</i>	2	11
<i>Pseudomonas spp.</i>	27	40
<i>Edwarsiella spp.</i>	0	3
<i>Staphylococcus species</i>	2	16
<i>Xanthomonas spp.</i>	47	30
<i>Serratia spp.</i>	1	19
<i>Providencia spp.</i>	2	4

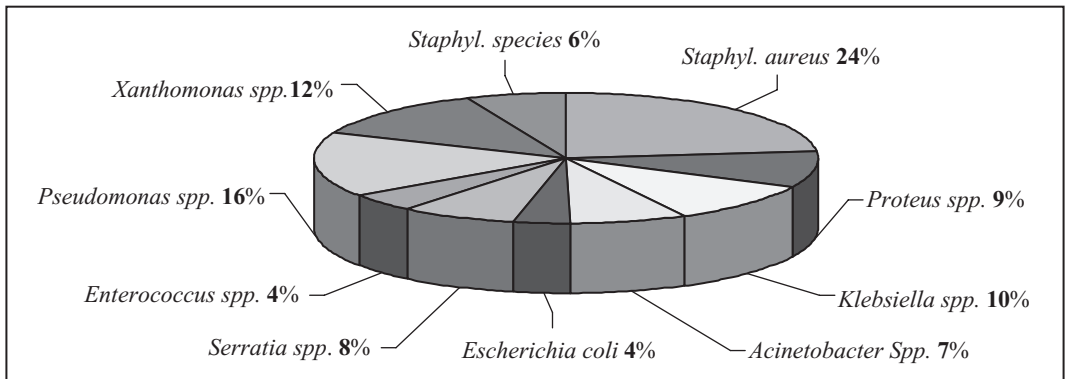
Na tabeli su prikazani izolovani mikroorganizmi iz brisa tubusa i torakalnog drena, kao i njihov broj. Uočljivo je da su *Staphylococcus aureus* i *Xanthomonas spp.* zastupljeni u najvećem broju.



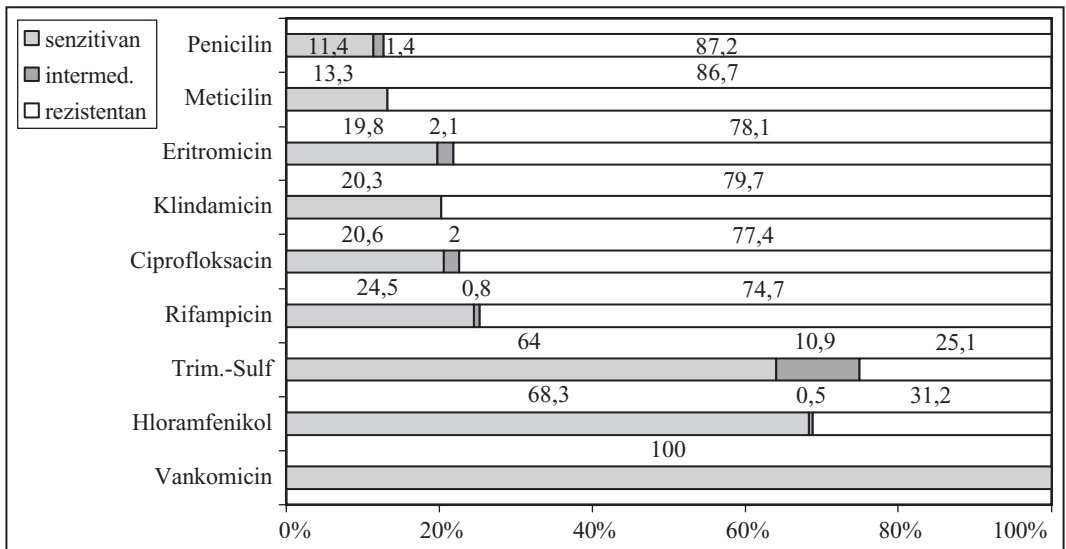
Grafikon 1. Grafički prikaz broja izolovanih uzročnika



Grafikon 2. Procenat zastupljenosti izolovanih mikroorganizama iz endotrahealnog tubusa



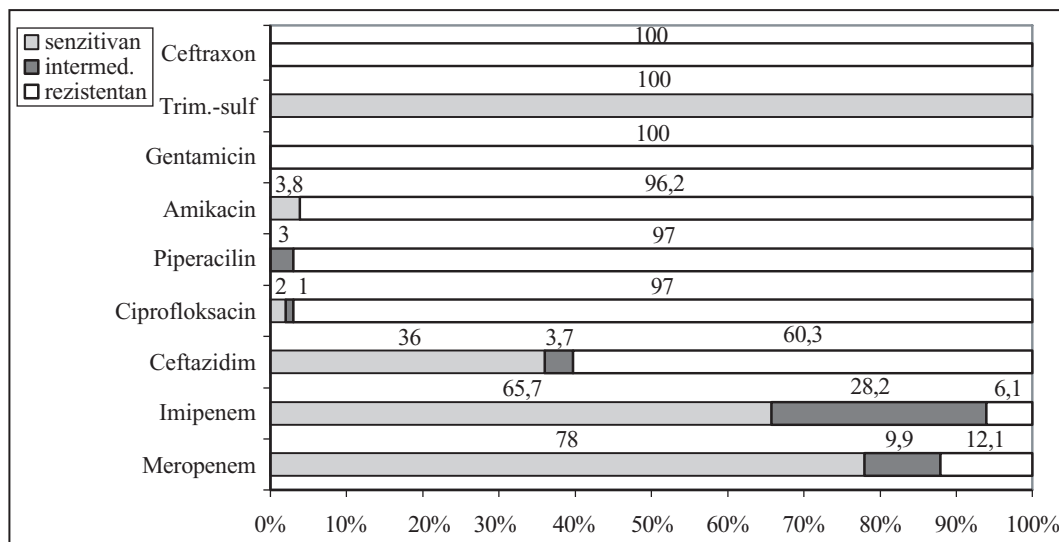
Grafikon 3. Procenat zastupljenosti izolovanih mikroorganizama iz torakalnog drena



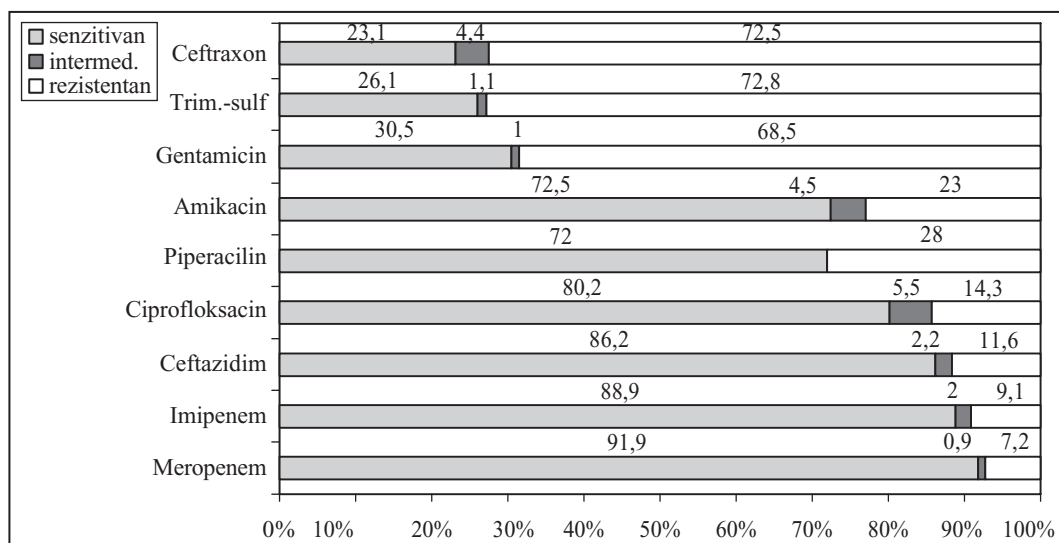
Grafikon 4. Osetljivost *Staphylococcus auerus-a* na antimikrobne lekove

Analiza zastupljenosti mikroorganizama iz endotrahalnog tubusa pokazuje da *Staphylococcus aureus* čini 43% od izolovanih potencijalnih izazivača (u nekih bolesnika izolovana dva i više mikroorganizama te broj izolovanih bakterija značajno prevazilazi broj bolesnika obuhvaćenih studijom)) što je i najviše, *Xanthomonas spp.* 20%, *Pseudomonas spp.* 11% i *Acinetobacter spp.* 8%. *Staphylococcus aureus* je takođe i najčešće izolovan iz torakalnog drena (24%) dok je ovde na drugom mestu *Pseudomonas spp.* sa 16%.

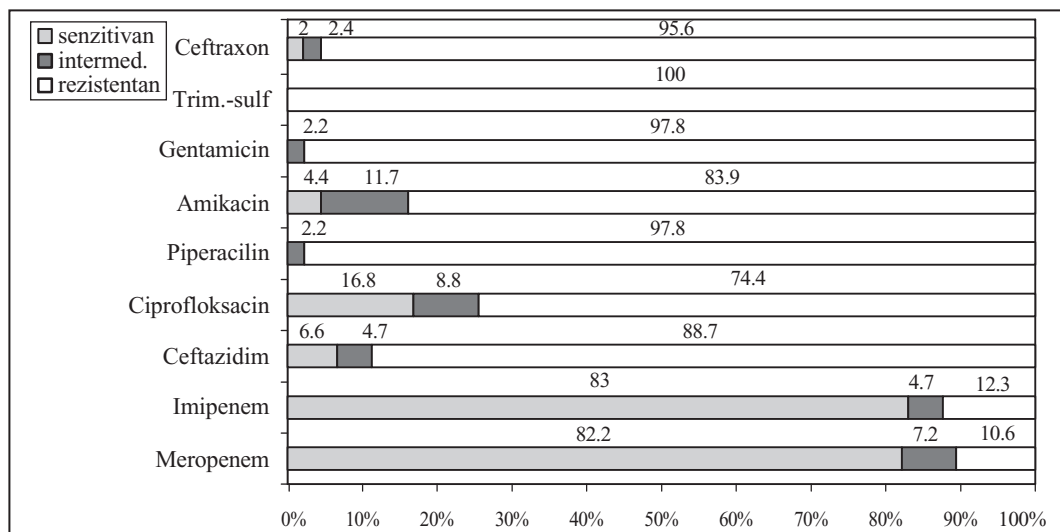
Na trećem mestu je *Xanthomonas spp.* sa 12%, a 10% pripada *Klebsiella spp.*



Grafikon 5. Osetljivost *Xanthomonas spp.*-a na antimikrobne lekove



Grafikon 6. Osetljivost *Pseudomonas spp.*-a na antimikrobne lekove



Grafikon 7. Osetljivost *Acinetobacter spp.*-a na antimikrobne lekove

DISKUSIJA

Više od pola bolničkih infekcija pripada bolesnicima lečenim u hirurškim jedinicama intenzivne nege (8). Ovakav rezultat je posledica toga što su gotovo svi bolesnici koji se leče u jedinicama intenzivne nege kritično oboleli. Oni zahtevaju invazivni monitoring, invazivnu terapijsku potporu, podvrgavaju se različitim hirurškim intervencijama i dijagnostičkim postupcima.

Za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija potrebno je napraviti program i objasniti njegov značaj medicinskom osoblju i bolesnicima, s obzirom da je podjednako važan za bolesnika i zdravstvenu ustanovu (9).

U našem istraživanju našli smo da je *Staphylococcus aureus* najčešće izolovana bakterija iz torakalnog drena i endotrahealnog tubusa. Postoji visok procenat rezistencije stafilokoka na mnoge antimikrobne lekove, ali je osetljivost na vankomicin 100%. Grafikon 5, 6 i 7 pokazuju da su *Pseudomonas*, *Xanthomonas* i *Acinetobacter* u visokom stepenu rezistentni na cefalosporine treće generacije (ceftriakson, cefotaksim), ciprofloksacin i aminoglikozidne antibiotike. Visok stepen osetljivosti ove tri vrste bakterija pokazuju prema imipenemu/ meropenemu.

Na kliničkim lekarima ostaje odluka da se na osnovu kliničkog toka bolesti i drugih dijagnostičkih pokazatelja (npr. krvna slika, laboratorijski znaci zapaljenja: CRP, fibrinogen, nivo prokalcitonina, izgled radiografske senke na plućima i drugo) razdvoji kolonizacija od stvarnog uzročnika infekcije. Ako to nije moguće učiniti u ranoj fazi oboljenja (a to se relativno često dešava kod kritično obolelih), terapiju treba usmeriti na najčešće izolovanim bakterijama. Poređenja navedenih nalaza iz naše studije sa rezultatima dobijenim hemokulturom, urinokulturom, brisom vrha centralnog venskog katetera i drugim bakteriološkim nalazima treba da olakšaju odluku o izboru najsvrsishodnije antimikrobne terapije.

Du Moulin i Hedley-White smatraju da treba u programu kontrole bolničkih infekcija krenuti od najjednostavnijih postulata i ići ka složenijim (10). Oni nalaze da se upravo ti najjednostavniji postulati često zanemare, kao nešto što se podrazumeva, pa se na njih ne obraća dovoljno pažnje. To je pre svega pranje i dezinfekcija ruku, jednokratna upotreba rukavica, pravilno čišćenje podova i zidova kao i drugih površina mehanički i sredstvima za dezinfekciju (11). Loša higijena aparata, pre svega za veštačku ventilaciju, u jedinici intenzivne nege je takođe od velikog značaja (12).

U našim intenzivnim negama problem je vezan pre svega za nedovoljan broj kadrova, njihovu nedovoljnu edukaciju, nepoštovanje osnovnih pravila asepse i antiseptike, zbog poslednjih godina često prisutnog nedostatka sredstava za dezinfekciju, nedostatka zaštitnih sredstava (kape, maske, kaljače, rukavice), nedostatka posteljine itd, ali i važnih sredstava za mikrobiološku dijagnostiku (podloge za hemokulturu i drugo).

Pošto se radi o kritično obolelim bolesnicima njihov boravak u jedinici intenzivne nege je produžen, pa je povećan rizik za dobijanje intrahospitalne infekcije (13) Empirijsko ordiniranje antibiotika širokog spektra dok se ne izoluje uzročnik i uradi antibiogram, takođe ima značaja za pojavu multirezistentnih sojeva mikroorganizama.

ZAKLJUČAK

Česta upotreba antibiotika širokog antimikrobnog spektra poslednjih generacija uslovljava je pojavu sve češće rezistencije mikroorganizama na ostale antibiotike. Zato je važno sprovesti lečenje kritično obolelih nakon sveobuhvatne mikrobiološke dijagnostike, antibiotikom što užeg ("ciljanog") antimikrobnog spektra na koji je uzročnik senzitivan. Terapiju antibiotikom širokog antimikrobnog spektra, koju je u najteže obolelih povremeno nemoguće izbeći na samom početku lečenja, treba što pre svesti u okvire "ciljane" terapije, s obzirom da pojava rezistentnih sojeva baktirija na antibiotike poslednjih generacija problem kontrole infekcije čini sve težim.

LITERATURA

1. Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infection in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121:182-205.
2. Williams WW. CDC guideline for the prevention and control of nosocomial infections: guideline for infection control hospital personnel. *Am J Infection Cont* 1984; 12:34-57.
3. Garner JS, Favero MS. CDC Guideline for the prevention and control of nosocomial infections: guideline for handwashing and hospital environmental control, 1985: supersedes guideline for hospital environmental control published in 1981. *Am J Infection Control* 1986; 14:110-126.
4. Simmons BP, Hooton TM, Wong ES, et al. Guideline for the prevention of intravascular infections. *Infect Control* 1981; 3:61-72.

5. Simmons BP, Wong ES. CDC guideline for the prevention and control of nosocomial infections: guideline for the prevention and control of nosocomial pneumonia. *Am J Infect Cont* 1983; 11:230-239.
6. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Standards: infection control. In: JCAHO, accreditation manual for hospitals. Chicago: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 1990.
7. Brachman PS. Epidemiology of nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. 3rd ed. Boston: Little, Brown, and Co., 1992; 3-20.
8. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infection critically ill patients. *JAMA* 1994; 271:1598-1601.
9. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Inf* 2000; 00:1-7.
10. Du Moulin GC, Hedley-White J. Bacterial interactions between anesthesiologists, their patients, and equipment. *Anesthesiology* 1982; 57:37-41.
11. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327: 88-93.
12. Rhame RS. The inanimate environment. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. 3rd ed. Boston: Little, Brown, and Co., 1992; 299-333.
13. Wong ES. Surgical site infections. U: Mayhall GC, ed. *Hospital epidemiology and infection control*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996; 154-175.
14. Eggimann P, Harbath S, Constantin M, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355: 1864-68.
15. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, et al. Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. *Am J Med* 1988; 85:624-631.
16. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, et al. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992;18:20-25.0
17. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, et al. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986; 14:265-270.
18. Centers for Disease Control and Prevention. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Part II. Recommendations for prevention of nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control* 1994;22:267-292.

KASNA NEONATALNA SEPSA U NEONATALNOJ JEDINICI INTEZIVNE NEGE

Antonović O., Vasiljević B.

Neonatološko odeljenje, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

LATE NEONATAL SEPSA IN NEONATAL UNIT OF INTENSIVE CARE DEPARTMENT

Antonović O., Vasiljević B.

Neonatal department, Institute of gynecology and obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Cilj: ove reospektrivne studije je utvrđivanje incidence kasne neonatalne sepse (LOS) u Neonatalnoj jedinici intenzivne nege (NICU), određivanje faktora rizika, uzročnika kao i procena dijagnostičkih metoda i terapije kasne neonatalne sepse. Neonatalna sepsa predstavlja najčešći uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. LOS se javlja 72 h posle rođenja.

Metodi: U NICU našeg Instituta lečeno je 529 novorođenčadi, u periodu od 1.01. do 31.12.2001.god. Procenjivani su neonatlni i faktore rizika sredine. Neonatalni faktori rizika su: pol, gestacijska zrelost (GN), telesna masa na rođenju i Apgar scor (AS). Faktori sredine su: prisustvo umbilikalnog venskog katera, endotrahealna intubacija i asistirana ventilacija, prethodna primena antibiotika i dužina hospitalizacije. Dijagnoza kasne neonatalne sepse je postavljena prisustvom kliničkih znakova i simptoma sepse (hipo/hipertermija, tahikardija, tahipneja, apneja, bradikardija, gastrointestinalne manifestacije, metabolička acidoza itd), izolacijom uzročnika u telesnim tečnostima koje su normlano sterilne (krv, likvor, urin itd), pozitivnim hematoloških skorom (leucitoza, leuokopenija, trombocitopenija) i povišenim nivoom CRP-a u krvi, RTG-om pluća, nativnim snimkom abdomena i drugim dijagnostičkim metodama. Iz sudije su isključena deca sa kongenitalnim anomalijama.

Rezultati: Incidencna neonatalne sepse u NICU našeg Instituta je bila 7,6%, a u dece veoma male telesne mase 20%. Kasna neonatalna sepsa se češće javlja u dece muškog pola, dece veoma male telesne mase (20%), pre termina rođene dece, naročito ispod 32 GN (18%), koja su na asistiranju ventilaciji i imaju plasiran umbilikalni venski kateter. Najznačajni klinički simptomi i znaci neonatalne sepse su: temperaturna nestabilnost ($p<0,01$), tahipneja/apneja ($p<0,02$) i tahikardija/bradikardija ($p<0,04$). U našoj studiji hemokultura je pozitivna bila u 47,5% novorođenčadi sa prisutnom klinički m znacima i simptomima sepse, povišenim vrednostima CRP-a i 7ili pozitivnim hematološkim skorom. Senzitivnost CRP-a se povećava ukoliko je CRP uzet 12h posle prvih simptoma sepse (85% vs 98%). Najčešći uzročnici kasne neonatne sepse u NICU našeg Instituta su Gram-negativne bakterije (52,64%), a pojedinačno: *Klebsiella* (31,58%) i koagulasa-negativan *Staphylococcus* (CoNS) 26,38%. Rezistencija Gram-negativnih bakterija je bila najveća na gentamycin (65%), a Gram-pozitivnih bakterija na ampicillin.

Zaključak: Incidencna kasne neonatalne sepse u NICU je veća u muškog pola, dece veoma male telesne mase na rođenju, pre termina rođene dece (naročito ispod 32GN). Najčešći uzročnici kasne neonatalne sepse su *Klebsiella* i CoNS. Zbog rezistencije bakterija na antibiotike u našim uslovima empirijska antibiotiska terapija kasne neonatalne sese je kombinacija cefalosporina treće generacije i amikacina, a u slučaju deteta VLBW sa umbilikalnim katetorm vancomycin u kombinaciji sa cefalosporinom treće generacije.

Ključne reči: sepsa, neonatalna jedinica intezivne nege, novorođenče, antibiotici, rezistencija na lekove

ABSTRACT

Objective: To estimate incidence of the late-onset sepsis (LOS) in neonatal intensive care units (NICU), determine most accurate predictors of LOS and to ascertain current diagnostic and treatment practices for suspected LOS. Neonatal sepsis is an important cause neonatal morbidity and mortality. LOS occurring after 72 hours of age.

Methods: In NICU Our Institute admitted 529 neonates in period 1st January to 31st December 2001. Estimated neonatal risk factor and environmental condition in NICU. Neonatal risk factors include gender, gestation age, birthweight, Apgar scores (AS). Environmental conditions are assisted ventilation with endotracheal intubation, vascular catheter, prolonged hospitalisation and prior antibiotic treatment. Signs and symptoms suggestive of clinical sepsis were: unstable temperature (fever/hypothermia), tachypnoea/apnea, tachycardia/bradycardia. Diagnosis of LOS performed isolation of organisms causing sepsis, elevated serum CRP, abnormal hematological parameters (leucocytosis, leucopenia, thrombocytopenia). Chest and abdominal radiographs were routinely performed. In our study we excluded neonates with major congenital malformation.

Results: The incidence of LOS was 7.6% of all neonates, and in 20% of VLBW neonates who were hospitalized in NICU at our Institute. LOS increased significantly with low birthweight and gestation age, low AS, male sex, assisted ventilation and umbilical vascular catheter. Cultures were positive in 47.5% of all neonates with positive clinical symptoms. The most significant symptoms and signs of LOS were: unstable temperature ($p < 0.01$), tachypnoea/apnea ($p < 0.02$) and tachycardia/bradycardia ($p < 0.04$). Gram-negative organisms (52.64%) were the major cause of LOS in our NICU. *Klebsiella* (31.58%) was the most common organism found (36.6%) followed by CoNS (26.38%). Gentamicin resistance (65%) was the highest in Gram-negative LOS, and ampicillin resistance in Gram-positive LOS.

Conclusion: The incidence of LOS increased with male sex, low birthweight and gestation age. *Klebsiella* and CoNS were the major causes of LOS. The presence of antibiotic resistance in LOS suggests different initial empiric treatment with third-generation cephalosporins and amikacin. In VLBW neonates with umbilical vascular catheter antibiotic treatment started with vancomycin.

Key Words: sepsis, neonatal intensive care unit, neonates, antibiotics, multidrug resistance

UVOD

Sepsa predstavlja sistemski infektivni odgovor na infekciju (1, 2, 3, 4, 5, 6). Neonatalna sepsa predstavlja jedan od najčešćih uzroka neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, a naročito u dece rođene pre termina veoma male telesne mase (TM < 1500g) (7, 8, 9, 10, 11). Kasna neonatalna sepsa u Neonatalnoj jedinici intenzivne nege (NICU) predstavlja intrahospitalnu ili nozokomijalnu infekciju. Kasna neonatalna sepsa (LOS) se javlja 72 h posle rođenja, u čijoj patogenezi veliki značaj imaju faktori sredine. Oko 10% svih novorođenčadi primljenih u Neonatalnoj jedinici intenzivne nege razvija kasnu neonatalnu sepsu, dok je taj procenat u dece rađene pre termina veoma male telesne mase (TM < 1500 g) i preko 25% (12). Faktori rizika za LOS su neonatalni i faktori rizika sredine. Neonatalni faktori rizika su: muški pol, prematuritet, Apgar skor < 7, oštećenje mukokožnih barijera usled kongenitalnih anomalija, traume i instrumentalnih procedura, imunološka nezrelost i kongenitalne imunodeficijencije, itd. Faktori sredine predstavljaju: personal i oprema (respiratori, endotrahealni tubusi, intravaskularni kateteri, itd) u intenzivnoj nezi koji su u kontaktu sa novorođenčetom, prethodna primena antibiotika i dužina hospitalizacije. Rana dijagnoza LOS je veoma teška zato što su prvi klinički znaci bolesti nespecifični, minimalni i često vrlo slični drugim neinfektivnim stanjima i mogu se pogrešno protumačiti nastavkom prethodnog respiratornog distresa, hipoksično-ishemičke encefalopatije, IVH

itd. Može biti prisutan samo podatak da novorođenče “ne izgleda dobro”. Prisutna je temperturna nestabilnost (hipo/hipertermija). Respiratorni distres (RD) je prisutan u oko 90% novorođenčadi sa sepsom. Klinička varijacija RD može da varira od blage tahipneje do teškog RDS-a koji zahteva asistiranu ventilaciju. Kardiovaskularni simptomi su česti: tahibradikardija, Hipotenzija, srčana insuficijencija itd. Takođe često su prisutni gastrointestinalni simptomi: slabije uzimanje obroka, povraćanje, dijareja, abdominalna distenzija, melena, itd. Drugi mogući klinički znaci prisutni u sepsi su: metabolička acidoza, hiperlikemija, poremećaj svesti, konvulzije, petehije, purpura, pustule itd. Najčešći uzročnici kasne neonatalne sepse su: *Staphylococcus* koagulaya-negativan (CoNS), a naročito u novorođenčadi VLBW (50%). Još uvek ne postoji konsenzus za empirijsku terapiju LOS. Empirijska terapija LOS često uključuje vancomycin. Međutim mnoge studije ukazuju na češću pojavu vancomycin-rezistentnog *Enterococcus a* i intermedia-rezistentnog *Staphylococcus aureus* u pacijenata sa empirijskom terapijom vancomycin-om.

METODI

U periodu od 1.01. do 31.12.2002.god u NICU Instituta za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije lečeno je 529 novorođenčadi. Dijagnoza LOS je postavljena na osnovu prisutnih kliničkih znakova i simptoma sepse (hipo/hipertermija, bradikardija/tahikardija, apneja, RDS, gastrointestinalne manifestacije, metabolička acidoza, hiperlikemija, itd), pozitivnom hemokulturom, povišenim vrednostima CRP-a (CRP>10mg/l) i pozitivnim hematološkim skorom ($5\ 000 \leq WBC \leq 30\ 000$, odnos mladih formi i neutrofila > 0,2). Krv za hemokulturu je uzimana standardnim metodama i kultivisna je u mikrobiološkoj laboratoriji našeg Instituta. Senzitivnosot antibiotika je testirana standardnom disk difuzionom tehnikom. Pneumonija je dijagnostikovana auskultacijom pluća (kasni inspirijumski pukoti), i RTG pluća i izolacijom patogenog agensa u bronhijalnom aspiratu. Meningitis je dijagnostikovano izolacijom patogenog agensa u likvoru.

Svoj deci određivani su osnovni antropometrijski parametri (TM i TD), pol, getaciona zrelost (GN) i Apgar score (AS) na rođenju. U studiji su korišćene standardne statističke metode (\bar{X} , SD, χ^2 test, Fisherov F test).

REZULTATI

U periodu od 1.01. do 31.12.2002.god u NICU Instituta za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije je lečeno 526 novorođenčadi, \bar{x} TM je bila 1350g i \bar{x} GN je bila 31 GN i \bar{x} Apgar score je bio 4. (Tabela 1, 2 i 3)

TM	g
\bar{X}	1350
MIN	650
MAX	3850
SD	843

Tabela 1.

GN	
\bar{X}	31
MIN	24
MAX	41
SD	5,6

Tabela 2.

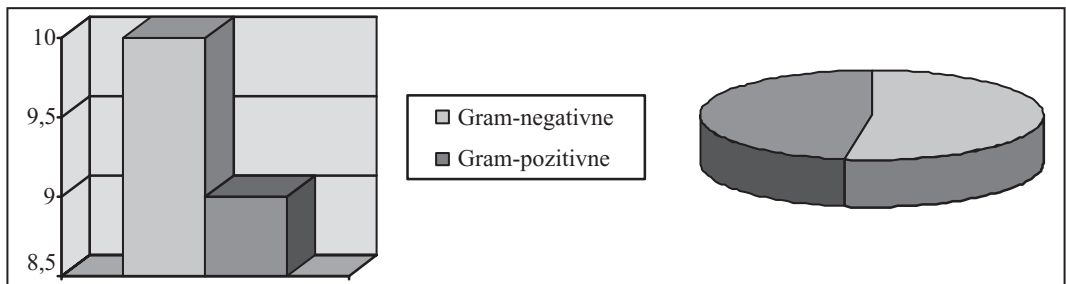
AS	
\bar{X}	4
MIN	2
MAX	9
SD	2,5

Tabela 3

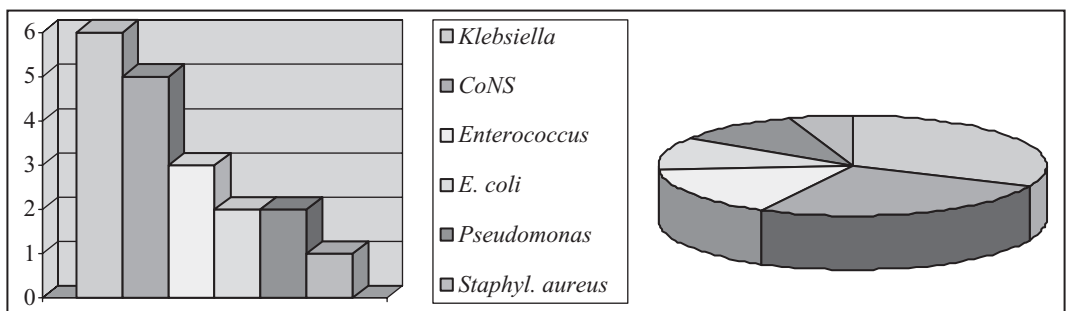
LOS je bila dijagnostikovana u 40 (7,6%) novorođenčadi lečenih u NICU našeg Instituta. 28 je bilo VLBW novorođenčadi i 25 novorođenčadi ispod 32 GN. Muškog pola je bilo 32 (60%), a 16 (40%) ženskog pola novorođenčadi. AS manji od 7 je imalo 30 (75%) novorođenčadi.

U svih 40 novorođenčadi je bila prisutna temperaturna nestabilnost, znaci RDS-a u 36 (90%) novorođenčadi, tahikardija/bradikardija u 34 (86%) novorođenčadi, abdominalne manifestacije u 28 (70%) novorođenčadi, hiperglikemija u 20 (50%) novorođenčadi, metabolička acidoza u 10 (25%) novorođenčadi i konvulzije u 1(2,5%) novorođenčeta.

Hemokultura je bila pozitivna u 19 (47,5%) novorođenčadi. Gram-negativne bakterije su izolovane u 10 (52,64%), a Gram-pozitivne bakterije u 9 (47,36%) novorođenčadi sa pozitivnom kliničkom slikom i CRP-om i/ili pozitivnim hematološkim skorom (Grafikon 1.). Uzročnici LOS su bili: Klebsiella u 6 (31,58%), CoNS u 5 (26,38%), Enterococcus u 3 (15,79%), E. coli u 2 (10,53%), Pseudomonas u 2 (10,53%) i Staphylococcus aureus u 1 (5,26%) novorođenčeta sa pozitivnom hemokulturom (Grafikon 2.). Pored toga prisutan je bio sezonski karakter etiološkog uzročnika LOS: u zimskim mesecima češći uzročnik su Gram negativne bakterije (pre svega Klebsiella) 90%, a u letnjim Gram-pozitivne bakterije (pre svega CoNS) 50%. CoNS je izolovan u 3 novorođenčadi VLBW sa prisutnim umbilikalnim venskim kateterom. Pseudomonas je bio izolovan u 1 novorođenčeta VLBW na asistiranoj ventilaciji. Enterococcus je izolovan u koegzistenciji sa drugim uzročnicima, a posle empirijske terapije u 3 novorođenčadi. Candida nije bila izolovana u hemokulturi, ali je bila prisutna kolonizacija kože i sluzokože nazofarinksa u 55% (15) novorođenčadi VLBW.



Grafikon 1.



Grafikon 2.

Pneumoja je dijagnostikovana u 24 (60%) novorođenčadi. Gram-negativne bakterije (80%) su bile najčeći uzročnik pneumoje. *Pseudomonas* je izolovan u 2 novorođenčadi sa pneumonijom, a 1 (50%) novorođenče VLBW je bilo na asistiranoj ventilaciji. Meningitis je dijagnostikovana u 1 (0,025%) pre termina rođenog novorođenčeta (32 GN) kod koga je u hemokulturi i u likvoru izolovana multirezistentna *Klebsiella*.

Nivo CRP-a u serumu je bio viši kada je uzet 12 h posle pojave prvih simptoma LOS (senzitivnost 85% vs 98%).

DISKUSIJA

Incidenca kasne neonatalne sepse u NICU našeg Instituta je bila 7,6%, u novorođenčadi ispod 32 GN 18%, a novorođenčadi VLBW 20%, a što se slaže sa rezultatima u literaturi (7, 8, 9, 10, 11). LOS se češće javljala u novorođenčadi muškog pol (60% vs 40%). U svih 40 novorođenčadi sa LOS je bila prisutna temperaturna nestabilnost ($p < 0,01$), znaci RDS-a u 90% ($p < 0,02$), tahikardija/bradikardija u 86% ($p < 0,04$), abdominalne manifestacije u 70%, hiperglikemija u 50%, metabolička acidoza u 25% i konvulzije u 2,5% novorođenčeta sa LOS.

Hemokultura je bila pozitivna u 47,5% novorođenčadi sa LOS (postavljena na osnovu prisutnih znakova i simptoma sepse, pozitivnog CRP-a i pozitivnog hematološkog skora). Procenat pozitivne hemokulture je nešto niži od onih koji se navode u literaturi a može se delimično opravdati lošijim tehničkim uslovima naše mikrobiološke laboratorije (10, 13, 14, 15). Gram-negativne bakterije (52,64%) su češći etiološki faktor LOS. Ovi rezultati se slažu sa navodima u literaturi o uzročniku LOS u zemljama u razvoju (6, 16). Najčešći uzročnik LOS je bila *Klebsiella* (31,58%), a zatim CoNS (26,38%), *Enterococcus* (15,79%), *E. coli* (10,53%), *Pseudomonas spp* (10,53%) i *Staphylococcus aureus* (5,26%). Pored toga je bio prisutan sezonski karakter uzročnika LOS: u zimskim mesecima češći uzročnik su Gram negativne bakterije (pre svega *Klebsiella*), a u letnjim Gram-pozitivne bakterije (pre svega CoNS). CoNS je izolovan u 3 novorođenčadi VLBW sa prisutnim umbilikalnim venskim kateterom. *Pseudomonas* je bio izolovan u novorođenčeta VLBW na asistiranoj ventilaciji. *Enterococcus* je izolovan u koegzistenciji sa drugim uzročnicima, a posle empirijske terapije u 3 novorođenčadi (2 novorođenčadi posle terapije imipenem-om, a posle izolovane *Klebsiella* u hemokulturi i u 1 novorođenčeta posle terapije vancomycin-om, a posle izolovanog CoNS u hemokulturi). Kandida nije bila izolovana u hemokulturi, ali je bila prisutna kolonizacija kože i sluzokože nazofarinksa u 55% novorođenčadi VLBW. Svoj novorođenčadi sa LOS je pored empirijske antibiotske terapije per os bio uključen nystatin, a onoj na asistiranoj ventilaciji fluconazol je uključen profilaktički, čime se može objasniti osustvo sistemske kandidijaze.

Empirijska terapija je bila: ampicilin+aminoglikozidi (25%), cefalosporini treće generacije+aminoglikozidi (70%) i vancomycin+amikacin (5%) u VLBW novorođenčeta sa umbilikalnim kateterom. Bakterije izolovane u hemokulturi su pokazale u 65 % rezistenciju na gentamicin, 48 % na amikacin i 40 % na cefalosporine treće generacije. Senzitivnost

Gram-negativnih bakterija na imipenem je bila 100%. *S. aureus* je pokazao rezistenciju na ampicilin. Senzitivnost vancomycin-a na CoNs je bila 100 %. *Enterococcus* a je izolovan u 16,79% novorođenčadi sa pozitivnom hemokulturom.

Nivo CRP-a u serumu je bio viši kada je uzet posle 12 h od prvih simptoma LOS (senzitivnost 85% vs 98%).

ZAKLJUČCI

- Neonatalni faktori rizika LOS su: muški pol, prematuritet (<32 GN), veoma mala telesna masa na rođenju (TM<1500 g) i Apgar scor <7.
- Faktori sredine LOS su: prisustvo intravaskularnog katetera, asistirana ventilacija i prethodna primena antibiotika.
- Najčešći uzročnici LOS su bile Gram-negativne bakterije (52,64%)
- Pojedinačno najčešći uzročnici LOS su: *Klebsiella* (31,58%) i CoNS (26,38%).
- Empirijska terapija LOS na osnovu naših rezultata su: cefalosporini treće generacije u kombinaciji sa amikacin-om; u dece VLBW sa prisutnim umbilikalnim kateterom i prethodnom antibioskom terapijom opravdano je započeti empirijsku terapiju sa vancomycin-om.
- Terapija LOS je 10 do 14 dana ili najmanje 5 do 7 dana (negativan CRP i hemokultura)
- Terapija meningitisa je 14 do 21 dana, a meningitisa uzrokovanog Gram-negativnim bakterijama (posebno u slučaju multirezistentne *Klebsielle*) najmanje 14 dana posle sterilizacije likvora.
- Terapija lokalne mukokutane kandidijaze je lokalna primena nistatina i gentian violeta.
- Fluconazol je efikasan u profilasi sistemske kandidijaze u dece na asistiranoj ventilaciji.
- Prevencija nozokomijalne infekcije je pre svega adekvatna nega pupčanika i kože novorođenčeta, dezinfekcija mesta implantiranja centralnog venskog katetera (2% chlorhexidine je efikasniji u odnosu na 10% povidone-iodine ili 70% alkohol, netoksičan je i apsorpcija preko kože je minimalna), sterilizacija opreme i adekvatno pranje ruku osoblja.

LITERATURA

1. Pseudomonas aeruginosa pneumonia. J Clin Invest 1999;104:743-750.
2. Matot I, Sprung C. Definition sepsis. Intensive Care Med 2001; 27:S3-S9
3. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1998;112: 235-243
4. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RS. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. JAMA 1995;273:117-123

5. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123:497-508
6. Lorry G. R, Pablo J. S, Jane S et al. Evaluation and Treatment of Neonates With Suspected Late-Onset Sepsis: A Survey of Neonatologists' Practices . *Pediatrics* 2002; 111: E 42
7. Freij JB, McCracken HG. Acute infections. In *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Ed. 1189-1231. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia,1999.
8. Guerina N.G, Burchet S.K. et al. Infections. In *Manual of Neonatal Care: Joint program in Neonatology Harvard Medical School et al. Cloherty J.P et Stark A.R.-4th Ed.* 239-329. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, 1997.
9. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson L-O The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr* 2000; 89:1082-1086
10. Angus DC, Linde-Zwirbe WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10
11. Nelson WE, Behrman RE, Kigeman RM. *Textbook of pediatrics*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000
12. Oberhoffer M, RubshbwurmS et al. Discriminative power of inflammatory markers for predicting of tumor necrosis factor- α and interleucine-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time point. *Intensive care Med* 2000; 26:S170-S176
13. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-671
14. Harris MC, Costarino AT Jr, Sullivan JS, Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124:105-111
15. Karlowicz M.G, Buescher E.S, and Surka E.A. Fulminant Late-Onset Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit, 1988-1997, and the Impact of Avoiding Empiric Vancomycin Therapy. *Pediatrics* 2000; 106: 1387-1394
16. S Rahman, A Hameed, M T Roghani and Z Ullah. Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar, Pakistan . *Arch Dis Child* 2002;87:F52-F54

INTRAHOSPITALNE INFEKCIJE VIRUSIMA KOJI SE PRENOSE PUTEM KRVI

Jovan Ranin, Sonja Žerjav, Dubravka Salemović, Đorđe Jevtović
Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

NOSOCOMIAL TRANSMISSION OF BLOODBORNE VIRAL INFECTIONS

Jovan Ranin, Sonja Žerjav, Dubravka Salemović, Đorđe Jevtović
Institute of Infectious and Tropical Diseases, Clinical centre of Serbia, Belgrade

SAŽETAK

Nozokomijalna transmisija krvno prenosivih infekcija predstavlja veliki zdravstveni problem, posebno u nerazvijenim zemljama. Najznačajniji uzročnici iz ove grupe infekcija su: hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) i virus humane imunodeficijencije (HIV). Transmisija ovih infekcija u bolničkim uslovima može biti: a) jatrogena; b) sa pacijenta na pacijenta; c) sa pacijenta na zdravstvene radnike i d) sa zdravstvene radnike na pacijente. Jatrogeni način, odnosno prenošenje krvno prenosivih infekcija preparatima datim u terapijske svrhe (transfuzija krvi i krvnih derivata i transplantacija organa) je u prošlosti bio najčešći oblik nozokomijalne transmisije ovih uzročnika. Međutim, uvođenjem obaveznog testiranja dobrovoljnih davaoca rizik za transmisiju je značajno smanjen i češći je u zemljama u razvoju, gde ova strategija nije uvek dostupna. Takođe, transmisija HBV, HCV i HIV infekcija sa pacijenta na pacijenta, nesterilnim priborom za parenteralno lečenje i invazivne dijagnostičke procedure u sadašnje vreme ograničena je, uglavnom, samo na zemlje sa lošim socijalno ekonomskim prilikama. Poseban oblik nozokomijalne transmisije krvno prenosivih infekcija predstavlja profesionalno sticanje ovih infekcija. Međutim, pravilnom primenom mera zaštite, vakcinacijom i hemoprofilaksom značajno je smanjena učestalost transmisije ovih infekcija sa pacijente na zdravstvene radnike. Nozokomijalna transmisija HBV, HCV i HIV infekcija sa zdravstvenih radnika na pacijente je sasvim retko i opisano je samo mali broj sporadičnih slučajeva. Primenom propisanih mera zaštite i izborom operativnih i dijagnostičkih tehnika koji smanjuju rizik od povređivanja, zdravstveni radnici sa nekom od krvno prenosivih infekcija mogu nastaviti da obavljaju svoj posao lečenja pacijenata.

Cljučne reči: HBV, HCV, HIV, nozokomijalna transmisija

SUMMARY

Nosocomial transmission of bloodborne pathogens is a major public health concern, particularly in resource-limited countries. Most commonly bloodborne viruses involved in nosocomial transmission are: hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and human immunodeficiency virus (HIV). The modes of transmission of these infections in the health care setting are: a) iatrogenic, b) from patients to patients, c) from patients to health care workers, and d) from health care workers to patients. Iatrogenic mode (through blood transfusion and organ transplantation) was the most common mode of nosocomial transmission in the past. Screening of donors for hepatitis B surface antigen and antibodies to HIV-1 and HIV-2, and HCV markedly decreased incidence of transmission through this mode. Moreover, transmission of HBV, HCV and HIV from patient to patient by using syringes, needles and other sharp instruments contaminated by HIV-infected blood is quite limited, and occurs mostly in developing countries. Exposure to bloodborne pathogens poses a serious risk to health care workers. However, standard precautions, changing surgical techniques, use of safety devices, vaccination and postexposure prophylaxis significantly reduce occupational risk for these infections. The rate of nosocomial transmission of HBV, HCV and HIV from health care workers to patient is very low. Infected health care workers should adhere to standard precautions, and there is no reason for their excluding from any aspect of patient care.

Key words: HBV, HCV, HIV, nosocomial transmission

UVOD

Virusi prenosivi putem krvi važni su uzročnici intrahospitalnih infekcija, te predstavljaju značajan zdravstveni problem, posebno u zemljama u razvoju. Pojedini autori smatraju da sprovođenje različitih vidova parenteralnog lečenja u ovim zemljama često predstavlja rizik za prenošenje virusa prenosivih krvlju, obzirom na neadekvatnu primenu mera zaštite (1). Opisani su slučajevi intrahospitalne epidemije mnogih virusa koji se prenose putem krvi. Imajući u vidu ozbiljnost bolesti koju izazivaju, kao i učestalost prenosivosti u bolničkim uslovima, najznačajnije intrahospitalne infekcije izazvane virusima prenosivim krvlju su infekcije hepatitis B virusom (HBV), hepatitis C virusom (HCV) i virusom humane imunodeficijencije (»human immunodeficiency virus«, HIV).

Pomenute virusne infekcije se u bolničkim uslovima mogu preneti: a) infektivnim preparatima datim u terapijske svrhe, b) sa pacijenta na pacijenta, c) sa pacijenta na zdravstvene radnike i d) sa zdravstvene radnike na pacijente (2). Najčešći način prenošenja HBV, HCV i HIV infekcije u bolničkim uslovima u prošlosti bio je jatrogeni način, odnosno primenom krvi i krvnih derivata zaraženih ovim virusima ili transplantacijom organa. Ove infekcije se mogu u bolničkim uslovima, sa pacijenta na pacijenta, preneti upotrebom nesterilnog pribora za parenteralnu terapiju ili za određene dijagnostičke procedure, kontaminiranog pomenutim virusima. Takođe, objavljene su studije koje su dokumentovano pokazale intrahospitalnu transmisiju HCV infekcije sa pacijenta na pacijenta kontaminiranom spoljašnjom sredinom u odeljenjima za hemodijalizu, a ne upotrebom zajedničkog aparata za hemodijalizu (3). Izloženost krvno-prenosivim uzročnicima infekcije predstavlja ozbiljan rizik za zdravstvene radnike, te intrahospitalne infekcije u širem smislu podrazumevaju i ovaj, profesionalni, oblik prenošenja HBV, HCV i HIV infekcije u bolničkim uslovima. Za razliku od prethodnih načina intrahospitalne transmisije pomenutih virusnih infekcija, prenošenje sa zdravstvenog radnika na pacijente je retko i opisano je mali broj sporadičnih slučajeva (4, 5).

Porast incidence poslednjih godina u opštoj populaciji stanovništva povećava rizik transmisije ovih infekcija i u bolničkim uslovima. S druge strane, bolje razumevanje nozokomijalnih infekcija virusa koji se prenose putem krvi i primena preventivnih mera mogu smanjiti učestalost intrahospitalne transmisije ovih infekcija. Obzirom na to, u daljem tekstu će biti detaljnije opisani putevi prenošenja pomenutih virusnih infekcija u bolničkim uslovima, kao i mere prevencije koje doprinose smanjenju ovog zdravstvenog problema.

JATROGENO PRENOŠENJE HBV, HCV I HIV INFEKCIJE

Jatrogeno prenošenje podrazumeva prenošenje krvno prenosivih virusnih infekcija transfuzijom krvi i krvnih derivata i transplantacijom organa. Prema incidenci HBV, HCV i HIV infekcija nastalih transfuzijom krvi i transplantacijom organa jasno razlikujemo period pre i posle uvođenja obaveznog testiranja krvi dobrovoljnih davaoca na pomenute uzročike.

Pre uvođenja obaveznog testiranja krvi dobrovoljnih davaoca na prisustvo HBsAg, 1972. godine, među primaocima transfuzije bilo je i do 10% nosioca HBsAg (2). Po uvođenju obaveznog testiranja procenat prenošenja HBV infekcije se značajno smanjio, posebno u razvijenim zemljama. Pojedine studije pokazuju da se rizik transmisije HBV infekcije transfuzijom smanjio na 1 od 20.000 – 50.000 jedinica krvi u Velikoj Britaniji, odnosno 1 od 200.000 jedinica krvi u Sjedinjenim Državama (6). Takođe, smatra se da je učestalost transmisije HBV infekcije transplantacijom organa smanjena obaveznim testiranjem dobrovoljnih davaoca organa na oko 3% (7). U eri obaveznog testiranja dobrovoljnih davaoca na prisustvo HBsAg, osnovni izvor infekcije predstavljaju davaoci u periodu »prozora«, odnosno osobe koje daju krv u periodu između infekcije i serokonverzije, kada imaju HBV infekciju (HBV DNK pozitivan u serumu), ali su još HBsAg negativni. Ovaj period traje od 37 – 87 dana (prosečno 59 dana) (2). Značajno manji udeo u jatrogenoj transmisiji HBV infekcije (0,002%) imaju dobrovoljni davaoci koji su izgubili HBsAg, a od seroloških markera imaju pozitivan samo anti-HBc, kao i pozitivan HBV DNK. Obzirom na to, u cilju smanjenja rizika prenošenja HBV infekcije, u mnogim centrima za transfuziju se od 1987. sve krvi pored testiranja na prisustvo HBsAg ispituju i na prisustvo anti-HBc antitela (8).

Učestalost prenošenja HCV infekcije transfuzijom krvi je u eri pre upotrebe testova za antitela na HCV (anti-HCV) bilo teško proceniti obzirom na tok infekcije i dug asimptomatski period (6). Incidenca post-transfuzionih HCV infekcija zavisi pre svega od učestalosti ove infekcije u opštoj populaciji. Tako je prevalenca HCV infekcije među dobrovoljnim davaocima krvi i organa oko 5% (2). Studija u Velikoj Britaniji pre testiranja na anti-HCV pokazala je da je incidenca post-transfuzionog non-A, non-B hepatitisa bila 0,26% (9), pri čemu treba imati u vidu da je oko 90% non-A, non-B hepatitisa uzrokovano virusom hepatitisa C (2). Takođe, prevalenca HCV infekcije kod pacijenata transplantiranih pre ere obaveznog testiranja donora na anti-HCV bila je 28% (7). Uvođenje obaveznog testiranja dobrovoljnih davaoca 1990. godine značajno je uticalo na smanjenje rizika od transmisije ove infekcije transfuzijom, odnosno transplantacijom organa. Pojedine studije u Velikoj Britaniji obavljene posle uvođenja anti-HCV testiranja dobrovoljnih davaoca krvi, ukazuju da je rizik za post-transfuzionu HCV infekciju smanjen na 1 od 200.000 jedinica krvi (10). Slične studije obavljene u Sjedinjenim Državama pokazuju da je u eri anti-HCV testiranja učestalost post-transfuzionih HCV infekcija 1 od 103.000 jedinica krvi (11). Takođe, prevalenca HCV infekcije pacijenata transplantiranih u eri obaveznog testiranja na anti-HCV dobrovoljnih davaoca organa smanjila se na 4,2% (7). Transfuzija krvi i transplantacija organa još predstavlja rizik obzirom na fenomen »prozora«, kada su zaraženi dobrovoljni davaoci još anti-HCV negativni. Takođe, HCV infekcija nije aktivna kod svih pacijenata, a mogućnost transmisije vezana je za koncentraciju virusnih čestica u perifernoj krvi. Prema tome, stepen infektivnosti i rizik za transmisiju HCV infekcije moguće je odrediti jedino brojem HCV RNK testom reakcije lančane polimerizacije (»polymerasis chain reaction«, PCR). Predviđa se da to bude obavezan test u celoj Evropi, s tim što se dozvoljava testiranje pulova od 500 uzoraka jer je metoda dovoljno osetljiva (2).

Verovatnoća transmisije HIV infekcije na primaoca transfuzijom zaražene krvi je veoma visoka i iznosi oko 90% (12). Smatra se da mogućnost transmisije zavisi, pre svega, od viremije davaoca i imunskog statusa primaoca. Pored ovako visokog stepena verovatnoće transmisije HIV infekcije transfuzijom krvi na učestalost post-transfuzione HIV infekcije utiču i incidenca HIV infekcije u opštoj populaciji i socio-ekonomska razvijenost jednog regiona. Obaveznim testiranjem dobrovoljnih davaoca krvi koje je uvedeno 1985. godine, značajno je smanjena učestalost transmisije HIV infekcije transfuzijom. Međutim, procenjuje se da je transfuzija kontaminirane krvi i dalje odgovorna za 5 – 10% slučajeva HIV infekcije u nerazvijenim zemljama (13). Obzirom na lošu ekonomsku situaciju u ovim zemljama, anemije su veoma često, posebno kod dece, te je potreba za transfuzijom krvi velika. Selekcija dobrovoljnih davaoca je veoma loša, a i njihovo testiranje na HIV se neredovno obavlja. Imajući u vidu i visoku incidencu HIV infekcije u ovim zemljama, jasno je da je rizik za transmisiju HIV infekcije transfuzijom krvi i u eri obaveznog testiranja davaoca veoma visok. Suprotno prethodnom, u razvijenim zemljama zapadne Evrope primenom HIV testova najnovije generacije, selektivnim odabirom davaoca krvi i strožijim kriterijumima za ordiniranje transfuzije krvi i krvnih derivata, značajno je smanjena učestalost post-transfuzione HIV infekcije. Procene u Velikoj Britaniji ukazuju da je rizik za transmisiju HIV infekcije transfuzijom 1 od 2.000.000, a u Sjedinjenim Državama 1 od 493.000 jedinica krvi (11). Većina opisanih slučajeva prenošenja HIV infekcije transplantacijom različitih organa HIV-om zaraženih davaoca dogodila su se pre 1985. godine, odnosno, pre obaveznog HIV testiranja davaoca organa (14). Učestalost transmisije transplantacijom zavisi od tipa organa koji se transplantira, odnosno njegove prokrvljenosti, kao i od pripreme alografta. Primena tehnika liofilizacije, kao i tretmana alkoholom ili gama zračenjem organa koji se transplantira dodatno je smanjio učestalost transmisije HIV infekcije u visoko razvijenim zemljama. S druge strane, ilegalna trgovina organima u mnogim zemljama u razvoju, u kojima postoji i visoka incidenca HIV infekcije i u kojima je testiranja davaoca organa neredovno, predstavlja uzrok visoke učestalosti post-transplantacione HIV infekcije (15).

PRENOŠENJE HBV, HCV I HIV INFEKCIJE S PACIJENTA NA PACIJENTA

Krvno prenosive infekcije, HBV, HCV i HIV mogu biti prenete sa jednog na drugog pacijenta u bolničkim uslovima upotrebom nesterilnih igala i instrumenata. Ovakav način prenošenja krvno prenosivih infekcija posebno je prisutan u nerazvijenim zemljama. Imajući u vidu loše socijalne i ekonomske prilike u ovim zemljama, te čestu pojavu gastrointestinalnih i respiratornih infekcija, procenjuje se da se za lečenje upotrebi više milijardi inekcija u toku jedne godine (1). Obzirom na tako obimnu parenteralnu terapiju, kao i čestu pojavu nestručnosti među osobljem zaposlenim u zdravstvenim i socijalnim ustanovama, smatra se da se mnoge od ovih inekcija daju nesterilnim iglama, te je prenošenje određenih krvno prenosivih uzročnika infekcija jedan od najvećih problema zdravstva u nerazvijenim zemljama. Pojedini autori procenjuju da u ovim zemljama, zbog korišćenja nesterilnih

igala, ima oko 8 – 16 miliona novih slučajeva HBV infekcije, 2,3 – 4,7 miliona HCV infekcije i 80.000 – 160.000 HIV infekcije, godišnje (1). Posebno značajan primer ovakvog načina prenošenja krvno prenosivih infekcija je epidemija među decom iz različitih socijalnih ustanova u Rumuniji (16). Prema izveštaju rumunskog ministarstva 1991. godine, 94% od ukupno 1512 prijavljenih slučajeva sindroma stečene imunodeficijencije («acquired immunodeficiency syndrome», AIDS) bila su deca, od kojih su mnogi HIV infekciju dobili upotrebom nesterilnih pribora za inekcije. Osnovni razlog pomenute epidemije bila je teška ekonomska situacija tih godina u Rumuniji, što je imalo za posledicu pojavu velikog broja dece u različitim sirotištima i prihvatilištima, gde su, uglavnom, bili zapošljavani nestručni zdravstveni radnici i gde špricevi i igle za jednokratnu primenu nisu bili dostupni. Druga, dobro dokumentovana epidemija, slična prethodno navedenoj, dogodila se u Sovjetskom Savezu krajem osamdesetih godina prošlog veka, u jednoj neonatološkoj jedinici, gde je upotrebom nesterilnih inekcija HIV-om inficirano 152 novorođenčeta (17). Značajna osobina ove epidemije je sekundarno širenje HIV infekcije od beba na 12 majki, dojenjem, tako što su bebe imale aftozni stomatitis, a majke ragade na svojim bradavicama. Pojedini autori opisuju u nerazvijenim zemljama i nozokomijalnu transmisiju dve krvno prenosive infekcije istovremeno. Tako je 1998. godine u Libiji nastala epidemija koinfekcije HIV i HCV, odnosno HIV i HBV, među decom koja su se javljala na pregled u istu bolnicu i kojima su rađene invazivne dijagnostičke procedure i ordinirana parenteralna terapija (18). Od 148 ispitivane dece, 47% je dobilo HIV i HCV infekcije, a 33% istovremeno HIV i HBV infekcije. Vertikalna transmisija ovih infekcija je isključena serološkim analizama roditelja ispitivane dece. S druge strane, u zemljama zapadne Evrope se opisuju samo sporadični slučajevi nozokomijalne transmisije krvno prenosivih uzročnika sa pacijenta na pacijenta. Tako su objavljena tri slučaja HCV infekcije nastala posle endoskopskih procedura digestivnog trakta, retrogradne holangiografije i kolonoskopije (19). U svim opisanim slučajevima uzrok transmisije HCV infekcije bila je neadekvatna dezinfekcija pribora za endoskopiju.

Ovaj način transmisije krvno prernosivih infekcija posebno je prisutan u centrima za hemodijalizu. Tako su virusni hepatitis i HIV infekcija česti uzroci morbiditeta i mortaliteta u pacijenata na hemodijalizi. Prevalenca HBV infekcije u populaciji pacijenata na dijalizi u Indiji iznosi od 3,4% do 42% (20). Uzrok transmisije HBV infekcije krvlju sa jednog pacijenta na drugog je najčešće bio neadekvatna primena mera predostrožnosti od strane zdravstvenih radnika u jedinicama za hemodijalizu. Učestalost HCV infekcije u populaciji pacijenata na hemodijalizi zavisna je od regiona u kome je praćenje ovog problema sprovedeno. Tako je prevalenca HCV infekcije među hemodijaliziranim pacijentima u Velikoj Britaniji iznosio 6%, u Poljskoj i drugim zemljama istočne Evrope 60%, u Severnoj Americi 8 – 36%, a u Indiji 12,1 – 45,2% (20). Autori ovih studija navode da se transmisija HCV infekcije sa pacijenta na pacijenta dešava zbog incidentalnih uboda iglom, nepridržavanja mera zaštite i upotreba zajedničkih aparata, membrana i ultrafiltera za hemodijalizu i njihova neadekvatna dezinfekcija. Učestalost HCV infekcije u populaciji hemodijaliziranih pacijenata u razvijenim zemljama stalno opada obzirom na smanjenje

post-transfuzione HCV infekcije i adekvatnu primenu epidemioloških mera za prevenciju nozokomijalne transmisije infekcije. S druge strane, pojedini autori ukazuju da je najznačajniji uzrok transmisije HCV infekcije sa pacijenta na pacijenta u centrima za hemodijalizu kontaminacija okoline (posteljine, ležaja, vazduha itd.) krvlju, a ne upotreba zajedničkog aparata za hemodijalizu (3). Rezultati njihovih studija pokazuju da dijaliziranje HCV pozitivnih pacijenata u odvojenim jedinicama značajno smanjuje nozokomijalnu transmisiju HCV infekcije. Transmisija HIV infekcije u centrima za hemodijalizu je veoma retka i studije koje su pratile hemodijaliziranje HIV pozitivnih pacijenata nisu pokazale prenošenje infekcije sa pacijenta na pacijenta (20, 3).

PRENOŠENJE HBV, HCV I HIV INFEKCIJE SA PACIJENTE NA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Profesionalna izloženost zdravstvenih radnika krvno prenosivim infekcijama u toku tretmana pacijenata predstavlja svojevrsan oblik nozokomijalne transmisije ovih infekcija. HBV, HCV i HIV infekcije se prenose krvlju ili drugim telesnim tečnostima zaraženih pacijenata kroz kožu i sluzokožu zdravstvenih radnika. Najčešće se to dešava posle uboda iglom ili nekim drugim oštrim predmetom, direktnom inokulacijom virusa u ogrebotine ili druge lezije na koži ili nanošenjem virusa akcidentalnim prskanjem telesnih tečnosti na mukozne površine oka, nosa ili usta zdravstvenih radnika (21). HBV, HCV i HIV ne prolaze spontano kroz nepovređenu kožu, niti se ove infekcije mogu preneti vazduhom. Verovatnoća transmisije infekcije posle profesionalnog rizika zavisna je od koncentracije infektivnih viriona u inokuliranoj telesnoj tečnosti, replikativnoj aktivnosti viriona (npr. da li je infektivni materijal HBeAg pozitivan ili nije), zapremine telesne tečnosti i puta inokulacije (koža ili sluzokoža) (21). Procenjuje se da je posle uboda iglom profesionalni rizik transmisije HBV infekcije veći od 30%, HCV infekcije 1,8%, a HIV infekcije 0,3% (22). Ove razlike u mogućnosti transmisije HBV, HCV i HIV infekcije vezane su, pre svega, za koncentraciju virusnih čestica u perifernoj krvi, koja je najveća u toku HBV infekcije ($10^8 - 10^9$ /mL), srednja kod HCV infekcije ($10^3 - 10^6$ /mL), a najmanja kod HIV infekcije (10 – 50 čestica/mL periferne krvi, u zavisnosti od stadijuma infekcije).

HBV je prisutan u visokoj koncentraciji u krvi, te u jednom mililitru krvi može biti prisutno i do 10^9 viriona (23). Količina HBV čestica u spermi, vaginalnoj tečnosti i spermi je umerena i 1.000 – 10.000 puta je manja u odnosu na koncentraciju HBV u krvi (24). Druge telesne tečnosti, kao što su urin i feces, sadrže veoma malu količinu čestica HBV (25). Stepem rizika transmisije HBV infekcije na zdravstvene radnike u korelaciji je i sa aktivnošću replikacije HBV, odnosno transmisija infekcije je verovatnija ako je pacijent HBeAg pozitivan. Jedan od najčešćih načina nozokomijalne HBV transmisije je povreda zdravstvenih radnika iglom kontaminiranom krvlju pacijenta sa HBV infekcijom. Rizik transmisije HBV infekcije posle ovakvih incidentalnih događaja je veći od 30% ako je pacijent čija je krv HBeAg pozitivan, a manji od 6% ako je pacijent HBeAg negativan (26). Krv pacijenata sa titrom HBsAg ispod praga detektibilnosti uobičajenim serološkim tes-

tovima, retko je infektivna. Međutim, pojedine studije su pokazale da i drugi »manje očigledni« profesionalni rizici mogu biti put transmisije HBV infekcije. Tako je, u jednoj studiji, samo 10% ispitanih zdravstvenih radnika inficiranih HBV-om navelo kao rizik ubod iglom, dok je njih 38% kao rizik navelo negu HBsAg pozitivnog pacijenta u periodu unutar šest meseci pre početka njegove bolesti (27). Rizik zdravstvenih radnika za sticanje HBV infekcije zavisi od prevalencije ove infekcije u populaciji pacijenata koje leče. Tako, zdravstveni radnici koji rade u gradskim zdravstvenim ustanovama i ustanovama koje leče pacijente sa visokim rizikom za HBV infekciju (npr. intravenski narkomani) imaju veći rizik za profesionalno sticanje HBV infekcije od zdravstvenih radnika zaposlenih u selu (21). Posebno je HBV infekcija česta među zdravstvenim radnicima određenih specijalnosti. Tako je prema nekim studijama prevalencija iznosila 13 – 18% među hirurzima i čak do 27% među stomatolozima i oralnim hirurzima (28). Incidenca HBV infekcije među zdravstvenim radnicima se značajno smanjuje poslednjih dvadeset godina. Tako, procenjeni broj slučajeva HBV infekcije među zdravstvenim radnicima opada od 17.000 utvrđene 1983. godine do 400, 1995. godine (29). Smanjenje apsolutnog broja slučajeva HBV infekcije među zdravstvenim radnicima rezultat je primene standardnih mera zaštite u zdravstvenim ustanovama, što podrazumeva upotrebu različitih predmeta zaštite pri radu (rukavica, naočara, maske, idr.) i sve češću primenu vakcine protiv HBV infekcije (21). Poslednjih godina najčešće se koristi rekombinantna vakcina koja je veoma uspešna u prevenciji HBV infekcije. Tri intramuskularne doze HBV vakcine, ordinirane 0., 1. i 6. meseca od započinjanja vakcinacije, podstiče produkciju zaštitnih antitela u više od 90% zdravih osoba (21). Značaj HBV vakcine je velik obzirom da pruža zaštitu pre izlaganja, ali i kada se ordinira zdravstvenim radnicima neposredno po izlaganju infektivnom materijalu. U slučaju izlaganja infektivnom materijalu, vakcinu je neophodno kombinovati sa hepatitis B imunoglobulinom (HBIG) u dozi od 0,06 mL/kg. Pomenutu imunoprofilaksu treba započeti što je pre moguće, a najkasnije sedam dana po izlaganju infektivnom materijalu, obzirom da je zaštitna vrednost vakcine i HBIG posle tog perioda mala (21).

Stepen profesionalnog rizika za sticanje HCV infekcije zavisi od vrste i količine telesne tečnosti, količine virusnih čestica u infektivnom materijalu, kao i od načina izloženosti zdravstvenog radnika. Najčešći način transmisije HCV infekcije sa pacijenta na zdravstvene radnike je ubod iglom kontaminirane krvlju zaražanog pacijenta, ali nisu određeni »pragovi« koncentracije virusa neophodne da bi se infekcija prenela (21). Takođe, prisustvo antitela ni HCV RNK u infektivnom materijalu ne predstavlja direktnu meru infektivnosti materijala. Rezultati pojedinih studija pokazuju da je incidenca anti-HCV serokonverzije zdravstvenih radnika posle uboda iglom ili oštrim predmetom kontaminiranim krvlju anti-HCV pozitivnog pacijenta 0 – 7%, sa srednjom vrednošću od 1,8% (30). Značaj mukoze za transmisiju HCV infekcije na zdravstvene radnike nije u potpunosti definisan i opisani su samo sporadični slučajevi. Pljuvačka može sadržati HCV, ali se ne smatra infektivnim materijalom. Takođe, HCV RNK nije detektovana u urinu, fecesu i vaginalnoj sekreciji pacijenata sa HCV infekcijom (31). Prema tome, profesionalni rizik zdravstvenih radnika za

sticanje HCV infekcije je značajno manji od rizika za HBV infekciju. Tako je stepen anti-HCV seropozitivnosti među svim zdravstvenim radnicima koji su bili izloženi krvlju ili su imali povredu oštrim predmetom manji od 0,5% (32). Međutim, rezultati pojedinih studija pokazuju da među zdravstvenim radnicima koji su u najvećem riziku, kao što su oralni hirurzi, seroprevalenca iznosi i do 9% (33). Profilaksa HCV infekcije zdravstvenih radnika posle izlaganja infektivnom materijalu ne postoji (21). Rezultati studija su pokazali da imunoglobilini bogati anti-HCV antitelima, kao i interferon- α ordinirani neposredno po izlaganju zdravstvenih radnika infektivnom materijalu nisu prevenirali HCV infekciju. U nedostatku efikasne prevencije, preostaje redovno praćenje zdravstvenog radnika koji je imao rizik za HCV infekciju u smislu detekcije anti-HCV i analiza serumskih transaminaza u periodu od 4 – 6 meseci, kao i detekcije HCV RNK 4 – 6 nedelja od incidentalnog događaja (34).

Prospektivne studije su pokazale da je rizik zdravstvenih radnika za transmisiju HIV infekcije posle uboda kontaminiranom iglom ili oštrim predmetom oko 0,3%, a posle izlaganja mukoze infektivnom materijalu oko 0,09% (35). Nisu opisani slučajevi prenosa HIV infekcije drugim telesnim tečnostima, ni kontaminacijom intaktne kože, kao ni putem aerosola. Rezultati pojedinih studija pokazuju da rizik može biti i veći od 0,3% kada su povrede zdravstvenih radnika oštrim predmetom duboke, kada kroz kožu prodre veća količina zaražene krvi i kada je broj HIV RNK kopija u krvi HIV pozitivnog pacijenta velik, odnosno kada pacijent ima poodmaklu, hroničnu, nelečenu HIV infekciju (21). Brojne studije incidence i prevalence HIV infekcije među zdravstvenim radnicima pokazuju da je profesionalni rizik za HIV infekciju mali. U Sjedinjenim Državama je do 30. Juna 1999. godine bilo prijavljeno 191 zdravstvenih radnika koji su se profesionalno zarazili HIV-om (36). Kod 55 zdravstvenih radnika profesionalno sticanje HIV infekcije je apsolutno dokazano. Oni su naveli profesionalni rizik za HIV infekciju, imali su negativni HIV test pre i dokumentovanu serokonverziju posle incidentalnog događaja. Najčešći rizik je bio ubod oštrim predmetom kontaminiranim krvlju HIV pozitivnog pacijenta (47 zdravstvenih radnika), 5 zdravstvenih radnika je bilo izloženo kontaminiranim telesnim tečnostima preko mukoze a njih troje je imalo obe vrste rizika. Tri zdravstvena radnika od 55 dokumentovanih slučajeva profesionalne HIV infekcije, radilo je u laboratoriji sa materijalom koncentrovanih virusa. Od ukupnog broja prijavljenih zdravstvenih radnika, 136 je prijavljeno kao mogući slučajevi profesionalnog zaražavanja HIV-om (36). Svi su bili profesionalno izloženi krvlju, telesnim tečnostima ili laboratorijskim uzrocima kontaminiranim krvlju, a sa druge strane, nisu imali rizično ponašanje, niti su primali transfuziju krvi. Međutim, vreme kada su se zarazili nije moglo biti dokumentovano, obzirom da kod ovih zdravstvenih radnika nije postojao negativan rezultat HIV testa pre profesionalnog rizika. Pored navedenih rezultata sistema prijavljivanja u Sjedinjenim Državama, u svetu su urađene brojne studije HIV seroprevalence među zdravstvenim radnicima različitih specijalnosti na osnovu kojih se indirektno može odrediti stepen rizika za profesionalno sticanje HIV infekcije (37, 38, 39). Rezultati ovih studija ukazuju samo na sporadične slučajeve profesionalne HIV infekcije,

odnosno na veoma nizak stepen HIV seroprevalence među ispitivanim zdravstvenim radnicima, specijalnosti sa najvećim stepenom rizika (ginekolozi, akušeri, hirurzi, stomatolozi idr.) i koji su radili u oblastima sa visokom incidencom HIV infekcije u opštoj populaciji, što potvrđuje nizak stepen rizika za profesionalno sticanje HIV infekcije. Kod zdravstvenih radnika koji su bili izloženi profesionalnom riziku preporučuje se primena hemoprofilakse (21). Pokazano je da profilaksa zidovudinom (ZDV) smanjuje rizik od HIV serokonverzije kod zdravstvenih radnika koji su imali povredu oštrim predmetom kontaminiranim krvlju HIV pozitivnog pacijenta za 81% (40). Mogući neuspeh profilakse zidovudinom objašnjava se velikom zapreminom inokuluma, visokom koncentracijom virusa u krvi kojoj je zdravstveni radnik bio izložen, rezistencijom virusa na ZDV, kao i kasnim započinjanjem i kratkim periodom sprovođenja profilakse. Poslednjih godina se razmatra hemoprofilaksa sa dva ili tri leka u isto vreme (najčešće lamivudin i nelfinavir uz ZDV). Profilaksu treba započeti što je pre moguće, unutar nekoliko sati od rizika, uobičajenom terapijskom dozom leka (ZDV, 250mg/12h) i treba je sprovoditi najmanje 4 nedelje, uz praćenje eventualnih toksičnih efekata (40). Takođe, potrebno je zdravstvenom radniku raditi serološke ELISA HIV testove, 6 nedelja, 12 nedelja i 6 meseci posle rizika.

PRENOŠENJE HBV, HCV I HIV INFEKCIJE SA ZDRAVSTVENIH RADNIKA NA PACIJENTE

Transmisije krvno prenosivih infekcija sa zaraženih zdravstvenih radnika na njihove pacijente je malo verovatna i ograničena je na situacije kada se obavljaju invazivne dijagnostičke i terapijske procedure (41). Međutim, pojedini autori su objavili lučajeve ovakve vrste nozokomijalne transmisije HBV, HCV i HIV infekcije, te je i u ovakvim situacijama neophodno primeniti određene mere zaštite radi smanjenja rizika transmisije ovih infekcija sa zdravstvene radnike na pacijente.

Poslednjih trideset godina, od kada je serološko testiranje za HBV infekciju dostupno, objavljeno je najmanje 46 slučajeva transmisije HBV infekcije sa zdravstvenih radnika na pacijente (42). Broj pacijenata inficiranih od strane jednog zdravstvenog radnika sa HBV infekcijom kretao se od 1 do više od 50. Najznačajnij činioc koji povećava rizik za ovu vrstu transmisije HBV infekcije je prisustvo HBeAg u krvi zdravstvenih radnika, što je pokazatelj visokog stepena infektivnosti (43). Opisani su i slučajevi transmisije infekcije od zdravstvenih radnika koji su bili HBeAg negativni. Ovi zdravstveni radnici su bili nosioci mutantne vrste HBV, koja iako ne ispoljava HBeAg ima izraženu virulenciju (44). Drugi činioci koji utiču na stepen rizika za transmisiju HBV infekcije sa zdravstvenih radnika na pacijente su: povreda zdravstvenog radnika prilikom invazivne intervencije i nepridržavanje standardnih mera zaštite (npr. nenošenje rukavica prilikom invazivne procedure) (21). Međutim, transmisija HBV infekcije je opisana i kada nije bilo povrede prilikom izvođenja invazivne procedure, niti propusta u pridržavanju mera zaštite. Primer za to je HBeAg pozitivni kardiohirurg koji je 1991. godine preneo HBV infekciju na 19 od svoja 142 pacijenta (13%),

iako je prilikom operacija nosio rukavice, a nije bilo ni njegovog povređivanja prilikom izvođenja hirurških intervencija (45).

Rizik za transmisiju HCV infekcije sa zdravstvenih radnika na njihove pacijente je izrazito mali (21). U Sjedinjenim Državama nema objavljenih slučajeva ovakve transmisije, dok su u ostalom delu sveta objavljena samo tri slučaja transmisije HCV infekcije sa zdravstvenih radnika na pacijente. U Španiji je u periodu od 1988 do 1993. godine pet pacijenata razvilo akutnu HCV infekciju posle operacije srčanih zalistaka. Istraživanjem je utvrđeno da im je infekciju preneo njihov zajednički kardiovaskularni hirurg koji je imao hronični hepatitis C (5). Činioci koji utiču na prenošenje HCV infekcije sa zdravstvenih radnika na pacijente nisu još u potpunosti definisani.

Opisana su dva slučaja transmisije HIV infekcije sa zdravstvenih radnika na pacijente. U julu 1990. godine objavljen je slučaj transmisije HIV-a sa stomatologa iz Floride na pacijenta u toku invazivne stomatološke procedure (46). Epidemiološkim ispitivanjem i molekularnim analiza genskih sekvenci identifikovano je još 5 pacijenata koji su se inficirali u toku lečenja kod istog stomatologa. Nijedan od šest pacijenata nije imao drugi rizik za HIV infekciju, a i sojevi virusa pacijenata i stomatologa su imali visok stepen genotipske sličnosti. Drugi objavljen slučaj je transmisija HIV infekcije sa francuskog ortopedskog hirurga koji se verovatno inficirao HIV-om 1983. godine i koji je od tog vremena obavio hirurške intervencije kod 3.004 pacijenta (47). Epidemiološkim ispitivanjem utvrđeno je da je jedan pacijent koji je bio HIV negativan postao HIV pozitivan posle operacije koju je obavio pomenuti hirurg 1992. godine. Ovaj pacijent nije imao drugi rizik za HIV infekciju, a transmisija sa hirurga na pacijenta je potvrđena sekvencijalnom analizom sojeva virusa pacijenta i hirurga. S druge strane, analizom objavljenih i neobjavljenih ispitivanja Centar za kontrolu bolesti iz Atlante (»Centers for Disease Control and Prevention«, CDC, Atlanta) pokazao je da među 22.171 pacijenta koji su bili lečeni od strane HIV pozitivnih zdravstvenih radnika (hirurga, akušera, ortopeda i stomatologa) nije bilo transmisije HIV infekcije na pacijente (48). Ovi rezultati potvrđuju zvaničnu procenu CDC-a da je rizik za transmisiju HIV-a sa zdravstvenih radnika na njihove pacijente veoma mala. Na osnovu matematičkog modela, rizik je procenjen na 2,4 – 24/milion (49).

Radi smanjenja i onako malog rizika za transmisiju krvno prenosivih infekcija sa zdravstvenih radnika na pacijente svi zdravstveni radnici treba da se pridržavaju osnovnih mera zaštite pre invazivnih procedura (pravilno pranje ruku, korišćenje zaštitnih sredstava i odlaganje, uništavanje i sterilizacija oštih predmeta) i da pribegavaju korišćenju hirurških tehnika koje smanjuju rizik od povređivanja (4). Takođe, potrebno je da zdravstveni radnici koji su inficirani krvno prenosivim uzročnicima koriste dva para rukavica prilikom izvođenja invazivne dijagnostičke ili terapijske procedure. Prema preporukama različitih udruženja lekara, HBV, HCV i HIV pozitivni zdravstveni radnici mogu nastaviti svoj posao u tretmanu pacijenata, bez obzira kojoj specijalnosti pripadaju, osim ako se transmisija ovih uzročnika na pacijente dogodi i pored primene propisanih mera zaštite (50, 51).

LITERATURA

1. Kane A, Lloyd J, Zafrran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ* 1999; 77 (10): 801-7.
2. Žerjav S. Virusi kao mogući uzročnici intrahospitalnih infekcija i mere za njihovo sprečavanje. *Acta Infectologica Yugoslavica* 1998; 3: 221-2.
3. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units – a review. *Rev Med Virol* 1999; 9 (2): 101-9.
4. Centers for Disease Control. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1991; 40 (RR-8): 1-9.
5. Esteban J.I., Gomez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, Gonzales A, Otero T, Moya A, Esteban R and Guardia J. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-60.
6. Regan FAM, Hewitt P, Barbara J, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. *BMJ* 2000; 320: 403-6.
7. Fagioli S, Minniti F, Peverse S, Farinati F, Burra P, Livi U, Naccarato R, Chiaramonte M. HBV and HCV infections in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20 (7): 718-24.
8. Sloand E, Pitt E, Klein H. Safety of blood supply. *JAMA* 1995; 274: 1368-73.
9. Contreras M, Barbara JAJ, Anderson CC, Ranasinghe E, Moore C, Brennan MT. Low incidence of non-A, non-B post transfusion hepatitis in London confirmed by hepatitis C virus serology. *Lancet* 1991; 30: 753-7.
10. Contreras M, Barbara J. Transfusion transmitted infections and their impact on virology. *Current Medical Literature (RSM) Virology* 1993; 4: 67-72.
11. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
12. Busch M, Operskalski E, Mosley J, Lee TH, Henrard D, Herman S. Factors influencing human immunodeficiency virus type 1 transmission by blood transfusion. *J Infectious Diseases* 1996; 174: 26-33.
13. Lackritz EM. Prevention of HIV transmission by blood transfusion in the developing world: achievements and continuing challenges. *AIDS* 1998; 12 (suppl. A): S81-S86.
14. Petersen LR, Simonds RJ, Koistinen J. HIV transmission through blood, tissue, and organs. *AIDS* 1993; 7 (suppl. 1): S99-S107.
15. Jevtović Đ. Mogućnost prenošenja infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u bolničkim uslovima. *Acta Infectologica Yugoslavica* 1998; 3: 233-9.
16. Hersh BS, Popovici F, Zolotusca L, et al. The epidemiology of HIV and AIDS in Romania. *AIDS* 1991; 5 (suppl 2): S87-S92.
17. Gerberding JL. HIV risk in the health care organization. *AIDS* 1990; 4 (suppl 1): S119-S122.

18. Yerly S, Quadri R, Negro F, Barbe KP, Cheseaux JJ, Burgisses P, Siegrist CA, Perrin L. Nosocomial outbreak of multiple bloodborne viral infections. *J Infect Dis* 2001; 184 (3): 369-72.
19. Ouzan D. Risk of transmission of hepatitis C through endoscopy of the digestive tract. *Presse Med* 1999; 28 (20): 1091-4.
20. Saha D, Agarwal SK. Hepatitis and HIV infection during haemodialysis. *J Indian Med Assoc* 2001; 99 (4): 194-9.
21. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 13 (3): 385-407.
22. Goldmann DA. Blood-borne pathogens and nosocomial infections. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (2 Suppl): S21-S26.
23. Hoofnagle JH. Hepatitis B. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds.) *Gastroenterology*, 5th ed. W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1995; 2062-3.
24. Jenison SA, Lemon SM, Baker LN, Newbold JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis* 1987; 156: 299-307.
25. Di Bisceglie AM, Dusheiko GM, Kew MC. Detection of markers of hepatitis B virus infection in urine of chronic carriers. *J Med Virol* 1985; 16: 337-41.
26. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis B surface antigen positive inoculations: use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 97: 367-9.
27. Callender ME, White YS, Williams R. Hepatitis B virus infection in medical and health care personnel. *Br Med J* 1982; 284: 324-6.
28. West DJ. The risk of hepatitis B infection among health professionals in the United States: a review. *Am J Med Sci* 1984; 287: 26-33.
29. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, Coleman P, Alter M. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2601-5.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for follow-up of health-care workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998; 47: 603-6.
31. Hsu HH, Wright TL, Luba D, Martin M, Feinstone SM, Garcia G, Greenberg HB. Failure to detect hepatitis C virus genome in human secretions with the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1991; 14: 763-7.
32. Zuckerman J, Clewley G, Griffiths P, Cockcroft A. Prevalence of hepatitis C antibodies in clinical health care-workers. *Lancet* 1994; 343: 1618-20.
33. Araujo MW, Andreana S. Risk and prevention of transmission of infectious diseases in dentistry. *Quintessence Int* 2002; 33 (5): 376-82.

34. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998; 47 (RR-19): 1-39.
35. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997; 102 (Suppl. 5B): 9-14.
36. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS surveillance report. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga 1999; 1 (11).
37. Chamberland ME, Petersen LR, Munn VP, White CR, Johnson ES, Busch MP, Grindon AJ, Kamel H, Ness PM, Shafer AW, Zeger G. Human immunodeficiency virus infection among health care workers who donate blood. *Ann Intern Med* 1994; 121: 269-73.
38. Gershon RRM, Vlahov D, Farzedegan H, Alter MJ. Occupational risk of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among funeral service practitioners in Maryland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 194-7.
39. Gruninger SE, Siew C, Chang SB, Clayton R, Leete JK, Hojvat SA, Verrusio AC, Neidle EA. Human immunodeficiency virus type 1 among dentists. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 57-64.
40. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben P, Bell DM and the Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90.
41. Blatchford O, O'Brien SJ, Blatchford M, Taylor A. Infectious health care workers: should patients be told? *J Med Ethics* 2000; 26 (1): 27-33.
42. Bell DM, Shapiro CN, Ciesielski C, Chamberland ME. Preventing bloodborne pathogen transmission from health-care workers to patients. *Surg Clin N Am* 1995; 75: 1189-203.
43. Heptonstall J. Lessons from two linked clusters of acute hepatitis B in cardiothoracic surgery patients. *Dis rep CDR Rev* 1996; 6: R119-R125
44. Sundkvist T, Hamilton GR, Rimmer D, Evans BG, Teo CG. Fatal outcome of transmission of hepatitis B from an e antigen negative surgeon. *Commun Dis Public Health* 1998; 1: 48-50.
45. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, Lambert SB, Robertson BH, Cherry JD, Shapiro CN. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996; 334: 549-54.
46. Ciesielski C, Marinos D, Ou CY, Dombaugh R, Witte J, Berkelman R, Gooch B, Myers G, Luo CC, Schochetman G, Howell J, Lasch A, Bell K, Economou N, Scott B, Furman L, Curran J, Jaffe H. Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Ann Intern Med* 1992; 116: 798-805.

47. Blanchard A, Ferris S, Chamaret S, Guetard D, Montagnier L. Molecular evidence for nosocomial transmission of human immunodeficiency virus from a surgeon to one of his patients. *J Virol* 1998; 72: 4537-40.
48. Robert LM, Chamberland ME, Cleveland JL, Marcus R, Gooch BF, Srivastava PU, Culver DH, Jaffe HW, Marianos DW, Panlilio AL, Bell DM. Investigations of patients of health care workers infected with HIV: the Centers for Disease Control and Prevention database. *Ann Intern Med* 1995; 122: 653-7.
49. Ciesielski AC, Bell DM, Marianos DW. Transmission of HIV from infected health-care workers to patients. *AIDS* 1991; 5 (Suppl. 2): S93-S97.
50. AIDS/TB Committee of the Society for Healthcare Epidemiology of America. Management of healthcare workers infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, or other blood-borne pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 349-63.
51. American College of Surgeons. Statement on the surgeon and hepatitis. *Bull Am Coll Surg* 1999; 84: 21-4.

KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKI ZNAČAJ INTRAHOSPITALNOG PRENOŠENJA TUBERKULOZE

Vesna Škodrić-Trifunović

*Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije
Višegradska 26/20, 11000 Beograd*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF NOSOCOMIAL TRANSMISSION OF TUBERCULOSIS

Vesna Škodrić-Trifunović

*Clinical Center of Serbia, Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis
No 26/20, Višegradska str., 11000 Belgrade, Serbia*

SAŽETAK

Značaj problema intrahospitalnog širenja bacila tuberkuloze i oboljevanje od tuberkuloze kako samih bolesnika, tako i medicinskog osoblja, od različitog je značaja u pojedinim delovima sveta, shodno epidemiološkoj situaciji tuberkuloze posmatranog regiona. U zemljama sa niskom incidencom tuberkuloze u opštoj populaciji, rizik od intrahospitalnog širenja tuberkuloze nije značajan. Nasuprot njima su zemlje sa srednjom i višom incidencom tuberkuloze, gde postoji znatno povećani rizik za oboljevanje medicinskih radnika, posebno u institucijama koje se bave dijagnostikom i lečenjem obolelih od tuberkuloze. Analiza učestalosti oboljevanja medicinskih radnika Instituta za plućne bolesti Republike Srbije, Kliničkog centra Srbije u Beogradu, kao i nekoliko vrlo srodnih visoko specijalizovanih ustanova pokazuje da je profesionalni rizik medicinskih radnika prema tuberkulozi značajno viši u odnosu na opštu populaciju (10-15 puta). Izneti rezultati u skladu su sa rezultatima zemalja evropskog regiona sa srednjom incidencom tuberkuloze, koje takođe ističu problem povećanog profesionalnog rizika prema tuberkulozi. Ovi rezultati bi trebalo da utiču na donošenje zakonskih propisa koji bi priznali tuberkulozu kao profesionalno oboljenje, bilo da je izazvana osetljivim ili rezistentnim sojem bacila tuberkuloze.

ključne reči: tuberkuloza, medicinsko osoblje, profesionalni rizik

SUMMARY

The significance of nosocomial spreading of tuberculosis bacillus and acquiring of TB infections among both patients and medical professionals varies in different regions of the world, based on epidemiological situation with tuberculosis of the observed region. In the countries with low incidence of tuberculosis among general population, the risk of nosocomial spreading of tuberculosis is insignificant. As opposed to this, the countries with moderate and higher incidences of tuberculosis are faced with higher risk of infection among medical professionals, particularly in institutions providing diagnostic and therapeutic services to the patients affected with tuberculosis. The analysis of incidence of infection among the health professionals in the Institute of Pulmonary Diseases of the Republic of Serbia, Clinical Center of Serbia, Belgrade, as well as in several related highly specialized institutions shows that the occupational risk of tuberculosis to which health professionals are exposed is significantly higher in comparison to general population (10-15 times). The reported results are consistent with those obtained in other European countries with moderate incidences of tuberculosis experiencing the same problem of higher occupational risk of tuberculosis. The results should influence brining of legal regulations recognizing tuberculosis as occupational diseases, regardless of the fact whether it is induced by susceptible or resistant species of the tuberculosis bacilli.

Key words: tuberculosis, medical staff, occupational risk

UVOD

Profesionalna izloženost tuberkulozi nije izazivala veću pažnju medicinskih krugova sve do pojave brojnih intrahospitalnih epidemija multirezistentne tuberkuloze koje su se dogodile u SAD i zapadnoj Evropi u periodu 1980-1990 godina među obolelima od AIDS (1,2). Podaci iz literature ukazuju da su stotine medicinskih radnika inficirane multirezistentnim bacilima tuberkuloze, više od 20 je obolelo, dok je najmanje 10 umrlo do 1994. godine (3).

Porast rizika od intrahospitalne transmisije tuberkuloze rezultirao je iz globalnog porasta obolelih od tuberkuloze, kako u zemljama u razvoju, gde prednjači kao i do sada Afrika (preko 20%), tako i u visokorazvijenim zemljama severne Amerike i zapadne Evrope, gde je zabeležen porast od 20-27% (4,5). U zemljama istočne Evrope, posebno zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza, beleži se alarmantan porast od 1990 godine (6,7).

Značaj problema intrahospitalne transmisije tuberkuloze, kako među samim bolesnicima, tako i sa bolesnika na medicinsko osoblje, od različitog je značaja u pojedinim regionima sveta, shodno epidemiološkoj situaciji posmatrane regije. U zemljama sa niskom incidencom tuberkuloze u opštoj populaciji (5), rizik od intrahospitalne transmisije nije značajan (Engleska, Irska, Švajcarska itd). Nasuprot njima su područja (8-15) sa srednjom ili višom incidencom tuberkuloze u Evropskom regionu, gde postoji značajno povećani rizik za medicinsko osoblje (Rusija, Rumunija, Turska, Bosna i Hercegovina, Srbija, Hrvatska, Mađarska, itd.). U industrijski visoko razvijenim zemljama (SAD i zapadna Evropa) ovaj rizik je u vezi sa HIV infekcijom i specijalizovanim bolnicama za lečenje ovih bolesnika (1-5).

USLOVI KOJI PREDSTAVLJAJU NAJVEĆI RIZIK ZA PRENOŠENJE BACILA TUBERKULOZE

Izvor infekcije bacilima tuberkuloze predstavljaju oboleli od tuberkuloze, a najveći rizik za širenje tuberkuloze predstavljaju bolesnici sa kavernoznim oblicima plućne tuberkuloze ili tuberkuloze laringsa koji imaju pozitivan nalaz bacila u ispljuvku na direktnom preparatu. Najčešće se ostvaruje vazdušni put širenja bacila u neposrednu okolinu bolesnika bilo u porodici, kolektivu (radno mesto, škola itd) ili pri različitim vidovima socijalnih kontakata (putovanja, restorani itd). Bacili ostaju u vazduhu po više sati, posebno u tamnim i neprovetrenim prostorijama, dok UV zračenje i provetravanje znatno smanjuje njihov broj. Dužina boravka i vrsta kontakata (bliski kontakt ili povremeni) sa obolelim od tuberkuloze, kao i uslovi pod kojima se ovi kontakti osvravaju (otvoreni ili zatvoreni prostor) igraju važnu ulogu u ostvarivanju transmisije bacila. Kao neizbežnu kariku u lancu između infekcije i bolesti, treba imati u vidu i imunitet osobe iz kontakta.

Kada su u pitanju medicinski radnici, posebno oni koji rade u ustanovama koje se bave lečenjem i dijagnostikom tuberkuloze, postoji kontinuirana izloženost izvoru infekcije, a vrlo često u neodgovarajućim uslovima radne sredine ili tehničke neopremljenosti. Dokazan je vrlo visok rizik za prenošenje bacila tuberkuloze sa bolesnika na medicinske radnike koji učestvuju u izvođenju dijagnostičkih ili terapijskih procedura, kao što su: endotreahealna

intubacija, sukcija, bronhoskopija, spirometrija, inhalaciona terapija, ili druge procedure pri kojima se javlja kašalj.

Poznato je da postoje zanimanja sa najvećim rizikom, a to su: laboranti u mikrobiološkim laboratorijama za identifikaciju *Mycobacterium-a tuberculosis*, obducenti, pulmolozi, a posebno bronholozi, medicinske sestre na odeljenjima gde se leče ili dijagnostikuju oboleli od tuberkuloze, stomatolozi i otorinolaringolozi.

ANALIZA PROBLEMA U SVETU

U vezi sa opštim porastom tuberkuloze, raste i opasnost od prenošenja tuberkuloze, posebno u bolnicama u kojima se ispituju u leče oboleli od tuberkuloze. Do sredine devedesetih, u literaturi su postojali oprečna mišljenja u vezi sa profesionalnim rizikom od tuberkuloze. Postojala je dilema u zavisnosti da li su objavljeni rezultati iz zemalja sa niskom ili visokom incidencom tuberkuloze u opštoj populaciji. Ovaj problem zaokuplja značajnu pažnju poslednje decenije. Objavljen je veliki broj studija koje analiziraju postojanje profesionalnog rizika od tuberkuloze, počev od zemalja sa najvišom incidencom (Subsaharska Afrika) do sporadičnih slučajeva oboljevanja koji se objavljuju iz Engleske, Irske, Švajcarske, Nemačke (2,5).

Rezultati studije iz Malavija (5) ukazuju da je godišnja incidenca tuberkuloze medicinskih sestara koje su profesionalno eksponirane tuberkulozi 40 puta veća u odnosu na opštu populaciju (6.600/ 100.000 prema 180/ 100.000). Odnosno medicinsko osoblje ima godišnji rizik da oboli od 5%—“koliko drugi za ceo život”.

Ako bi se uporedili medicinski radnici u istoj populaciji (Malavi) na odeljenju koje se bavi lečenjem tuberkuloze u odnosu na drugo bolničko odeljenje koje se ne bavi lečenjem istih, taj odnos bi iznosio 4:1. I pored toga što je tumačenje ove populacije kompleksno, zbog velike HIV seroprevalence i poznate osetljivosti HIV inficiranih prema tuberkulozi, ipak je jasno da medicinsko osoblje koje leči obolele od tuberkuloze 4 puta češće oboljeva u odnosu na isto, koje nije izloženo infekciji bacilima tuberkuloze.

Nešto je drugačija situacija u visoko razvijenim zemljama zapadne Evrope i SAD, gde je tuberkuloza globalno u porastu zbog porasta HIV inficiranih i gde postoji rastući problem rezistentnih sojeva *Mycobacterium-a tuberculosis*. Početkom devedesetih godina 20. veka iznenana pojava intrahospitalnih epidemija multirezistentne tuberkuloze, neumitno se odrazilo i na oboljevanje medicinskih radnika u tim bolnicama (2,5,6). Tokom ovih bolničkih epidemija, oko trećina zaposlenih je imala tuberkulinsku konverziju, oko 20 medicinskih radnika je obolelo od multirezistentne tuberkuloze, dok je oko 10 umrlo do 1995 godine (1,16,17)

Obzirom da se u SAD-a i u drugim zemljama sa niskom incidencom tuberkuloze ne sprovodi sistematska BCG vakcinacija, analiza tuberkulinske reakcije, predstavlja odličan epidemiološki parametar za praćenje infekcije i transmisije tuberkuloze. Rezultati ispitivanja tuberkulinske konverzije zaposlenih u bolnicama ukazuju da je vrsta posla, odnosno ekspozicija tuberkulozi u direktnom odnosu sa rizikom za tuberkulinsku konverziju (18).

ANALIZA PROBLEMA U NAŠOJ ZEMLJI I SUSEDNIM REGIONIMA

U Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije u Beogradu analizirano je oboljevanje medicinskih radnika od tuberkuloze. U ovoj ustanovi se prosečno godišnje dijagnostikuje i leči oko 350 obolelih od tuberkuloze, od kojih oko 60% ima odmakle oblike tuberkuloze i pozitivan nalaz bacila tuberkuloze u sputumu na direktnom preparatu. Tokom poslednjeg desetogodišnjeg perioda, obolelo je 12 medicinskih radnika od čega 2 laboratorijska tehničara iz mikrobiološke laboratorije u kojoj se vrši identifikacija *Mycobacterium-a tuberculosis*.

Detaljna kliničko-epidemiološka obrada obolelih medicinskih radnika pokazala je da niko od njih nije imao kontakt sa izvorom infekcije izvan bolnice: niti u porodici, niti bilo koji poznati bliski kontakt poslednjih najmanje pet godina. Takođe, niko od obolelih medicinskih radnika nije imao značajnija imunosuprimirajuća stanja koja bi mogla imati uticaja na endogenu reaktivaciju tuberkuloze. Uporedna analiza incidence oboljevanja medicinskih radnika i opšte populacije istog regiona pokazuje da je profesionalni rizik oko 11 puta veći.

Najpribližniju našoj studiji, kako geografski, tako i po strukturi bolesnika koje leči, predstavlja studija Specijalne bolnice za plućne bolesti "Ozren", Soko banja (9). Tokom 11 godina praćenja (1985 -1995g.) obolelo je 10 medicinskih radnika, što shodno broju zaposlenih, predstavlja 9 puta veći profesionalni rizik za medicinsko osoblje ove bolnice u odnosu na opštu populaciju istog regiona. Može se primetiti da su rezultati ove studije gotovo identični rezultatima ispitivanja obolelih medicinskih radnika Instituta za plućne bolesti KCS u Beogradu.

Ovom zaključku se mogu pridružiti i studije iz zemalja bivše Jugoslavije. Studija iz Hrvatske (10) iz Instituta za plućne bolesti ukazuje da je profesionalni rizik oko 7 puta veći u Klinici za plućne bolesti u odnosu na druge klinike koje se ne bave lečenjem tuberkuloze.

Iz Sarajeva izveštavaju da je tokom 10 godina (1987-1996) obolelo 39 medicinskih radnika što predstavlja prosečnu godišnju incidencu među medicinskim radnicima od 1477/100.000. U odnosu na opštu populaciju, u istom posmatranom periodu (100/100.000), profesionalni rizik je oko 15 puta veći (11).

Studije iz susednih zemalja (Rumunija, Mađarska, Litvanija, Turska, Belorusija), takođe ukazuju na povećani rizik medicinskog osoblja koje je eksponirano tuberkulozi (12-15). Na klinici za plućne bolesti (Rumunija) 25 medicinskih radnika je obolelo tokom perioda od 26 godina (1972-1997 god), što ukazuje da je profesionalni rizik preko 20 puta veći u odnosu na opštu populaciju (12). Iz Instituta za plućne bolesti u Budimpešti (15) izveštavaju da je u periodu od samo dve godine (1997-1998 godina) obolelo 7 medicinskih radnika, što ukazuje na visok profesionalni rizik.

MOLEKULARNA EPIDEMIOLOGIJA TUBERKULOZE

Od kraja osamdesetih godina 20. veka veliki centri u SAD otpočeli su primenu metoda molekularne biologije u cilju tipizacije *M. tuberculosis*, što je rasvetlilo genezu mnogih bolničkih epidemija među AIDS bolesnicima u Njujorku, Čikagu, Denveru i drugim velikim gradovima Amerike (2,7,17).

Zahvaljujući primeni ovih metoda učinjena je reevaluacija patogeneze i eidemilogije tuberkuloze. Utvrđen je znatno veći značaj egzogene superinfekcije bacilima tuberkuloze posebno među hospitalizovanim HIV inficiranim bolesnicima, nego što se to do tada smatralo (2, 7).

Zahvaljujući primeni ovih savremenih metoda, postoji i mogućnost potvrde profesionalne tuberkuloze, odnosno izvora i lanca transmisije bacila. Ova metoda je u kliničkoj primeni, u velikom broju zemalja širom sveta, daje odlične rezultate kako u kliničkom, tako i u epidemiološkom radu. U SAD i drugim visoko industrijski razvijenim zemljama postoje populacione studije različitih izolata *M. tuberculosis* prema geografskoj rasprostranjenosti. Na taj način stvorene su epidemiološke mape koje predstavljaju strategiju u praćenju tuberkuloze i preduslov za borbu protiv tuberkuloze u globalnim razmerama (18, 21). Najnovija iskustva smatraju ovu metodu revolucionarnim otkrićem kako u kliničkoj praksi, tako i u epidemiologiji tuberkuloze (18).

PREVENTIVNE MERE U CILJU SPREČAVANJA INTRAHOSPITALNOG ŠIRENJA TUBERKULOZE

Zbog ovog rastućeg problema, Američko udruženje za profesionalnu i zdravstvenu zaštitu na radu i Internacionalna Unija za borbu protiv tuberkuloze su još 1994. godine uvele propise za profesionalnu zaštitu medicinskog osoblja od tuberkuloze (6). Efikasna kontrola intrahospitalnog širenja tuberkuloze podrazumeva brzo postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije uz primenu mera prevencije koje su propisane od Internacionalne unije za borbu protiv tuberkuloze (6).

ZAKLJUČAK

Može se generalno primetiti da su gotovo sve zemlje iz regiona sa srednjom ili visokom incidencijom tuberkuloze u evropskom regionu iznele gotovo identični problem povećanog profesionalnog rizika medicinskog osoblja prema tuberkulozi (8-15). Ovi rezultati bi trebalo da utiču na donošenje zakonskih propisa koji bi priznali tuberkulozu kao profesionalno oboljenje, bilo da je izazvana osjetljivim ili rezistentnim sojem bacila tuberkuloze.

LITERATURA:

1. Sepkowitz KA. Tuberculosis Control in the 21st Century. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 2-7.
2. Menzies D, Fanning A, Yuan L, FitzGerald M. Tuberculosis among health care workers. *N Eng J Med* 1995; 332: 92-8.
3. Sepkowitz KA. AIDS, tuberculosis and the health care worker. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 232-42.
4. Sepkowitz KA. Tuberculosis and health care workers: historical perspective. *Ann Intern Med* 1994; 120: 71-79.
5. Harries AD, Maher D, Nunn P. Practical and affordable measures for protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries. *WHO Bull* 1997; 75 Suppl 5: 477-89.

6. Zaleskis R, Nanthanson E. Is tuberculosis a diseases of poverty in Europe? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5 Suppl 11: 164A.
7. Raviglione MC. The global epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5 Suppl 11: 7A.
8. Škodric V, Savić B, Jovanović M. et al. Occupational risk of tuberculosis among health care workers at the Institute for Pulmonary Diseseses of Serbia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (9): 827-32.
9. Ledina Lj, Mišćević B, Todosijević Z. Tuberkuloza kod radnika bolnice "Ozren" u periodu 1985-1995. Zbornik radova XLI susreta pulmologa Srbije, Brezovica 1995: 42-4.
10. Babuš V. Tuberculosis morbidity risk in medical nurses in specialized institution for the treatment of lung diseases in Zagreb. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(3): 254-8.
11. Abramović M, Kos Lj, Kovačević R, Lukač Z. Incidenca tuberkuloze kod osoba profesionalno eksponiranih u zdravstvenim ustanovama. *Pneumon, zbornik abstrakata Jugoslovenski pulmološki dani, Budva, 1997; Suppl: 19.*
12. Gramada D, Vasilescu C, Arama S et al. 26 years of ignored occupational tuberculosis in health-care workers (abstracts). *Europ Resp J* 1998; 348S.
13. Kaletchits O, Ziuzikau U, Gorbach L. Is there a very high risk of tuberculosis in health care workers (abstracts). *Europ Resp J* 2001; 144S.
14. Gaidamonienene D, Davidaviciene E, Sosnovskaja A. et al. Tuberculosis in health care Workers in Lithuania. *Proceedings of the First Congress of the IUALD, Europe Region, Budapest, Hungary, 2000: 130.*
15. Vadasz I, Ajkay Z, Fodor K. Tuberculosis of health care workers in Hungary. *Proceeding of the First Congress of the IUATLD, Europe Region, Budapest, Hungary, 2000: 122.*
16. Schwartzman K, Loo V, Oasztor J, Nenzies D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am J Respir Crit Med* 1996; 1154: 1006-12.
17. Pearson ML et al. Nosocomial transmision of multidrug-resisistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. *Anal of Internal Medicine* 1992; 117: 191-6
18. Diaz R, Gomez RI, Garcia N et al. Outbreak of tuberculosis in psychiatric hospital in Havana, Cuba: analysis by convencional and molecular methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5 Suppl 11: 36A.
19. Fennelly KP. Personal respiratory protection against *Mycobacterium tuberculosis*. In: Iseman MD, Huitt GA. *Clinics in Chest Medicine, Tuberculosis*. Philadelphia, Saunders, 1997; 18: 1-17.
20. Cohn DL, Brien RJ. The use of restriction fragment length polymorphism (RFLP) analyses for epidemiological studies of tuberculosis in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 Suppl 1: 16-26.
21. Chemtob D, Goldblatt D, Lavy A et al. TB molecular epidemiology in Israel: a preliminary mapping of strains. *Int J Tubec Lung Dis* 2001; 5 Suppl 11: 36A.

BOLNIČKE PNEUMONIJE

Miodrag Vukčević¹, Milorad Pavlović²

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu¹, Klinički centar Srbije, "

Višegradska 26/20, 11000 Beograd

Institut za infektivne i tropske bolesti², Klinički centar Srbije", Beograd, Srbija

NOSOCOMIAL PNEUMONIA

Miodrag Vukčević¹, Milorad Pavlović²

Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis¹, Clinical Center of Serbia,

No 26/20, Višegradska str., 11000 Belgrade, Serbia"

Institute of Infectious and Tropical Diseases², Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Bolnička pneumonija nastaje 48 sati ili duže od početka hospitalizacije i predstavlja najčešći uzrok smrti u okviru bolničkih infekcija. Etiološka dijagnoza je otežana teškim stanje bolesnika, pa je inicijalna terapija najčešće empirijska. Najčešći izazivači su Gram negativne bakterije, kao što su *Pseudomonas spp.*, i *Acinetobacter spp.* ili stafilokok, rezistentni na brojne antibiotike. Terapijske sheme najčešće obuhvataju cefalosporine III i IV generacije, kao i druge lekove širokog spectra, koji imaju anti-pseudomonas aktivnost (ceftazidim, cefepim, cefpirom, piperacilin, piperacilin-tazobactam, imipenem, ciprofiksacin i flurokinolone novih generacija). Glikopeptidni antibiotici, vankomicin/ teikoplanin, primenjuju se pri sumnji na infekciju meticilin-rezistentnim stafilokokom ili enterokokom. Specifični rizici mogu opravdati uvođenje antibiotika drugih grupa, među kojima su: makrolidni antibiotici ili rifampicin (legionela), klindamicin ili metronidazol (anaerobne bakterije), antigljiivični i drugi antimikrobni lekovi.

Cljučne reči: bolnička pneumonija, antibiotici

ABSTRACT

Nosocomial pneumonia develops at 48 hours or more after the beginning of hospitalization, and it is the leading infection-related cause of lethal outcome among hospitalized patients. The etiologic diagnosis is often made more difficult due to severe condition of the affected, and the initial therapy is usually empirical. Major causative agents may be multiresistant gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinobacter spp.*, or multiresistant staphylococcus. The therapeutical option usually includes cephalosporins of the third and fourth generations, as well as other broad-spectrum drugs and those having anti-Pseudomonas activity (ceftazidime, cefpirome, cefepime, piperacillin, piperacilin-tazobactam, imipenem, mereopenem, ciprofloxacin, and more recent fluorquinolone). Glycopeptide antibiotics (vancomycin, teicoplanin) are indicated when staphylococcal or enterococcal infections are suspected. Specific risks may require additional therapeutic scheme, therefore, the adjunct medicaments may be as follows: macrolide antibiotics or rifampicin (legionella), clindamycin (anaerobic bacteria), antifungal agents and other various drugs.

Key words: nosocomial pneumonia, antibiotics

DEFINICIJA

Bolničke (nozokomijalne, intrahospitalne) pneumonije su infekcije plućnog parenhima nastale 48 sati (ili duže) od početka hospitalizacije, isključujući infekcije u inkubaciji i manifestne infekcije prisutne u vreme prijema obolelog na lečenje. Definicija je nepotpuna

s obzirom da ne obuhvata pneumonije nastale nakon otpusta iz bolnice, izazvane mikroorganizmima koji su “kolonizovali” obolelog u toku hospitalizacije i stoga imaju sve mikrobiološke karakterističke (rezistencija na antibiotike) prouzrokovача intrahospitalnih infekcija (1, 2, 3)

OPŠTE NAPOMENE

Bolničke pneumonije predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta uprkos primeni savremenih antimikrobnih lekova, potporne terapije, kao i preventivnih mera (3). Učestalost bolničkih pneumonija u SAD iznosi oko 5-10 slučajeva na 1000 hospitalizacija, pa one predstavljaju 15-18% svih nozokomijalnih infekcija. Učestalost bolničkih pneumonija je 6-20 puta veća kod bolesnika u kojih je primenjena mehanička ventilacija. Najčešći uzročnici bolničkih pneumonija su bakterije, među kojima se neke posebno izdvajaju zbog većeg epidemijskog potencijala (legionele, na primer). Takođe se sreću infekcije gljivicama i virusima, a ove poslednje (grip) povremeno dobijaju karakteristike “eksplozivnih” bolničkih epidemija .

Smrtnost kod bolesnika sa teškim bolničkim pneumonijama može se kretati od 30-70% i predstavlja oko 15% od svih letalnih ishoda kod hospitalizovanih bolesnika, mada se kod svih umrlih smrtni ishod ne može smatrati direktnom posledicom plućne infekcije. Smrtni ishod je znatno češći ako je prisutna bakterijemija ili su uzročnici infekcije *Pseudomonas aeruginosa* ili *Acinetobacter species*.

DIJAGNOSTIKA INTRAHOSPITALNIH PNEUMONIJA

Sumnja na postojanje intrahospitalne pneumonije postavlja se kada se pri fizičkom pregledu bolesnika, odnosno radiografisanjem pluća, otkrije postojanje novog ili progresivnija već postojećeg plućnog nalaza (1, 2, 3, 4). Nastajanje bolesti najčešće je praćeno pogoršanjem stanja bolesnika, povišenjem telesne temperature, pojavom ili pojačanjem kašlja praćenog manje ili više obilnim, najčešće gnojnim ispljuvom.

Precizna dijagnoza bolničke pneumonije ima u osnovi dva cilja:

- da napravi razliku između inflamatorne, mikroorganizmima izazvane, upale plućnog parenhima, od različitih drugih infiltracija koje na pneumoniju klinički i radiografski liče (atelektaza, embolija, primarne i sekundarne neoplazme i drugo)
- da što pouzdanije utvrdi izazivača pneumonije, razdvajajući ga od brojnih mikroorganizama koji u toku boravka u bolnici vrlo brzo kolonizuju disajne puteve pacijenta.

Sprovođenje klasičnih bakterioloških postupaka za dijagnostiku ovih formi pneumonije čest je otežano teškim stanjem bolesnika koji ne može dati ispljuvak za pregled, ili se ne mogu sprovesti dijagnostički postupci zbog izostanke neophodne saradnje, pa kultivisanje neadekvatno uzetih uzoraka može dati obmanjujuće nalaze.

Među invazivnijim, mnogim ustanovama nedostupnim, dijagnostičkim postupcima najčešće su: bronhoskopija sa bronhoalveolarnom lavazom (BAL), zaštićeno uzimanje uzoraka četkicom (PBS-protected specimen brush). Danas je sve češća indirektna (“slepa”)

brohoalvelarna lavaža sa svakodnevnim sakupljanjem sekreta i semikvantitativnim diferenciranjem mikroorganizama.

Hemokultura je dragocena dijagnostička metoda i treba je obavezno sprovesti, mada su rezultati o procentu pozitivnih nalaza kontradiktorni (3, 4) Terapija antibioticima koju prima veliki broj bolničkih pacijenata i pre razvoja nozokomijalne pneumonije utiče na dobijanje pozitivnog nalaza.

U najvećeg broja obolelih dijagnostika se, najčešće sprovodi cito-bakteriološkim pregledom sputuma, nazofaringealnog aspirata, odošnog uzoraka dobijenih iz traheostoma i endotrachealnih tubusa.

Najveći problem u tumačenju dobijenih nalaza jeste odvajanje "kolonizacije" od stvarnih uzročnika bolesti što može biti delikatan i riskantan postupak. Među bakterijama koje se najčešće pominju kao "kolonizatori" su *S. epidermidis*, Gram-pozitivni bacili sem *Nocardie*, *Haemophilus spp.* (sem *H. influenzae*), *Micrococcus*, *Enterococcus* i u većini slučajeva *Candida sp.*

U tabeli 1. prikazani su najčešći uzročnici nozokomijalnih pneumonija, koji se u kliničkoj praksi po pravilu izoluju kada je moguće adekvatno sprovesti dijagnostički postupak i dobiti uzorke iz dubljih, sekundarno nekontaminiranih disajnih puteva.

Svaka ustanova zavisno od higijenskih mera, doktrine upotrebe antibiotika i brojnih drugih faktora ima specifično selekcionisane uzročnike intrahospitalnih infekcija, pa i pneumonija.

Izazivači se razlikuju i prema bolesničkim grupama, odnosno prisustvu specifičnih faktora rizika u njihovim okvirima, za nastanak pneumonije (3). Selekcionisanje izazivača vezano je i za dijagnostičke postupke koji su primenjeni u toku hospitalizacije, posebno korišćenih za verifikaciju eventualnih bronho-pulmonalnih oboljenja, kao i za imunosupresivnu, pa i antimikrobnu terapiju koju je oboleli primao u vreme nastanka intrahospitalne pneumonije (tabela 5).

Bakterije (tabela 1), najčešći izazivači bolničkih pneumonija, potiču iz više različitih izvora, uključujući endogenu floru samog bolesnika, drugih pacijenata u okolini i bolničkog osoblja.

Kontaminirani instrumenti, bolnička sredina (vazduh, ventilacioni uređaji) i posebno kontakt sa bolničkim personalom predstavljaju vrlo važne puteve širenja svih intrahospitalnih infekcija, pa i nozokomijalnih pneumonija.

Bakterijske bolničke pneumonije **rano nastale** (tokom prvih 5 dana hospitalizacije) su najčešće uzrokovane *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella cathartalis* ili *Haemophilus influenzae*. Pneumonije sa **kasnim početkom** (nastale > od 5 dana nakon hospitalizacije) su zatno češće uzrokovane *Klebsiella* ili *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Staphylococcus aureus*-om. Uzročnik često može biti i mešana bakterijska flora.

U univerzitetskim bolnicama Gram negativne bakterije su izazivači intrahospitalnih pneumonija u oko 60% . Infekcije uzrokovane *S. aureus* javljaju se u oko 20-40% obolelih. Kod teško obolelih, koji obično imaju više hroničnih oboljenja, primaju više antibiotika i podvrgnuti su invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima, pneumonije najčešće

izazivaju multirezistentni sojevi bakterija. Ovo se posebno odnosi na bolesnike kod kojih je primenjena mehanička ventilacija (MV). Prema Rellou i sradnicima kod ovih bolesnika prisustvo methicillin rezistentnih sojeva *S. aureus* je znatno verovatnije ukoliko su prethodno dobijali kortikosteroide, bili stariji od 25 godina, imali prisutnu hroničnu plućnu bolest ili su prethodno dobijali antibiotike.

Legionella pneumophila se najčešće pojavljuje kao bolnička infekcija u uslovima gde postoje poremećaji ventilacije odnosno gde je ona vezana za recirkulaciju vlažnog vazduha. Ovoj infekciji su posebno podložni imunokompromitovani bolesnici i osobe koje su primale kortikosteroide. Smrtnost kod nozokomijalnih penumonija uzrokovani *L. pneumophilom* kreće se i preko 40% i dvostruko je viša u odnosu na vanbolničke infekcije ovom bakterijom.

Najčešći uzročnik bolničkih infekcija respiratornog trakta među virusima je influenza a potom respiratorni sincicijalni virusi (RSV). Većina bolničkih infekcija prati vanbolničke epidemije, i češća je kod starijih, imunokompromitovanih ili bolesnika sa hroničnim bolestima.

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK INTRAHOSPITALNIH PNEUMONIJA

Posebno značajni faktori rizika za nastanak pneumonija su odmaklo životno doba obolelog, prisustvo ranijih akutnih i hroničnih obolenja, posebno bronhopulmonalnog sistema, hirurške intervencije (torako-abdominalne na prvom mestu), imunosupresivna terapija, poremećaj svesti, gojaznost ili malnutricija i pušenje (3). Od značaja su i duži boravak u bolničkoj sredini, posebno u jedinici intenzivne nege, primena antibiotika i primena različitih invazivnih dijagnostičko-terapijskih procedura kojima se narušavaju ili zaobilaze prirodne odbrambene barijere respiratornog trakta. Prema gruboj proceni učestalost penumonija kod bolesnika na MV iznosi 1-3% po danu od momenta intubacije, a incidenca ima je maksimalna između 5. i 15. dana .

Dva osnovna patogenetska mehanizma leže u nastanku bolničkih pneumonija:

- aspiracija flore iz gornjih disajnih puteva
- infekcija plućnog parenhima raznošenjem bakterija krvnog strujom (“metastatska pneumonija”)

Većina bolničkih (nozokomijalnih) pneumonija rezultat je aspiracije bakterija iz orofarinksa ili želudca. Otprilike 45% zdravih ljudi aspirira tokom sna, ali je ova pojava znatno češća kod bolesnika sa poremećenim stanjem svesti, poremećajima gutanja, otežanim pražnjenjem želudca ili smanjenim crevnim motilitetom. Aspiracija može biti umanjena kod bolesnika na MV ukoliko se primeni polusedeći položaj, ako on nije kontraindikovano. Kolonizacija Gram negativnim bacilima disajnih puteva prisutna je kod 35% umereno teških i 73% životno ugroženih bolesnika. Nakupljanje sekreta koloniziranog bakterijama u predelu gumenog zaptivača (“kafa”), i propustljivost oko njega povećavaju rizik infekcije. Primena kontinuirane sukcije subglotičnog sekreta znatno smanjuje učestalost bolničkih pneumonija.

Gastrična kolonizacija je takođe potencijalni uzrok trahealne kolonizacije, posebno kod bolesnika na MV. Pored starijeg životnog doba, gastrointestinalnih obolenja, čest ra-

zlog za sniženu vrednost pH žludačnog sadržaja i time povećanu mogućnost bakterijske kolonizacije predstavlja i primena antacida i H2 blokatora. Nekoliko studija pokazalo je da je učestalost bolničkih penumonija kod bolesnika na MV znatno niža pri davanju sucralfata nego pri primeni H2 blokatora, obzirom da on nema veći uticaj na pH želudca. Pravilna enteralna ishrana i rana nutricija su važna potporna terapija kod životno ugroženih bolesnika, kako zbog održavanja epitelne barijere tako i zbog prevencije migracije bakterija iz gastrointestinalnog trakta.

Gram negativni bacili su često prisutni u visokim koncentracijama u bolničkoj sredini i na rukama bolničkog osoblja. Propisno pranje ruku pre i posle kontakta sa bolesnikom je efikasan način u sprečavanju širenja bolničkih infekcija, ili se preporučuje upotreba sterilnih rukavica, koje se moraju menjati za svakog bolesnika.

Neadekvatno održavanje bolničke higijene i ventilacije, posebno ako se koristi recirkulacija nefiltrovanog vlažnog vazuda, nesumnjivo utiču na kolonizaciju bolesnika patogenim mikroorganizmima, čime se značajno povećava i nastanak intrahospitalnih pneumonija.

Poseban značaj ima pravilno održavanje aparata koji se koriste u terapijske svrhe, na prvom mestu respiratora. Prema današnjim preporukama zamena izmenljivih delova ventilacijskog kruga (tubusa) pri MV vrši se na 7 dana ili prema kliničkim indikacijama. Kako je nazogastrični tubus značajan faktor rizika za nastanak nozokomijalni pneumonija njegova primena oralnim putem smanjuje incidencu sinuzitisa i nozokomijalnih pneumonija. Najčešći uzročnici sinusitisa kod ovih bolesnika su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.*

Tabela 1. Najčešći uzročnici nozokomijalnih pneumonija

BAKTERIJE		80-90%
Gram negativni bacili	50-70%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Enterobacteracea		
<i>Staphylococcus aureus</i>	15-30%	
Anaerobne bakterije	10-30%	
<i>Hemophilus influenzae</i>	10-20%	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-20%	
Legionella	4%	
VIRUSI		10-20%
Cytomegalovirus		
Influenza		
Respiratory syncytial virus		
GLJIVE	<1%	
Aspergillus		

TERAPIJA NOZKOMIJALNIH PNEUMONIJA

Efikasne preventivne mere, brza dijagnoza i adekvatna terapija trebalo bi da značajno doprinesu smanjenju smrtnosti od nozokomijalnih pneumonija (5, 6, 7, 8, 9 10).

Lečenje antibioticima je terapijska mera od koje se očekuje da bitno utiče na preživljavanje obolelih od intrahospitalnih pneumonija. Odgovor na pitanje u kojoj meri su antibiotici delotvorni kod bolesnika čiji je život ugrožen nozokomijalnom pneumonijom na žalost nije jednoznačan. Rezultati studija sprovedenih u bolesnika sa ARDS-om (acute respiratory distress syndrome - "distres sindrom odraslih") o vrednosti antibiotika u kontrolisanju plućne ili vanplućne infekcije koja se razvila u tih bolesnika, nisu dali ohrabrujuće odgovor-ishod je bio u obe grupe vrlo loš. Boničke pneumonije su doprinoseći faktor letalnom ishodu kod 33-50% bolesnika kod kojih se on očekuje zbog drugih bolesti, pa je nerežno očekivati da antibiotici izmene njihovu prognozu. Najnovije studije su pokazuju da odgovarajuća terapija ipak znatno utiče na ishod bolesti i kod najtežih bolesnika sa nozokomijalnim pneumonijama, pokazujući da odgovarajuća antimikrobna terapija dovodi do povoljnog ishoda u čak 70-80% obolelih, kod kojih osnovna bolest nije fatalna, odnosno nije u terminalnoj fazi razvoja.

Pravovremeno korišćenje antibiotika, uz maksimalno poštovanje važnih farmakodinamskih i farmakokinetičkih osobina ovih lekova uslov su terapijskog uspeha, posebno kod životno ugroženih bolesnika, gde po pravilu ima malo vremena za terapijske korekcije.

S obzirom da su klinički kriterijumi za dijagnozu pneumonija "osetljivi", ali ne i specifični, a da brojni pomenuti dijagnostički testovi, s druge strane, mogu biti specifični ali nedovoljno senzitivni, sa sigurnošću se može definisati prisutvo pneumonije samo kod dela stvarno obolelih. Stoga je neophodno pre otpočinjanja empirijske terapije pažljivo razmotriti i druge potencijalne faktore koji bi objasnili pojavu povišene temperature i plućnih infiltrata u životno ugroženih bolesnika. Ovakav pristup međutim ne dozvoljava odlaganje terapije. Tokom primene empirijske terapije neophodno je pratiti bolesnike i izdvojiti one kod kojih inicijalno lečenje ne daje povoljni efekat, radi blagovremenog sprovođenja dopunskih i korekcionih dijagnostičko-terapijskih koraka.

Prodiranje antibiotika do mesta infekcije je bitna farmakokinetička osobina, iako je izvesno da samo njihova koncentracija u bronhijalnim sekretima i tečnostima koje oblažu epitel disajnih puteva ne predstavlja jedino značajan parametar za predviđanje njihove efikasnosti (5, 6, 8).

Aminoglikozidni antibiotici, godinama mnogo korišćeni u terapiji nozokomijalnih pneumonija, imaju relativno lošu penetraciju i dostižu u plućima 30-40% serumskog nivoa. Beta-laktamski antibiotici dostižu oko 50% serumskog nivoa u bronhijalnim sekretima. Fluorokinoloni dobro prodiru u plućni parenhim i prema nekim studijama dostižu bronhijalne i plućne koncentracije koje su jednake ili čak i više od serumskih. Na osnovu ovih podataka aminoglikozidne antibiotike ne treba davati kao monoterapiju za lečenje plućnih infekcija izazvanih osetljivim mikroorganizmima, pre svega Gram negativnim crevnim bakterijama i pseudomonasom, posebno i zato što je moguća njihova inaktivacija u kiselom sredini kakvu srećemo kod pneumonija. Njihova primena u opravdana je zbog sinergističkog delovanja sa beta-laktamskim antibioticima u infekcijama izazvanim gram-negativnim bakterijama posebno *P.aeruginos*-om, koji na žalost može da razvije i u toku terapije rezistenciju na najveći broj antibiotika.

Na antimikrobni učinak antibiotika pored “vrha” uticaj nesumnjivo ima i dužina održavanja koncentracije leka u serumu i na mestu infekcije. Poznato je da su pojedini antibiotici, uslovno govoreći, baktericidni dok drugi imaju bakteriostatsko delovanje. Efekat aminoglikozidnih antibiotika i fluorohinolona najvećim delom se vezuje za maksimalno postignutu koncentraciju na mestu infekcije, dok je “trajanje” koncentracije u drugom planu. Ovi antibiotici pored toga imaju i produžen postantibiotski efekat (PAE), koji označava da postoji supresija bakterijskog rasta i razmnožavanja i kada im je koncentracija ispod minimalne inhibitorne (ispod MIK-a) za “ciljani” mikroorganizam, uz uslov da su u početnoj fazi lečenja tu koncentraciju višestruku nadmašili.

Drugi antibiotici kao npr. vankomicin i beta-laktamski antibiotici, imaju baktericidno delovanje ali vremenski zavisno, što znači da je neophodno da im koncentracija stalno bude oko, odnosno iznad MIK-a. Beta-laktamski antibiotici pokazuju vrlo kratko PAE prema gram-negativnim bakterijama, ili ga nemaju (penicilin, cefalosporini, aztreonam) Izuzetak predstavljaju beta-laktamski karbapenemski antibiotici (kao što je imipenem i meropenem) koji pokazuje PAE na crevne gram negativne bacile i *Pseudomonas aeruginosa*-u. Ovi farmakodinamski fenomeni utiču na izbor antibiotika i još više na način primene i doziranja. Zbog delovanja zavisnog od koncentracije i PAE, najbolje je davati aminoglikozidne antibiotike u jednoj dnevnoj dozi, čime se postiže za kratko vreme maksimalna koncentracija, najbolji antimikrobni učinak i istovremeno redukuje toksičnost za bubrege. Farmakodinamsko pravilo davanja beta laktamskih antibiotika nalaže potrebu njihovog ravnomernog raspoređivanja u dozi koja će stalno održavati željenu serumsku odnosno tkivnu koncentraciju. U tabeli 2 prikazane su farmakodinamske karakteristike antibiotika koji se najčešće koriste u terapiji intrahospitalnih pneumonija, s ciljem da se pravilnijim korišćenjem ovih lekova ostvari njihov maksimalan antimikrobni učinak, uz redukciju troškova lečenja i pojave neželjenih efekata terapije.

Tabela 2. Važne farmakodinamske karakteristike antibiotika koji se češće koriste u terapiji intrahospitalnih pneumonija

BAKTERICIDNI PRI MIK, KRATOKTRAJNI ILI BEZ PAE, MAKSIMALNO VREME TRAJANJA KONCENTRACIJA KOJE SU IZNAD MIK Penicilin Cefalospirini Aztreonam
BAKTERICIDNI PRI VISOKIM KONCENTRACIJAMA, PRODUŽEN PAE, MAKSIMALNE VREDNOSTI SRUMSKOG PIKA, INTERVAL DOZIRANJA MANJE KRITIČAN Aminoglikozidi Florkinoloni
BAKTERICIDNI PRI MIK, PRODUŽEN PAE, KONCENTRACIJE SE MOGU KRETATI ISPOD MIK Imipenem Klindamycin Vankomicin Makrolidi

Optimalna terapija nozokomijalnih pneumonija nesumnjivo je oslonjena na identifikaciju izazivača i rezultate testiranja njegove osetljivosti na antimikrobne lekove. Kako je ovaj zadatak teško u optimalnom vremenskom peirodu ostvariti inicijalna, empirijska terapija ima više putokaza:

- težina kliničke slike (tabela 3)
- vreme nastanka pneumonije, na osnovu kojeg se može prepostaviti izazivači terapija prilagoditi njegovoj empirijski poznatoj osetljivosti (rana<3 odnosno 5 dana – pneumokok, hemofilus, moraksela, kasna>5 dana stafilokok, pseudomonas, Gram negativne crevne bakterije),
- prisutni posebni faktori rizika, koji favorizuju nastanak nozokomijalnih pneumonija izazvanih posebnim mikroorganizmima (koma, dijabetes-stafilokok, dugotrajna MV-pseudomonas, terapija glikokortikoidima i citotoksičnim lekovima-legionela i drugo, detaljno prikazano u tabeli 5).
- kliničke i radiografske odlike infekcije koje bi mogle da upute na etiološki agens kao što su: tipične promene na koži za stafilokoknu ili pseudomonas infekciju, bulozne promene na radiografiji tipične za stafilokok, intersticijska pnuemonija u bolničkim uslovima karakteristična za legionelu, na primer,
- epidemiološki podaci koji bi mogli da ukažu na etiologiju kao što su: epidemija gripa, epidemija respiratorne bolesti u odeljenju novorđenčadi (respiratorni sincicijelčni virusi, pojava većeg broja obolelih u ustanovama sa zatvorenim ventilacionim sistemima sugestivne kliničke slike (proliv, afekcija zglobova uz pneumoniju) za legionelozu i drugo.

Tabela 3. *Odlike teške nozokomijalne pneumonije*

Neophodnost hospitalizacije u jedinicama intenzivne nege Respiratorna insuficijencija Neophodna mehanička vetnilacija ili primena >35% O ₂ radi obazbeđivanja O ₂ saturacije Hb >90% Brza progresija na Rtg snimku pluća uz multilobarne promene ili prisustvo kavitacija	Septičko stanje Hipotenzija (sistolni pritisak < 90 mmHg ili dijastolni < 60 mmHg) Neophodna primena vasopresorne susptance >4 h Oligurija sa diurezom < 20 ml/h Akutna renalana insuficijencija koja zahteva dijalizu
--	--

Preporuke za empirijsko lečenje date su od strane Američkog torakalnog društva (American Thoracic Society) i njihov pregled, modifikovan prema Bartlettu, dat je u tabeli 4.

Slične terapijske preporuke mogu se naći u drugim aktuelnim raspravama o nozkomijalnim pneumonijama (5, 9), koje kao zaključak podvlače da se terapija nozokomijalnih pneumonija jednim antibiotikom može sprovoditi samo kod bolesnika koji:

- nisu teško (“kritično”) bolesni,
- kod kojih nema kliničkih ni laboratorijskih znakova bakterijemije,

- kod kojih nije dokazan (i ne očekuje se) pseudomonas kao uzročnik infekcije, obzirom da on u toku terapije jednim, na početku lečenja odgovarajućim, antibiotikom lako stvara rezistenciju.

Tabela 4. Terapija nozokomijalnih pneumonija

1. Laka ili umerena pneumonija, bez faktora rizika, sa početkom u bilo koje vreme u toku hospitalizacije ili teška pneumonija sa ranim početkom	
Osnovni mikroorganizmi	Antibiotici
<ul style="list-style-type: none"> • Enterični gram-negativni: <ul style="list-style-type: none"> - Enterobacter spp - Escherichia coli - Klebsiella spp - Proteus spp - Seratia maresc. • Haemophilus infl. <ul style="list-style-type: none"> • MRSA • S. pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> • II ili III generacija cefalosporina (cefuroxim, ceftriaxon) • IV generacija cefalosporina (cefepim, cefpirom) • β-Lactam/ β-Lactamaza inhibitor u kombinaciji (ampicillin/sulbactam, ticracillin/clavulanat, piperacillin/tazobactam) • Ako je bolesnik alergičan na penicilin: <ul style="list-style-type: none"> - Fluoroquinoloni (ciprofloxacina, u koliko se ne sumnja na S. Pneumoniae) - Clindamycin/aztreonam
2. Laka ili umereno teška pneumonija sa faktorom rizika za specifične mikroorganizme, početak u bilo koje doba hospitalizacije	
Osnovni mikroorganizmi - plus	Osnovni antibiotici - plus
<ul style="list-style-type: none"> • Anaerobi: <ul style="list-style-type: none"> - Abdominalna operacija - Značajna aspiracija 	<ul style="list-style-type: none"> • Klindamycin ili β-Lactam/ β-Lactamaza inhibitor (sam)
<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus: <ul style="list-style-type: none"> - Koma - Povreda glave - Diabetes mellitus - Renalna insuficijencija 	<ul style="list-style-type: none"> • \pm Vancomycin (dok se ne isključi MRSA)
<ul style="list-style-type: none"> • Legionella spp: <ul style="list-style-type: none"> - Visoke doze kortikost. 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrolidi \pm rifampin
<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomona aeruginosa: <ul style="list-style-type: none"> - Produžen boravak u IJ - Prethodni antibiotici - Kortikosteroidi - Plućne bolest 	<ul style="list-style-type: none"> • Lečenje kao kod teških pneumonija
3. Teška pneumonija sa ranim početkom i specifičnim faktorima rizika ili teška pneumonija sa kasnim početkom	
Osnovni mikroorganizmi - plus	Osnovni antibiotici - plus
<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomonas aeruginosa • Acinetobacter spp 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglycosid ili ciprofloxacina plus: <ul style="list-style-type: none"> - Antipseudomonasni penicilin - Cefepim ili cefoperazon, (ceftazidim) - Imipenem ili meropenem - Aztreonam (samo za gram negativne)
<ul style="list-style-type: none"> • Razmotriti MRSA 	<ul style="list-style-type: none"> • \pm Vancomycin

Lekovi koji se najčešće preporučuju kao “monoterapijski početak” treba farmakodinamskim i farmakokinetičkim kvalitetima da efikasno utiču na infekciju izazvanu najčešćim (osnovnim “cor”) uzročnicima, među kojima su: *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Protesu* spp., *Serratia marcescens* i *H. influenzae*.

Većina autora je zato za empirijski početak prihvatila godinama kombinaciju genamicina i cefazolina (ili srodnog cefalosporinskog antibiotika) ili se, ako to stanje pacijenta dozvoljava, opredeljuje za cefalosporine druge i treće generacije (cefuroksim, cefotaksim, ceftriakson), odnosno za kombinaciju ampicilin-sulbaktam, odnosno fluorokinolone (ciprofloksacin, ofloksacin, fleroksacin i sve češće za fluorokinolone novije generacije, kakve je levofloksacin). Na izbor antibiotika nesumnjivo će, kako je već rečeno, u manjoj ili većoj meri uz stanje bolesnika odlučivati i izgled radiografske senke, njena distribucija i druge karakteristike koje bio mogle biti relevante za etiološku dijagnozu.

Ako postoje rizični faktori koji sugerišu mogućnost infekcije posebnim bakterijskim sojevima uz antibiotik za osnovnu (“cor”) grupu dodaje se lek kojim se deluje i na očekivani mikroorganizam (tabela 5), naročito ako u prilog infekcije tim mikroorganizmom govori izgled radiografske senke (za stafilokok multilokularno uz obrazovanje bula, kavitacije za pseudomonas, delom intersticijska distribucija za legionelu i drugo). Tako se pri očekivanju stafilokoka uz osnovni antibiotik dodaje antistafilokokni lek (okascilin, nafcilin) ali i sve češće vankomicin /teikoplanin, s obzirom da je bolnički stafilokok sve češće rezistentna na beta-laktamske antibiotike. Ako se očekuju legionele osnovnoj grupi dodaje se makrolidni antibiotik i eventualno rifampicin, pri očekivanju anaerobne flore metronidazol odnosno klindamicin (ako ove bakterije već nisu obuhvaćene osnovnim lekom, ampicilin-sulbaktamom, na primer).

Tabela 5. Specifični faktori rizika koji utiču na modifikovanje terapije

Rizik	Antibiotik koji se dodaje uz osnovni
Rizik od prisutne anaerobne infekcije (Abdominalni hirurški zahvat, aspiracija, putridna sekrecija) <i>Staphylococcus aureus</i> (Koma, trauma glave, infuluza, diabetes, renalna insuficijencija, parenteralna primena lekova) <i>Legionella</i> (Kortikosteroidi) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Produžen boravak u jedinicima intenzivne nege, primena antibiotika, bolesti pluća, neutropenija	Klindamycin (u kombinaciji) ili betalactam-betalactamaza inhibitor (sam) Vancomycin Erythromycin ili ciprofloksacin±rifampin Lečiti kao teške nozokomijalne pneumonije

Posebnu terapijsku shemu zahteva dokazana ili verovatna infekcija *Pseudomonas aeruginosa*-om i srodnim ili po rezistotipu sličnim bakterijama (*Acineobacter* napr.). Već je pominjano da *pseudomonas* u toku mono-terapije može da razvije rezistenciju na primen-

jeni lek. Zato sve terapijske sheme predviđaju kombinovanu terapiju koja se najčešće sastoji od aminoglikozidnog antibiotika (najčešće amikacina) i antipseudomonas beta laktamskog antibiotika (ceftazidim, cefsulodin, cefoperazon, piperacilin-tazobaktam, aztreonam, imipenem/meropenem, sekuropen i sl), s obzirom da ove dve grupe deluju sinergistički na pseudomonas. Kombinacija beta laktamskog antibiotika sa fluorokinolonom, najčešće ciprofloksacinom, pokazala je kliničku efikasnost (iako ovi antibiotici ne deluju sinergistički na pseudomonas) što se delimično objašnjava dobrom penetracijom florokinolona u plućno tkivo (6). Kombinovana terapija po pravilu se primenjuje kada se kao izazivač izoluje stafilokok, posebno ako je meticilin rezistentaa (tada se obično uz glikopeptidni antibiotik dodaje lek na koji bakterija pokazuje osetljivost), kao i kada je uzročnik iz grupe legionela, gde se uz makrolidni antibiotik najčešće dodaje rifampicin.

Terapija najtežih formi nozokomijalnih pneumonija povremeno ima polipragmatski karakter. To se opravdava visokom smrtnošću obolelih od ovih oblika oboljenja, otežanim sprovođenjem dijagnostičkog procesa i često brojnim mikrobiološkim nalazima među kojima je zaista teško odvojiti bakterije koje kolonizuju disajne puteve (a mogu biti potencijalni uzročnici) od stvarnih izazvača pneumonije. Ona se najčešće sastoji od dva leka za Gram negativne bakterije, koji po pravilu imaju antipseudomonas aktivnost (ceftazidim, cefepim, imipenem/meropenem, aztreonam, ciprofloksain ili amikacin na primer), leka sa meticilin rezistentni stafilokok (najčešće vankomicin ili teikoplanin) a ovoj kombinaciji u posebnim okolnostima (cistostatici, glikokortikoidi) se dodaje makrolidni antibiotik ili antigljivični lek (flukonazol, na primer). Blagovremeno svođenje ovakve terapije u željene, realne okvire od dva leka moguće je ako se stanje pacijenta poboljša, odnosno ako se kliničko-laboratorijskim ispitivanjima izoluje pravi izazvač bolesti (izolacija iste bakterije hemokulturom i iz sputuma na primer). Pored saznanja da je ovakva terapija zdravstveni rizik za bolesnika, iz više aspekata, pa i zbog interakcije lekova na koju lekar treba da obrati posebno pažnju, njeno sprovođenje je izrazito skupo, pa je opravdan svaki dijagnostički pokušaj koji dodatno ne ugrožava bolesnika a ima realne izgleda da doprinese etiološkoj dijagnozi.

Za lečenje nozokomijalnih pneumonija važi pravilo da je u početnoj fazi najbolje davati lekove parenteralno, intravenski, u maksimalno predviđenim dozama, odnosno u dozama prilagođenim stanju pacijenta i njegovih eliminacionih organa (bubrega pre svega).

Poslednjih godina u svetu, a i kod nas u oblasti lečenja nozokomijalnih infekcija, pa i bakterijskih pneumonija mesto zauzimaju, uslovno govoreći, novi lekovi. Ovakav "prodor" uslovljen je sve bržim razvojem rezistencije bakterija koje se pojavljuju kao uzročnici nozokomijalnih infekcija. Tako se uz vankomicin za lečenje infekcija izazvanih Gram pozitivnim bakterijama afirmisao, za enterokok posebno efiksan, teikoplanin (koji dobro deluje i na druge Gram pozitivne bakterije). Na multirezistentne Gram pozitivne bakterije (meticilin rezistentna stafilokok, penicilin rezistentan pneumokok i vankomicin rezistentan enterokok), efiksano deluju i streptogramini (kombinacija kvinupristina/ dalfopristin) koji polako ulaze u kliničku praksu, i posebno oksazolidinoni (Linezolid, na primer: Među beta laktamskim antibioticima poseban značaj je dobila IV generacija cefalosporina (cefepim dihidrohlorid,

cefpirom) koji efikasno deluju na brojne Gram negativne bakterije, dok osevast u ovom momentu pokazuje i značajan broj sojeva enterokoka i pseudomonasa. Posebno širok antimikrobni spektar, uz farmakokinetiku bolju od srodnih lekova (bolje prodire od imipenema u CNS) pokazuje meropenem, koji je već našao značajno mesto u lečenju najtežih infekcija. Porodici karbapenema pridružuje se i ertapenem, čija je prednost mogućnost primene jedan put dnevno. Među novim fluoro-kinolonima posebnu efikasnost in vitro prema sojevima Gram negativnih i Gram pozitivnih, pa i anaerobnih intrahospitalnih bakterija pokazali su levofloksacin, trovafloksacin, grepafloksacin, gatifloksacin, moksifloksacin i klinafloksacin. Uspešna primena ovih lekova u prvim kliničkim studijama nagoveštava da će verovatno imati značajno mesto u terapiji nozkomijalnih infekcija pa i pneumonija, posebno zato što je njihova koncentracija u plućnom tkivu visoka.

Aspergillus zauzima glavno mesto među gljivicama koje se javljaju kao izazivači nozkomijalnih pneumonija. Nekrotizanta plućna inflamacija u imunokompromitovane osobe, posebno nakon duže terapije antibioticima sugerise mogućnost infekcije ovim mikroorganizmom. Kavitacije se najčešće javljaju u fazi kada se pacijent oporavlja od neutropenije. Infekcija se može širiti intrapulmonalno, ali i hematogeno. Nalaz gljivice u sputum može značiti kolonizaciju, ali je obavezujući u neutropeničnih bolesnika sa pneumonijom. Amfotericin B (1-1,5 mg/kg dnevno) ostaje lek izbora, dok za lakše oblike bolesti, u boljem imunološkom stanju pacijenta, itrokonazol (2 x 200mg/ dnevno) može biti alternativa.

Terapija influenza A-pneumonije može se sprovesti amantadinom (200 mg/ dnevno), odnosno rimantadinom, ali se u poslednje vreme zbog efikasnosti u prevenciji i terapiji gripa posebno ističu "neuraminidazni" inhibitori, kakav je oseltamivir fosfata. Ribavirin, korišćen u vidu aerosola, deluje na infekciju virusima influenza i posebno na infekciju izazvanu respiratornim sincicijijalnim virusima kod dece.

Dužinu lečenja obolelih od nozkomijalnih pneumonija teško je precizno definisati pa većina studija u kojima se analizira ova problematika ne daje u tom smislu precizna uputstva. Većina autora (5, 9, 10) ipak navodi dve nedelje lečenja kao željeni minimum, pri čemu se posle tog perioda obično sa intenzivne parenteralne terapije, do kliničko-laboratorijskog saniranja najčešće prelazi na antibiotik za oralnu primenu, dobre biološke raspoloživosti koji spektrom obuhvata dokazanog ili verovatnog uzročnika intrahospitalne infekcije (fluorokinolon, ciprofloksacin na primer, ako je Gram negativna enterična bakterija u pitanju ili pseudomonas). Na dužinu lečenja ima uticaj i izazivač oboljenja. Tako je poznat da se infekcije H. influenzae leči znatno kraće (oko 10 dana) od pneumonija koje izaziva P. aeruginosa ili srodni Acinetobacter spp., koje su inače prognostički izrazito lošije i zahtevaju intenzivno parenteralno lečenje od 3 nedelje i duže, posle čega se prelazi na odgovarajuće lekove za oralnu primenu.

Na prognozu nozkomijalne pneumonije, pored izazvača i težine kliničke slike uticaj imaju i druge, odnosno osnovne bolesti zbog koje je bolesnik hospitalizovan, tip i veličina operativnog zahvata (ako je sproveden), prisutne hronična (bronhopulmonalne, kardiovaskularne, bubrežne i jetrine bolesti) oboljenja, dob obolelog. Brojni naizgled manje važni

faktori kao što su pušenje, alkoholizam, pothranjenost ili gojaznost, mogu značajno uticati, posebno ako su prisutni u većem broju, na ishod jednog po život rizičnog stanja kakva je nozokomijalna pneumonija.

U okviru iznetih terapijskih preporuka vidan je naglasak na kliničko-empirijskom pristupu, što se opravdava činjenicom da je etiološka dijagnostika nozokomijalnih infekcija često složen, dugotrajniji, pa i nesiguran postupak. Treba međutim napomenuti da su u okvirima "čisto empirijskog" zaključivanja moguće greške vezane za potencijalne bakteriološke agense i preporučenu terapiju.

ZAŠTITA OD BOLNIČKIH PNEUMONIJA

Mere zaštite pomenute su u okviru navođenja rizika za nastanak bolničkih pneumonija. Izvesno je da vakcinacija hroničnih bolesnika protiv gripa, regulisanje telesne težine, opravka zuba i održavanje higijene usne duplje, uz kontrolu hroničnih bolesti (dijabetes, stanje srca i sl) mogu značajno smanjiti rizik za nastanak bolesti u osoba koje se planirano spremaju za hospitalizaciju zbog hirurškog zahvata, na primer.

Iako selektivna dekontaminacija gastrointestinalnog trakta, lokalnom primenom neresorbivnih lekova (ili kinolona sa antigljivičnim lekom), značajno smanjuje kolonizaciju (11) i broj respiratornih infekcija u osoba na veštačkoj ventilaciji, nema sigurnih dokaza da ona ima uticaja na moratlite .

Vrednost sistemske profilakse antibioticima nije dokazana, pa se zbog straha od selekcionisanja multirezistentnih izazvača bolesti ona od većine autora ne preporučuje (12, 13, 14).

Među merama za koje je prihvaćeno da imaju korist u sprečavanju nozokomijalnih pneumonija najčešće se navode(13):

- dobro pranje i dezinfekcija ruku, odnosno nošenje novih rukavica pri svakom pristupu pacijentu,
- dobro čišćenje i pranje svih korišćenih predmeta koji će se ponovno koristiti u terapiji bolesnika, a koji će biti dezinfikovani odnosno resterilisani,
- adekvatna dezinfekcija odnosno sterilizacija svih predmeta koji se koriste u reanimaciji, kao što su gumene maske, vreće za vazduh "air-way" i slično,
- upotreba samo sterilnih tečnosti u "nebulalazerima i humidiferima",
- ne unositi nesterilnu tečnost i katetere za aspiraciju u disajne puteve pacijenata na veštačkoj ventilaciji,
- ne menjati rutinski tubus češće 5-7 dana,
- ne mešati delove respiratora, odnosno dijagnostič• ko-terapijska pomagala između pacijenta,
- držati pacijenta, ako je moguće u polusdecem položaju, sa glavom uzdignutom 30° u odnosu na podlogu,
- ograničiti profilaksu gastro-intestinalnog krvavljenja H₂ blokatorima, bolji efekt ima sukralfat,
- smiriti bolove koji onemogućavaju duboko disanje i kašalj,

- izolovati, odnosno skupiti na jednom mestu, pacijente sa infekcijom uzrokovanom istim tipom rezistentne bakterije, kakav je meticilin-rezistentna stafilokok.

LITERTURA:

1. A Consensus Statement. Hospital-Acquired pneumonia in Adults: Diganosis, Assesment of Severity, Initial Antimicrobial Therapy, and Preventive Strategies. *Am J Resp Crit Care Med*, 1996, Vol 153, 1711-1725.
2. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest*, 1995, 108, 26S-34S.
3. Cellis R., et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prgonosis. *Chest*, 1993, 318-324.
4. Christopher G, A'Court C. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest*, 1995, 108, 17S-25S.
5. Cunha, B. A.: The antibiotic treatment of community -acquired, atypical and nosocomial pneumonias. *Med. Clin of North Am* 1995, 79: 581-97.
6. Honezbourne D. Antibioti penetration in lung tissue. *Thorax*, 1994, 49, 104-106.
7. Johanson WGI, Pierce AK, Sanford J, et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Am Intern Med*, 1972, 77, 701-706.
8. La Force, F.M. Pharmacodynamics of antimicrobial agnts as a basis for determine dosage regimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989. 8, 61-68.
9. Niderman M. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am*, 1994, Vol 78, No 5, 1223-1141.
10. Pennington, J. E.: Nosocomial respiratory infections. In: Menndell G. L, Bennett J. E, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, Fourt Edition, Chrchill Livingstone, New York, Edinburgh 1995, pp 2599- 607.
11. Ramsay, G., Van Saene, R., : Selective Gut decontamination in intensive care and surgical practice: where are we? *Word J Surg* 1998, 22: 164-170.
12. Rello J at all. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin resistant and methicillin sensitive episodes. *Am J Resp Crit Care Med*, 1994, 150, 1545-1549.
13. Seifert H. : Pnemonia In: Wenzel, Edmond, Pittet et all. A guide to infection control in the hospital, An official publication of the International society for infectious diseases, B. C Decker Inc, Hamilton-London 1998, pp 96-99.
14. Sidenfeld J et al. Incidence, site, and outcome of infections in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev Respir. Dis*. 1986, 134, 12-16.

INFEKCIJE VASKULARNOG KATETRA U KRITIČNO OBOLELIH

Dragan Vučović

Institut za anesteziologiju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa?

VASCULAR CATHETER-ASSOCIATED INFECTION IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Dragan Vučović

Institute of anesthesiology and reanimtion, Clinical centre of Serbia, Belgrade

Adresa?

SAŽETAK

Postoje tri mogućnosti za infekciju vaskularnog katetera: prodorom bakterija sa kože preko spoljne površine katetera, prodorom mikroorganizama kroz lumen katetera i infekcijom iz krvi u toku bakterijemije ili sepsa nekateterskog porekla.

Aktuelna ispitivanja pokazuju da najmanji rizik infekcije nosi kateter plasiran u *V. subclaviu*. Dužna boravka katetera u krvnom sudu direktno je proporcionalna riziku nastanka infekcije, pri čemu se prva tri dana mogu smatrati bezbednim sa aspekta nastanka infekcije. Klinička slika kateterske infekcije može biti jasna, ali i maskirana znacima već postojeće sistemske infekcije. Karakteriše je groznica, povišena telesna temperatura, leukocitoza, ubrzana sedimentacija eritrocita, crvenilo i povremeno gnojenje na mestu ugradnje katetera. Dijagnoza kateterske infekcije postavlja se na osnovu kliničke slike i bakteriološkog pregleda (bris sa kože, kultivisanje katetera, najbolje dela između kože i krvnog suda). Lečenje kateterske infekcije sprovodi se vađenjem/ zamenom katetera, antibioticima koji spektrom obuhvataju stafilokok i druge intrahospitalne mikroorganizme. Asepsa i antisepsa pri implantaciji i promeni vaskularnog katetera najvažne su profilaktičke mere u brobi protiv kateterskih infekcija. Zaštita mesta uboda folijom ("zatvoreni sistem") obavezna je u sredinama sa velikim rizikom za nastanak infekcije. Katetri novih generacija, impregnirani antimikrobnim materijama, smanjuju rizik od nastanka kateterskih infekcija.

Ključne reči: kritično obolelih, vaskularni kateter, infekcija, sepsa.

ABSTRACT

The following three possibilities of vascular catheter infection are recognized: penetration of bacteria from the skin via the external catheter surface, penetration of microorganisms via the catheter lumen and blood infection in the course of catheter-unrelated bacteriemia or sepsis. Present studies indicate that the lowest risk is associated with catheter placement via the subclavian vein. Duration of catheter presence in the blood vessel is directly proportional to the risk of infection. Clinical picture of the catheter-induced infection may be either clear or masked by the signs of the underlying systemic infection. It is characterized by fever, elevated body temperature, leukocytosis, accelerated erythrocyte sedimentation rate, redness and occasionally purulence at the catheter insertion site. Diagnosis of catheter-related infection is based on clinical picture and bacteriological examination (skin smear, catheter culture, preferably the segment between the skin and the blood vessel). Treatment of the catheter-related infection includes removal/replacement of the catheter, application of antibiotics whose spectrum covers staphylococcal and other nosocomial infections. Asepsis and antisepsis principles upon implantation and replacement of the vascular catheter are the most important prophylactic measures used against catheter-association infection. Protection of the puncture site using foil ("closed system") is mandatory

in settings exposed to high risk of development of infection. The new generation catheters, impregnated by antimicrobial materials, reduce the risk of onset of catheter-related infections.

Key words: critically ill, vascular catheter, infection, sepsis.

Kateterske infekcije nastale u bolničkim uslovima mogu značajno da komplikuju tok osnovne bolesti. One su uslovno jatrogene pa je za sprečavanje njihovog nastanka prevencija od prvorazrednog značaja. Mora se, međutim, naglasiti da je bez obzira na uslove asepsa i antisepsa, i izvanrednu antimikrobnu terapiju sa kojom savremena medicina raspolaže, procenat tih infekcija visok. To se pre svega odnosi na kritično obolele u jedinicama intenzivne terapije (1, 2, 3).

U kateterske infekcije spadaju pre svega infekcije nastale kao posledica kateterizacije velikih krvnih sudova. Te infekcije se odnose na one izazvane centralnom venskom kateterizacijom, kateterizacijom perifernog arterijskog krvnog suda pluća i kateterizacijom nekog velikog arterijskog krvnog suda.

Sve ove kateterizacije su redovna praksa u jedinicama intenzivne terapije, a svrha im je direktno merenje različitih pritisaka radi stalnog praćenja stanja bolesnika. Infekcije izazvane kateterizacijom velikih krvnih sudova koje prati diseminacija mikroorganizma nazivaju se “infekcije krve struje”.

U širem smislu reči pod kateterskim infekcijama mogu se svrstati i infekcije urinarnog trakta nastale zbog kateterizacije mokraćne bešike, bez obzira što te vrste infekcija ne spadaju u “infekcije krvne struje” i što imaju klinički tok koji se potpuno razlikuje od kliničkog toka “infekcija krvne struje”.

Karakteristike kritično obolelog

Pojam kritično oboleli odnosi se na bolesnika kojem jedino uz mere invazivne i neinvazivne moderne intenzivne terapije vitalni organi mogu da funkcionišu (1). Iz definicije se vidi da pojam kritično obolelog obuhvata veliki broj vitalno ugroženih bolesnika. Svi oni mogu zbog osnovnog oboljenja da imaju infekciju. Kritično oboleli hirurški bolesnici najčešće imaju infekciju, bilo zbog osnovnog hirurškog oboljenja ili je dobijaju u bolničkim uslovima. Bolesnici bez infekcije na početku lečenja, kao na pr. posle traume, u toku lečenja postaju brzo inficirani. Svi kritično oboleli, bez obzira na osnovni uzrok oboljevanja, imaju oslabljen imunski odgovor, što se manifestuje i kvantitativnim smanjenjem imunskih elemenata i slabljenjem njihove funkcije. Iz tih razloga su kritično obolelih podložni nozokomijalnim infekcijama, kao i zbog pogodnosti za nastanak infekcije u jedinicama intenzivne terapije. Zbog kritičnog oboljenja dolazi do značajnog smanjenja broja T ćelija, posebno u zonama pluća i creva. Ovaj disbalans u broju rezultira neadekvatnim nivoima sekretornih antitela na sluzokožnim površinama, što olakšava bakterijsku kolonizaciju. Kolonizirane bakterije na sluzokožama gastrointestinalnog trakta veoma lako prelaze na površinu tela (u perinealnu regiju ili na udaljene delove tela) pa mogu bilo ekstraluminalno ili intraluminalno da dovedu do kateterske infekcije (4, 5, 6, 7)

Prema tome, kritično oboleli bolesnici imaju oslabljen imunski odgovor na infekciju, pa su podložniji intrahospitalnim infekcijama u odnosu na bolesnike koji se nalaze na odeljenju. Tome u prilog govori podatak da je broj bolesnika u intenzivnoj terapiji 5-10% od ukupnog broja bolesnika u bolnici, ali se više od 20% nazokomijalnih infekcija sreće u tim prostorijama.

U jedinici intenzivne terapije se sreću dva puta češće infekcije izazvane rezistentnim mikroorganizmima, nego na odeljenjima, što je vezano za stalnu primenu moćnih antibiotika širokog spektra. Razlog za učestali nastanak nozokomijalnih infekcija u jedinici intenzivne terapije je i primena mera moderne intenzivne i invazivne terapije, što znači da su bolesnici u njima mnogo češće kateterizovani, intubirani, na veštačkoj ventilaciji i sa velikim broje vaskularnih katetera. Sa tim bolesnicima je i personal mnogo češće u fizičkom kontaktu zbog raznih manipulacija, koje se inače ne primenjuju na drugim bolničkim odeljenjima.

Smatra se da nozokomijalna infekcija povećava smrtnost kritično obolelih za dva puta. To se pre svega odnosi na nozokomijalne pneumonije, ventilator-udružene pneumonije, i infekcije hirurške rane. Katerske infekcije najčešće ne dovode do smrtnog ishoda, ali mogu značajno da komplikuju tok teškog oboljenja, produžavaju vreme lečenja, i izrazito povećavaju troškove.

Infekcije krvne struje

Infekcije nastale kateterizacijom velikih krvnih sudova najčešće nastaju prenošenjem bakterija i gljivica u krvnu struju preko katetera. Podatak koji se u literaturi često ponavlja je da se ta infekcija javlja u 3-7% slučajeva u bolesnika kod kojih je kateterizovan veliki venski sud i kod 1% bolesnika sa arterijskom kanulacijom (2, 3, 4, 8).

DEFINICIJA

Kateterska infekcija je nedovoljno precizan izraz i danas se koriste dva termina da bi objasnili to stanje. Ti termini su “ kateterska infekcija “ i “ kateterska bakterijemija “ koji se značajno klinički razlikuju. “Kateterska infekcija” može da postoji bez bakterijemije, dok “kateterska bakterijemija” uvek podrazumeva prethodnu infekciju.

Bakterijska infekcija postoji kada na koži oko mesta ulaska katetera postoji infekcija i kada je jedan deo katetera, koji se nalazi u organizmu bolesnika kolonizovan bakterijama ili gljivicama, što se može utvrditi slanjem dela katetera na bakteriološki pregled.

Kateterska bakterijemija postoji kada je hemokulturom nađena ista bakterija kao i na kultivisanom delu katetera (1, 2, 8).

PATOGENEZA

Po današnjim saznanjima postoje tri načina nastanka kateterske infekcije (4, 5, 9, 10, 11). Najčešći, odnosno najverovatniji način infekcije je prodor bakterija u krvnu struju preko spoljne površine katetera. To nastaje zbog kolonizacije kože oko mesta uboda katetera, pa potom i samog katetera. U eksperimentalnim uslovima dokazano je da kolonizacija kože započinje odmah nakon uboda. Elektronskom mikroskopijom je pokazano da u laborato-

rijskim uslovima koagulaza-negativni i zlatni stafilokok atheriraju na površinu katetera do 30 minuta od ekspozicije. U okviru 1 sata mikrokolonije se razvijaju sve više i značajna kolonizacija nastupa 6-12 sati nakon insercije.

Drugi način infekcije podrazumeva infekciju kroz sistem, odnosno intraluminalnu infekciju. Na ovu vrstu infekcije se naročito sumnja kada se vrše brojne manipulacije sa sistemom za infuziju i delom katetera povezanim sa sistemom. Pretpostavlja se da infekcija sa ruku medicinskog osoblja može da dopre u lumen diskonektovanog dela sistema za vreme manipulacije i da izazove infekciju. Istraživanja, ipak ukazuju da je infekcija najčešće sa kože bolesnika. Ostaje mogućnost da u toku manipulacije sa sistemom osoba koja radi oko bolesnika prenese na rukama infekciju sa kože bolesnika u otvoreni lumen sistema.

Treća mogućnost nastanka kateterske infekcije podrazumeva sekundarno inficiranje vrha katetera bakterijama koje već postoje u krvnoj struji. Ovakva situacija može biti zbunjujuća za kliničara, jer osnovni postulat da se kateter mora vaditi kada se ukažu znaci infekcije ne važi. Ipak se smatra da kateter treba izvaditi, plasirati nov, a infekcija leči na osnovu antibiograma. Ovakve probleme iskusan kliničar je u stanju da prepozna, pre svega na osnovu stanja kritično obolelog.

MESTO INSERCIJE KATETERA

Stariji radovi u kojima je analiziran uticajm mesta insercije katetera na nastanak kateterske infekcije pokazaivali su da regija insercije nema uticaj na nastanak infekcije. Novija istraživanja na velikom broju bolesnika i sa istim ciljem, pokazuju da razlika postoji (12). Shodno našem iskustvu, i zaključcima novijih radova iz drugih cenatara, pokazuje se da je plasiranje katetera kroz v.subklaviju značajno bezbednije sa aspekta infekcije, u odnosu na plasiranje kroz jugularnu (i pogotovu) kroz femoralnu venu. Održavanje područja uboda sterilnim na području jugularne i femoralne vene je otežano zbog stalnog pokretanja vrata i kuka, a obe regija su u bliskom kontaktu sa prirodnim sekretima (orofarinalna sekrecija) odnosno prljavim delovima tela. Mišljenja su ipak podeljena. Tako, na primer, po istraživanjima Norwood-a pravilno postavljen femoralni kateter pod sterilnim uslovima ne uslovljava veći rizik od infekcije od katetera postavljenih na drugom mestu. Istraživanja drugih autora (Beam, Hubert) na velikom broju kritično obolelih ipak ukazuju da je plasiranje katetera u v.subclaviju najbezbednije, pošto je ta regija statična, nije u kontaktu sa izlučevinama i prljavim regijama, pa su najlakši i aseptični uslovi previjanja. Izvođenje kateterizacije v.subclavije nosi u sebi druge opasnosti, ali sa aspekta kateterske infekcije smatra se najbezbednijim. Po nalazu velikog broja autora (Norwood i sar.) infekcija nastala kateterizacijom v.jugularis i v. femoralis iznosi 5-7% dok v.subclavije 3-6%.

DUŽINA STAJANJA KATETERA

Opšte prihvaćen, i u praksi dokazan, stav je da je dužina boravka katetera u krvnom sudu direktno proporcionalna nastanku infekcije (1, 2, 8, 13, 14). Po rezultatima više istraživanja bezbedan period, odnosno period u kojem se ne razvija infekcija, je do 3 dana od

momenta insercije katetera. Pošto kritično oboleli zahtevaju višednevno, odnosno višenedeljno lečenje infuzionim tečnostima, to je pojava infekcije zbog katetera kod njih najčešća. Kod kritično obolelih koji su razvili infekciju, praćenu septičkim sindromom teško je razlikovati da li je infekcija primarna iz nekog drugog fokusa ili je ona kateterska, posebno kada se ista flora bakteriološki verifikuje i sa kože oko mesta uboda i sa dela katetera, ali i sa nekog udaljenog inficiranog žarišta na pr. hirurške rane. Kod takvih bolesnika se postavlja pitanje da li treba menjati kateter ili ne. To pitanje uklapa se u jedno mnogo važnije, koje glasi: “Kada i da li uopšte treba menjati centralni venski kateter kada se pređe sigurna vremenska granica od tri dana?” Na to pitanje danas ne postoji siguran odgovor. Tu se stavovi autora mogu svrstati na sledeće:

1. Kateter se menja svakih 72 sata
2. Kateter se ne menja do kraja lečenja
3. Kateter se menja tek pri verifikovanoj kateterskoj infekciji

Prvi stav, po kojem se kateter menja svakog trećeg dana nosi u sebi dilemu da li kateter treba menjati preko metalnog vodiča, drugim rečima da li ga treba ostavljati na mestu, ili promeniti mesto plasiranja. I jedan i drugi put plasiranja katetera zahtevaju manipulaciju, koja bez obzira na strogo aseptične uslove nosi, i to naročito u drugom slučaju, opasnost od nove infekcije. Zbog toga veliki broj autora odbacuje ovakav način kao rutinski metod u lečenju kritično obolelih.

Drugi stav po kojem se kateter zadržava do kraja lečenja predstavlja ekstrem u drugom pravcu, koji se “oslanja” na razmišljanje da, ako već postoji infekcija (kao kod svih kritično obolelih u hirurgiji), eventualna kateterska infekcija nema važnost. Takav način razmišljanja je, po našem mišljenju, pogrešniji od prvog.

Treći stav je, po mišljenju velikog broju autora (i po našem) najispravniji. Po tom stavu kateter treba menjati onda kada se znaci infekcije pojave.

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika kateterske infekcije nekada je sasvim jasna, a kadkada, kod hirurških inficiranih bolesnika zamaskirana sistemskim znacima infekcije.(1, 2, 14)

Slika kateterske infekcije kod kritično obolelih kod kojih nisu postojali znaci sistemske infekcije, karakteriše se svim znacima infekcije: groznicom, visokom telesnom temperaturom, leukocitozom i ubrzanom sedimentacijom. Na mestu ulaska katetera najčešće se vidi crvena, iritirana koža, ne retko sa gnojnom papulom. Smatra se da je ovakav nalaz značajan kada je prečnik eritema najmanje 4 mm.

Kod bolesnika kod kojih postoji sistemska infekcija lokalni nalaz je od velikog značaja, pošto najčešće jedino on ukazuje na postojanje kateterske infekcije.

DIJAGNOZA

Dijagnoza se, pored kliničkog nalaza, postavlja i mikrobiološkim pregledima (4, 14, 16, 17, 18, 19, 20). Bris sa rane se smatra pozitivnim ukoliko na zasejanom krvnom agaru izraste najmanje 50 kolonija. Smatra se, međutim, da su pregledi kože visoko nespecifični,

jer daju lažno pozitivne rezultate i do 50%. To nastaje najčešće zbog kolonizacije bakterijama na koži koje se ne nalaze na kateteru.

Mnogo preciznija je tehnika zasejavanja dela katetera na krvni agar. Praksa je pokazala da je, uprkos ukorenjenom stavu da na pregled treba slati vrh katetera, mnogo bolje slati deo katetera koji se nalazio između kože i krvnog suda (oko 5 cm). To iz razloga što je gustina kolonija na zidu katetera veća na tom delu nego na vrhu, jer sa vrha bakterije odnosi krvna struja. Tako je rezultat rada Norwood-a pokazao da je kateterska infekcija bila u korelaciji sa 61% pozitivnim nalazom pregleda vrha katetera i 83% sa pozitivnim nalazom potkožnog dela katetera.

Prihvaćeno je da je kvantitativno pozitivan nalaz onda kada izrastu najmanje 15 kolonija na krvnom agaru posle zasejavanja dela katetera. Takav, pozitivan nalaz je u korelaciji sa 16% pojave kateterske bakterijemije.

LEČENJE

Lečenje kateterske infekcije podrazumeva vađenje katetera i davanje antibiotika najpre širokog spektra, pa potom ciljano prema antibiogramu (1, 2, 8, 21).

Dužina davanja antibiotika je prema različitim autorima različita. Veliki broj autora daje antibiotike do momenta nestanka znakova infekcije. Druga grupa autora (Road, McDermot i dr.) sugerišu davanje antibiotika 10-14 dana radi sigurnog preveniranja stafilokokne bakterijemije i endokarditisa.

ASEPTIČKE TEHNIKE PRI PLASIRANJU KATETERA

U više radova na velikom broju bolesnika poređene su različite aseptičke tehnike pri plasiranju vaskularnih katetera. Zaključci svih radova su da se moraju primeniti sve mere asepsa i antisepsa (1, 8, 15, 21, 22). To se pre svega odnosi na sterilizaciju kože kroz koju se vrši insercija katetera, zatim na nošenje kape, maske, rukavica i hirurških mantila i zaštitu polja rada sa sterilnim ubrusima.

Rezultati više istraživanja pokazuju da se različite dezinfekcione tečnosti razlikuju po svom antimikrobnom efektu. Tako, povidon jodid obezbeđuje sterilnost polja za 90,7%, alkohol za 92,9%, a hlorheksidin za 97,5%. Hlorheksidin je, prema tome sredstvo izbora, odnosno dobar germicid protiv svih nazokomijalnih bakterija i gljiva. Za razliku od povidon-jodida ili alkohola, hlorheksidin uzrokuje antibakterijsku aktivnost koja traje nekoliko sati po aplikaciji i nije neutralisana krvlju, serumom i drugim bakterijama.

Previjanje polja insercije bilo je takođe predmet izučavanja više studija. Otvoreno pitanje je da li, kada se mesto uboda očisti hlorheksidinom treba čitavo područje prekriti suvim gazama, jodoformskim gazama ili sterilnom folijom. Takođe nije bila utvrđena vrednost upotrebe antibiotskih masti. Navedene dileme svode se na pitanje da li mesto uboda treba ostaviti otvorenim (suva gaza) ili zatvorenim (sterilna folija). Rezultati ispitivanja pokazali su da, kada je u prostoriji prisutna infekcija (hirurška jedinica intenzivne terapije) tada treba primenjivati zatvoren sistem previjanja. U svim drugim uslovima, kod neinfici-

ranog kritično obolelog, suva gaza je dovoljna. I u jednom i u drugom slučaju mnogo je važnija učestalost previjanja nego vrsta sanitetskog materijala. Smatra se da bi previjanje mesta insercije katetera trebalo vršiti svakih 24 sata.

Vrednost upotrebe antibiotikskih masti veoma je dubiozna. Više autora smatra da upotreba polimiksin-neomicin-bacitracin mast za TPN katetere ima mesto u kliničkoj praksi.

Od svih vrsta upotrebljivanih katetera izgleda da je najveći procenat bakterijskih infekcija od centralnih venskih katetera. Smatra se da skoro 80% bolesnika razvija bakterijsku kolonizaciju u koži oko mesta uboda i na površini katetera, bez obzira na mere asepsise koje se primenjuju. Većina ne razvija, međutim katetersku groznicu i svega u 3-7% slučajeva ta infekcija postaje klinički značajna. Procenat kolonizacija pri plasiranju asterijskih katetera je oko 22%. Razlika u procentu razvijanja kolonija bakterija između venskih i arterijskih katetera može se razumeti jedino sadržajem unutar katetera. Zapaženo je, naime da je velika razlika između afiniteta bakterija da adheriraju na spoljni zid katetera u "in vitro" i u "in vivo" uslovima. Ta se razlika tumači činjenicom da venski kateteri, koji su obično i nutritivni sadrže hranljive supstance, koje se slivanjem preko sistema od flaše do katetera ili mikroperforacijama sistema, nađu i u okolini katetera. Te hranljive supstance veoma pogoduju razvoju bakterijskih kolonija. Venski kateteri, za razliku od arterijskih, služe u nutritivne svrhe. U arterijskim kateterima se obično nalazi samo slani rastvor a stub tečnosti je statičan (8, 9, 10, 13)

Po jednoj grupi autora (Burge, Choban) multilumenski venski kateteri stvaraju povoljnije uslove za bakterijsku kolonizaciju nego jednolumenski (23). Takav nalaz je verovatno u korelaciji sa činjenicom da jedan od lumena katetera služi za kontinuirano davanje hranljivih rastvora, odnosno služi za kalorijsku nadoknadu. Podržava ga saznanje da se na jednolumenskim venskim kateterima koji sužavaju za TPN formiraju kolonije bakterija u većem broju nego oko katetera čija je funkcija isključivo monitorska.

Drugi autori (Weeltje, Fraser) negiraju takav stav i smatraju da ne postoji nikakava stvarna razlika između vrsta intravesnih katetera i sklonosti bakterija da ih kolonizuju.

VRSTE KATETERA

U ranijem periodu korišćeni su tvrdi kateteri od plastike i tim kateterima se pripisivalo da uslovljavaju trombozu i bakterijsku adherenciju u visokom procentu. Danas se koriste fleksibilni, poliuretanski kateteri za koje se veruje da su manje trombogenični i na koje bakterije manje adheriraju. Noviji radovi, međutim dovode u pitanje vrednost takvih nalaza. Tako je, na primer Gilsdorf poredio različite materijale i sklonost bakterija da adheriraju na njih. Nalaz u "in vitro" uslovima bio je dosta povoljan za te, nove materijale. Međutim, u "in vivo" uslovima pokazalo se da grupa stafilokoka odherira na katetere i to podjednako na one napravljene od silikona, teflona i poliuretana, praveći bakterijske kolonije.

Kateteri najnovije tehnologije pravljeni su tako da, bez obzira od čega je kateter, unutrašnja površina se oblaže silokonom, a spoljašnja govedim albuminom impregniranim srebrnim jonima. U praksi se, međutim pokazalo da ne postoji značajna razlika u bakteri-

jskoj kolonizaciji ovih katetera u odnosu na klasične, odnosno da je sklonost gljivica iz roda *Candida* čak i veća pri upotrebi novih katetera.

Od skora je moguće nabaviti multilumenske venske katetere obložene sulfadiazinom i hlorheksidinom (24). Prva klinička testiranja pokazala su da je sklonost bakterija da adheriraju na ove katetere dva puta manja a da je procenat bakterijemije četiri puta manji. U radu Norwood-a bakterijske kolonije koje su se ipak pojavile i na ovim kateterima pripadale su grupi Gram-negativnih sojeva i to iz roda *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas*. Praksa je pokazala da ovi kateteri predstavljaju solidnu barijeru za kolonizaciju klicama tipa *S.aureusa* i *Kandide*.

Trenutna težnja u svetskim industrijskim centrima, koji se bave proizvodnjom medicinske opreme, je razvoj intravaskularnih katetera impregniranih ili obloženih antibioticima. Verovatno će njihov razvoj dovesti do solidne prevencije kateterskih infekcija i bakterijemije

ZAKLJUČAK

Shodno prethodnom tekstu zaključak se može izvesti u tezama:

1. mesto plasiranja intravenskih i PA katetera – v. *Subclavia*,
2. klinički značajna kolonizacija ne dešava se prva 72 sata od ugradnje katetera,
3. dijagnoza se postavlja na osnovu bakteriološkog ispitivanja kože oko mesta uboda i dela katetera,
4. dezinficijentno sredstvo – hloheksidin,
5. previjanje kod kritično obolelih – sterilna folija,
6. promena katetera:
 - a. bez znakova sepse, mesto uboda čisto – ostaviti kateter na mestu
 - b. bez znakova sepse, mesto uboda inficirano – promena katetera
 - c. prisutni znaci sepse, ne postoje drugi izvori – izvaditi kateter
 - d. prisutni znaci sepse, postoje drugi izvori – promena katetera i mikrobiološki pregled katetera
 - I. ukoliko je nalaz negativan – ostaviti kateter na mestu
 - II. ukoliko je nalaz pozitivan – izvaditi kateter
7. koristiti katetere nove tehnologije

LITERATURA:

1. Vučović D., Intenzivna terapija, Zavod za izdavanje udžbenika, Beograd, 1998
2. Henderson DK: Intravascular Device-associated infection: Current concepts and controversies, *Infect.Surg.*7, 1988
3. Norwood S. Catheter-Related Infections and Associated Bacteremia u *Textbook of critical care* by Shoemaker, Ayres, Grenvick, Holbrook, Saunders Company W.B, 1995

4. Linars J., Sitges-Serra A., Garan J. Pathogenesis of catheter sepsis, A prospective study with Quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments, *J.Clin.Microbi.* 21, 1985
5. Linars J., Sitges-Serra A., Garan J. Pathogenesis of catheter sepsis, A prospective study with Quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments, *J.Clin.Microbi.* 21, 1985
6. Mermel LA, McCormic RD, Springman SR, The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters, A prospective study utilizing molecular subtyping *Am J Med.* 91, 1991
10. Morgan AS. Risk factors for infection in the trauma patient *J Nat Med Assoc.* 84, 1992
8. Bjornson HS, Pathogenesis, prevention and management of catheter-related infections, *New Horizons*, 1993
9. Passerini L, Lam K, Costerton JW i sar.: Biofilms on indwelling vascular catheters, *Crit. Care, Med.* 20, 1992
10. Peters G, Lui R, Oulverer G: Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters, *J. Infect Dis. Br.* 57, 1982
11. Wang J-A, Anderson JM, Marchant RE; Staphylococcal epididymitis adhesion to hydrophobic biomedical polymer is mediated by platelets, *J. Inf. Dis.*, 167, 1993
12. Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Assotiation between microorganism growth at the catheter insertion site and colonisation of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition, *Surgery*, 92, 1982
13. Gristina AG, Wilason K, Beals TF, Bacterial colonization of intravenous catheter materials in vitro and in vivo, *Surgery*, 106, 1989
14. Kruse JA, Shah NJ. Detection and prevention of central venous catheter-related infection, *Nutr. Clin Pract.*, 8, 1993
15. Woeltje K.F., Fraser V.J., Preventing Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit- Lessons Learned from Outcome Research, *New Horizons*, br. 1, 1988
16. Quilici N, Audibert G, Conroy MC. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in ICU. *Clin Inf Dis* 1997, 25: 1066.
17. Syndman DR, Pober BR, Murray SA, Predictive value of surveillance skin cultures in total-parenteral-nutrition-related infections, *Lancet*, 2, 1982
18. Everts RJ, Vinsin EN, Adholla PO, Reller LB. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol* 2001, 39: 3393.
19. Maki DG, Weise CE, Sarfin HW, A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection, *N. Eng J Med.* 296 1977
20. Pittgrew RA, Lang SDR, Haydock DA, Catheter-related sepsis in patients on intravenous nutrition, A prospective study of Quantitative catheter culture and guidewire changes for suspected sepsis, *Br. J. Surg.* 72, 1985
21. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, Raad II. Guildelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Inf Dis* 2001, 32: 1249.

22. Banawitz SC, Hammell EJ, Kirkpatrick JR, Prevention of central venous catheter sepsis. A prospective randomized trial. *Am.Surg.* 1991, 57, 230-36.
23. Sherety RJ, Heard SO, Raad J. Diagnosis of triple-lumen catheter infection. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 641.
24. Schmitt SK, Knapp C, Hall GS Impact of chlorhexidine silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter on in vitro quantitation of catheter-associated bacteria. *J Clin Microbiol* 1996, 34:508.

URINARNI KATETERA I INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA

Cane Tulić

Institut za nefrologiju i urologiju Klinickog centra Srbije

Adresa

CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS

Cane Tulić

Institute za nefrologiju i urologiju Klinickog centra Srbije

Adresa

SAŽETAK

Prevenција katetrskih infekcija mokraćnih puteva ostaje jedno od nerešenih pitanja u vanbolničkim i bolničkim uslovima. Prvi korak u odbrani je izbeći implantaciju katetera i izvaditi ga čim to bude moguće. Urinarni kateter je važan deo savremene medicinske prakse, ali na nesreću, ako se nepotrebno plasira i predugo ostavi za mnoge bolesnike kojima bi trebalo da olakša lečenje predstavlja rizik. Urinarni kateter je navažniji rizik za nastanak bolničkih infekcija mokraćnih puteva i bakterijemije. Kateter drenira mokraćnu bešiku, ali opstruiše uretru i može izazvati uretralne strikture, epididimiti i prostatitis.

Neadekvatna i česta upotreba antibiotika u bolesnika sa urinarnim kateterom dovodi do selekcije bakterija rezistentnih na antibiotike i doprinosi širenju infekcija njima izazvanih u bolničkim uslovima.

Urinarni kateter slabi odbranbene mehanizme mokraćne bešike. Ciklično punjenje, ekspanziju i pražnjenje mokraćne bešike zamenjuje neprekidnim tokom mokraće. Time deluje kao strano telo koje dinamički proces zamenjuje statičkim. U radu se razmatraju indikacije za kateterizaciju, zaštitu i prevenciju infekcija vezanih za urinarni kateter, kao i njihovo lečenje.

Cljučne reči: urinarni kateter, bolničke infekcije

ABSTRACT

Prevention of catheter-associated urinary tract infections remains one of the major unsolved problem in outpatient and hospital infection control. The first step is to avoid unnecessary catheterization and to remove the catheter when it is no longer needed.

The urinary catheter is an essential part of modern medical care. Unfortunately, when used inappropriately or left in place too long, the catheter is a hazard to the very patients it is designed to protect. The indwelling urinary catheter is the leading cause of nosocomial urinary tract infection and bacteremia. Catheters drain the bladder but obstruct the urethra and can produce urethral strictures, epididymitis and prostatitis in males.

Inappropriate and excessive use of antimicrobial drugs in catheterized patients leads to the selection of antibiotic-resistant microorganisms and accounts for nosocomial outbreaks of infection with multi-resistant strains.

The indwelling catheter violates the bladder defense mechanism. The cycle of filling, expansion and emptying of the bladder is converted to a continuous flow of urine. The indwelling catheter acts as a foreign body that converts a dynamic system to a static state.

This text will consider the indications, complications and management of the urinary catheter and prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections.

Key words: urinary catheter, nosocomial infections

URINARNI KATETER I INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA

Urinarni kateteri u savremenoj medicinskoj nezi bolesnika koriste se za rešavanje obstrukcije (anatomske ili fizioloske) i u cilju praćenja diureze kod pacijenata koji su u teškoj zdravstvenoj situaciji ili se nalaze u jedinicama za intenzivnu negu. Naravno da je dugotrajno nošenje urinarnog katetera povezano sa mnogim rizicima. Savremena tehnologija sa svoje strane pomaže razvojem novih katetera i sprečavanju čestih manipulacija.

Latex kateteri su pravljani od prirodne gume i obično su dovoljni za jednokratnu i privremenu kateterizaciju a u slučajevima kada je potrebno da kateter stoji duže vreme koriste se kateteri od silikona ili premazani silikonom ili teflonom koji su skuplji, ali sprečavaju bolje adherenciju bakterija i ponašaju se inertnije kao strano telo u odnosu na katetere od latex-a. Balon katetera koji drži kateter u položaju bez mogućnosti ispadanja obično ako je napunjen sa 5ml ne pravi iritaciju vrata mokraćne bešike. Promer kateterske cevi je takodje važan u izbegavanju iritacije uretre i sprečavanju normalne drenaže uretralne sluzi. Promer se meri u jedinicama (F) koja predstavlja 0,3mm. Obično je dovoljan kateter 18 F (6mm) za drenažu urina iz mokraćne bešike. Različiti oblici vrha katetera služe različitim namenama u rešavanju obstrukcije (BPH,stenozu uretre i sl.) i imaju striktni urološki značaj.

Opšti zahtevi urinarnog katetera su:

- nesmetano oticanje urina kroz kateter
- materijal katetera ne sme iritirati uretru i mukožu uretre
- smanjiti adherenciju mikroorganizama
- smanjiti inkrustacije
- izbeći zaostajanje urina u mokraćnoj bešici
- smanjiti troškove

Indikacije za jednokratnu kateterizaciju mokraćne bešike:

- nemogućnost spontanog mokrenja i retencija urina
- uzimanje uzorka urina iz mokraćne bešike kod teških bolesnika
- instilacija lekova (BCG) u m.bešiku
- određivanje volumena rezidualnog urina (ako to nije moguće uraditi ECHO)
- dijagnostika (uretrocistogram)
- u sklopu intermitentne kateterizacije

Kontraindikacije za rutinsko jednokratno kateteriziranje:

- uzimanje urina za kulture
- pre/posle porođaja
- postoperativno

Indikacije za stalni urinarni kateter:

- merenje diureze kod ozbiljnih bolesnika i posle velikih operacija
- rešavanje obstrukcije donjih urinarnih puteva pre definitivnog tretmana

- oštećenja kože kod inkontinencije urina
- prevencija oštećenja gornjih urinarnih puteva kod neurogene disfunkcije m.beške

Kontraindikacije za stalni kateter:

- uzimanje uzoraka urina kod pacijenata koji mogu da spontano mokre
- čuvanje konfora medicinskog osoblja za negu inkontinentnih pacijenata
- rutinska kateterizacija u postoperativnom toku
- mogućnost intermitentnog kateteriziranja ili plasiranja kondom-katetera

Komplikacije stalnog katetera:

- infekcije urinarnog trakta
- akutni pijelonefritis
- bakteriemija i sepsa
- pozne sekvele (metastaski osteomijelitis i meningitis)
- produžena hospitalizacija
- povećan mortalitet kod bakteriuricnih pacijenata
- povećani troškovi lečenja antibioticima u hospitalnim uslovima
- inkrustacije, kalkuloza i obstrukcija
- uretralne strikture, prostatitis i orhitis
- infekcije multirezistentnim bakterijama i gljivicama

Najčešći izvor intrahospitalnih infekcija je urinarni trakt (40%), (1). Urinarne manipulacije i instrumentacije kao i kateterizacija urinarnog trakta, predstavljaju najčešći predisponirajući faktor. Urinarni kateter nosi između 10 i 15% pacijenata u svim bolnicama (2).

Incidenca urinarne infekcije kod pacijenata sa stalnim urinarnim kateterom je u direktnoj korelaciji sa dužinom nošenja urinarnog katetera. Ukoliko je urinarni trakt intaktan, nošenje katetera do tri dana ne dovodi do razvoja urinarne infekcije a kasnije svakim danom urinarna infekcija raste za 5% kod zatvorenih drenažnih sistema (4). Ako je otvoren urinarni drenažni sistem, posle 4 dana oko 95% pacijenata imaće bakteriuriju (3).

Nozokomijalna infekcija izazvana urinarnim kateterom kod hospitalizovanih pacijenata je najčešći izvor gram negativne bakteriemije (5). Druge infekcije koje se javljaju kod pacijenata sa urinarnim kateterom su akutni orhi-epididimitis, bakterijski pijelonefritis, periuretralna flegmona i absces, struvitni kalkulusi mokraćne beške i bubrega (6).

Uzimanjem uzorka urina za kulturu kod kateteriziranog pacijenta vrši se aseptičnim punktiranjem iglom kateterske cevi i nalaz preko 100 i više cfu/ml urina pokazuje signifikantnu bakteriuriju koja se obično održava ili raste u toku 48 h (7). Kulture uzimanjem uzorka iz kraja Foley katetera su nesigurne i pokazuju manje od 3% korelacije sa urin-kulturama (8). Obično piurija ne znači i bakteriuriju ali pomaže u razlikovanju bakterijske kolonizacije od bakterijske infekcije.

Kod kateteriziranog pacijenta može prilikom manipulacije kateterom, konektorima i kesama doći do instilacije infekcije. Pacijenti sa rizikom dobijanja endokarditisa ili pacijenti sa protezama moraju dobiti profilaksu antibioticima.

Bakteriurija kod kateteriziranih pacijenata može nastati iz tri izvora:

1. perinealni i periuretralni mikroorganizmi
2. mikroorganizmi u kolektornim sredstvima
3. unosom infekcije pri otvaranju zatvorenog drenažnog sistema, promene konektora i kesu i pražnjenjem urin-kesu.

Najčešći patogen je E.coli mada i drugi mikroorganizmi mogu participirati kao Candida, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Eterobacter i S.aureus. Mnogi pacijenti sa dugotrajnom urinarnom kateterizacijom imaju bakteriuriju sa više patogena (od 2 do 8).

Urinarna infekcija kod kateteriziranih se može pripisati u 45% slučajeva urin-kesi kao izvoru a u 27% slučajeva kolonizaciji bakterija u uretri (9).

Kod pacijenata sa intermitentnom kateterizacijom može se smanjiti incidenca nastanka urinarne infekcije na 0,5% primenom instilacije antiseptičnog rastvora u mokraćnu bešiku posle završene kateterizacije (10). U takvim slučajevima nije potrebna antibiotska profilaksa.

Zatvoreni drenažni sistemi redukuju urinarnu infekciju kod kateteriziranih pacijenata sa 90% četvrtog dana nošenja katetera na 30-40%. Nijedna mera nije dovoljno efikasna u sprečavanju nastanka urinarne infekcije ali postoje pokušaji sa povremenim instilacijama vodonik-peroksida i glutar-aldehida u urin-kesu (11). Problem smanjenja urinarne infekcije kod kateteriziranih pacijenata je usmeren na rešavanje prisutne infekcije u urin-kesi i uretri.

Profilaktička upotreba antimikrobnih sredstava kojim se irigiraju zatvoreni drenažni urinarni sistemi ne smanjuje incidencu urinarne infekcije i dovodi do multi-rezistencije bakterija na antibiotike (12). Randomizirana kontrolisana studija ponavljanog davanja cefaleksina kod dugotrajno kateteriziranih pacijenata sa bakteriurijom osetljivom na cefaleksin, nije pokazala razlike u prevalenciji bakteriurije, incidenciji infekcije, broju kolonija u kulturi, dužini trajanja febrilnosti ili zapušavanju katetera (13). Čak je broj patogena koji su cefaleksin rezistentni rastao u grupi pacijenata tretiranih cefaleksinom.

Kada će se antimikrobna terapija upotrebiti kao profilaksa urinarne infekcije kod stalnog katetera, zavisi od uslova kateteriziranja. Ako se jednokratna kateterizacija završi davanjem jednokratne doze nitrofurantiona od 100 mg, incidenca urinarne infekcije je veoma niska. Pacijenti koji nekoliko dana nose stalni kateter moraju se tretirati kao da su podvrgnuti endoskopskoj intervenciji. Antimikrobni lek se daje ovim pacijentima pred vadjenje katetera i proveriti se sterilnost urina iz kesu kulturom urina. Kod pacijenata koji imaju rizik od endokardita, antibiotik se mora dati i pri plasiranju i pri vadjanju urinarnog katetera.

Pacijenti sa stalnim, dugotrajnim urinarnim kateterom ipak predstavljaju grupu pacijenata kod kojih se, bez obzira na primenjene mere, ne može iskoreniti urinarna infekcija.

Kod ovih pacijenata se smenjuju periodi infekcije sa periodima bez infekcije ili je infekcija stalno prisutna a obično je izazvana sa više mikrobnih sojeva (14). Zato se perzistentna bakterurija, fungurija, i piurija kod pacijenata sa stalnim urinarnim kateterom ne leči sve dok je pacijent bez simptoma urinarne infekcije. A ako je prisutna infekcija bakterijama koje razlažu ureju, ona se mora eradicirati antibioticima u toku 3-5 dana. Kod infekcija bakterijama koje razlažu ureju, postoji mogućnost struvitne inficirane kalkulogeneze u urinarnom traktu. Ako je potrebno ispiranje katetera ono se vrši destilisanom vodom, sirćetnom kiselinom i 10% hemiacidrinom a ne antibiotskim rastvorima.

Ako pacijent sa stalnim urinarnim kateterom ima febrilnost sa bolom u slabini mora se stanje shvatiti kao akutni pijelonefritis koji se energično leči antibioticima i istovremeno ispituje eventualno postojanje obstrukcije urinarnog trakta ili katetera. Zbog kolonizacije bakterija u urinarnom kateteru, mora se vršiti periodična promena katetera najviše na 3 nedelje. Kada se planira vadenje urinarnog katetera, uzima se urino-kultura pre vadenja katetera i započinje odgovarajuća antimikrobna terapija 8 sati pre vadenja katetera i nastavlja se jos 24 sata.

Glavne mere za prevenciju urinarnih infekcija izazvanih kateterom (Center for Disease Control-USA). (15):

I kategorija (Jako preporučene za usvajanje)

- Edukovati personal za adekvatno plasiranje i negu urinarnih katetera
- Kateterizacija samo kada je neophodna
- Naglasiti potrebu pranja ruku
- Plasirati kateter upotrebom aseptične tehnike i sterilnog pribora
- Obezbediti sigurnost katetera
- Održavati zatvorenim drenažni sistem
- Uzimati uzorke urina aseptičnom tehnikom
- Održavati neometani protok urina kroz kateter

II kategorija (Blago preporučene za usvajanje)

- Periodična re-edukacija personala u vezi nege urinarnog katetera
- Upotreba urinarnih katetera manjeg promera
- Izbegavati ispiranje ukoliko ne postoji obstrukcija
- Uzdržati se od svakodnevne nege meatusa uretre
- Ne menjati kateter u arbitarno utvrđenim intervalima

III kategorija (Slabo preporučene za usvajanje)

- Razmotriti alternativne metode drenaže urina
- Promeniti kolektorni sistem kada je povredjena sterilnost zatvorene drenaže
- Odvojiti inficirane i neinficirane kateterizirane pacijente
- Izbegavati rutinski bakteriološki monitoring

LITERATURA:

1. Stamm WE: Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Ann Intern Med* 1975;82:386.
2. Fincke BG, Friedland G: Prevention and management of infection in the catheterized patient. *Urol Clin North Am* 1976;3:313.
3. Kass EH, Finland M: Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56.
4. Warren JW, Platt R, Thomas RJ, et al: Antibiotic irrigation and catheter associated urinary tract infections. *N Engl J Med* 1978;299:570.
5. Kreger B, Craven DE, Carling PC, McCabe WR: Gram-negative bacteremia . III: Reassessment of etiology, epidemiology, and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:332.
6. Warren JW, Muncie HL Jr, Hall-Craggs M: Acute pyelonephritis associated with bacteriuria during long-term catheterisation: A prospective clinicopathological study. *J Infect Dis* 1988;158:1341.
7. Stark RP, Maki DG: Bacteriuria in the catheterized patient: What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984;311:560.
8. Gross PA, Harkavy LM, Barden GE, et al: The fallacy of cultures of the tips of Foley catheters. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:597.
9. Maizels M, Schaeffer AJ: Decreased incidence of bacteriuria associated with periodic instillations of hydrogen peroxide into the urethral catheter drainage bag. *J Urol* 1980;123:841.
10. Anderson RU: Prophylaxis of bacteriuria during intermittent catheterization of the acute neurogenic bladder. *J Urol* 1980;123:364.
11. Bloom S, Gonick P: Urine sterilization in catheter drainage bottles. *Invest Urol* 1969;6:527.
12. Dudley MN, Barriere SL: Antimicrobial irrigations in the prevention and treatment of catheter-related urinary tract infections. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:59.
13. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, et al: Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982a;248:454.
14. Warren JW: Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:823.
15. Wong ES: Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Infect Control* 1981;2:125."

NOVI ANTIBIOTICI U LEČENJU INTRAHOSPITALNIH INFEKCIJA

Miomir Pelemiš, Lidija Lavadinović, Goran Stevanović, Ivana Petrović, Milorad Pavlović
Institut za infektivne i tropske bolesti Klinickog centra Srbije
Adresa

?NEW ANTIBIOTICS IN TREATMENT OF INTRAHOSPITAL INFECTIONS?

Miomir Pelemiš, Lidija Lavadinović, Goran Stevanović, Ivana Petrović, Milorad Pavlović
Institute of Infectious and Tropical Diseases, "Dr Kosta Todorović", Clinical centre of Serbia, Belgrade?
Adresa

SAŽETAK

Lečenje intrahospitalnih infekcija predstavlja veliki izazov za kliničara, ali i ogromnu odgovornost. Problemi su vezani za pojavu velikog broja multirezistentnih bakterija, brzu odluku lekara za započinjanje terapije, ne čekajući laboratorijsku obradu različitih materijala i nedostatak moćnih antibiotika. Kako nema idealnog antimikrobnog leka, prinuđeni smo da kombinujemo nekoliko antibiotika da bi postigli terapijski uspeh.

Obaveza kliničara je da stalno vodi računa o racionalnoj primeni antibiotika, čime će doprineti manjem razvoju rezistencije bakterija, bržem izlečenju bolesnika, a time i opstanku važnih i moćnih antibiotika imajući u vidu da je period od ideje da proizvodnje jednog antibiotika traje 15 godina i zahteva velika finansijska sredstva.

Imajući u vidu navedene probleme ovde će biti izneti najvažniji podaci o novim antibioticima (fluorohinoloni, ertapenem, oksazolidinoni, streptogramini i katjonski peptidi).

Cljučne reči: antibiotik, infekcija, fluorohinoloni, ertapenem, oksazolidinoni, streptogramini, katjonski peptidi.

ABSTRACT:

The treatment of nosocomial infections is, greath challenge, but also greath responsibility, for practicioners today. Realited problems are numerous: multudrug resistance, necessities of short time decision about initial therapy, without laboratory results and leak of powerful antibiotics. We do not have ideal antibiotics, today; so we must use combination of several drugs to achieve therapeutical effect.

Practitioner's responsibility was rational use in attempt to reduce resistance to drugs and treatment period to successful cure.

This also, increases using period for important and powerful antibiotics.

Period from ideas to production is long as 15 years, for antibiotics and very expensive too.

In this place most important information's, about new antibiotics (fluoroquinolons, ertapenem, oxazolidinons, streptogramins, cationic peptides...) will be given.

Key words: infections. Antibiotics, fluoroquinolons, ertapenem, oxazolidinons, streptogramins, cationic peptides.

Danas je sve češća brza pojava razvoja rezistencije među značajnim patogenim bakterijskim vrstama. Pojava sulfonamida i njihova primena dovela je do razvoja rezistencije među crevnim i drugim bakterijskim vrstama. U početku primene, penicilin G bio je efikasan protiv stafilokoknih infekcija, ali posle 10 godina od otkrića ovog antibiotika u većini delova sveta razvila se rezistencija zbog produkcije beta-laktamaza. Farmaceutska industrija je bila relativno uspešna i prevazišla rezistenciju otkrićem novih antibiotika.

Antibiotici su hemijski modifikovani da prebrode određene tipove mehanizama rezistencije, naročito onih u vezi sa enzimskom inaktivacijom. Pojava inhibitora bakterijskih enzima, kao što su inhibitori beta-laktamaza, otvorila je mogućnost da se kombinacijama sa odgovarajućim antibioticima produži njihova upotreba.

Sve je veći broj bakterija rezistentnih na skoro sve trenutno postojeće antibiotike. Poslednjih decenija pojavile su se Gram negativne bakterije, kao što je *Klebsiella*, rezistentna na cefalosporine III i IV generacije, meticilin-rezistentan stafilocok (MRSA, MRSE), enterokok rezistentan na glikopeptide (VRE), pneumokok rezistentan na penicilin, kao i koagulaza pozitivan i negativan stafilocok delimično rezistentni na glikopeptide. (1)

OKSAZOLIDINONI

Oksazolidinoni predstavljaju novi klasu antibiotika koji imaju odličnu aktivnost protiv različitih rezistentnih Gram pozitivnih bakterija kao što su MRSA, penicilin-rezistentni pneumokok, makrolid-rezistentni streptokok i vankomicin rezistentni enterokok. Zbog toga što ovi antibiotici imaju jedinstven mehanizam dejstva, ne postoji unakrsna rezistencija sa drugim lekovima koji inhibišu ribozomalnu sintezu proteina, kao što su makrolidi, linkozamini, tetraciklini, hloramfenikol i aminoglikozidi.

Oksazolidinoni su prvi put predstavljani 1987. god., tada je laboratorijskim studijama potvrđeno da se radi o veoma moćnoj grupi antibiotika koji su po antibakterijskom dejstvu slični vankomicinu. Tada je utvrđeno da će se klinička rezistencija na ove antibiotike javljati veoma sporo.

Mehanizam dejstva oksazolidinona se zasniva na inhibiciji sinteze proteina, oni se vezuju za 50S subjedinicu ribozoma, za isti region kao hloramfenikol, ali za razliku od njega oni nisu inhibitori peptidil transferaze.

Jedan od predstavnika ove grupe je linezolid koji se karakteriše brzim i ekstenzivnom apsorpcijom posle oralne primene. Maksimalne koncentracije se postižu dva sata posle uzimanja leka. Određivanjem koncentracije leka u plazmi dokazano je da je efikasnost slična bez obzira da li je lek primenjen dva ili tri puta dnevno. Farmakokinetika linezolida rađena je kod dobrovoljaca, kada je dokazano da ukupan klirens posle jedne ili više i.v. doza iznosi u proseku 125ml/min. Oko 30 posto doze eliminiše se nepromenjeno urinom, lek se slabo vezuje za proteine plazme, oko 31 posto, a renalni klirens leka od oko 59ml/min ukazuje na tubularnu reapsorpciju. Nerenalni klirens je oko 100ml/min i više varira od renalnog. Poluvreme eliminacije je oko 5-7 sati.

Linezolid ne deluje na Gram negativne bakterije te je potrebno kod mešovutih infekcija kombinovati ga sa drugim antibioticima. Studije koje su rađene u cilju saznanja o kombinovanju linezolida sa aztreonamom i gentamicinom pokazale su da nema promena koncentracija u plazmi ni jednog od ovih lekova bez obzira da li se primenjuju zajedno ili odvojeno, te se ovi antibiotici mogu bezbedno kombinovati.

Pri lečenju pacijenata sa bakterijemijom dokazano je da primena linezolida dovodi do brzog oporavka ako je infekcija uzrokovana MRSA, MRSE, VRE, kao streptokokom i

pneumokokom, tako da su pacijenti posle kratkotrajne i.v. prevedeni na oralnu terapiju i lečenje je nastavljeno, sa poznatim prednostima i uz smanjenje troškova, u kućnim uslovima. Ovo je moguće zbog dobro resorpcije linezolida oralno kako je već navedeno, te je efekat bio zadovoljavajući kao i kod parenteralne primene.

Kao i kod drugih antibiotika i ovde se javljaju neželjeni efekti u vidu porasta aktivnosti jetrinih enzima, amilaze, poremećaji ukusa, glavobolja i mučnina. Sve pojave su reverzibilne i blage.

Imajući u vidu iznete podatke može se zaključiti da je ova grupa antibiotika veoma moćna u lečenju infekcija uzrokovanim već navedenim multirezistentnim Gram-pozitivnim bakterijama i da se može kombinovati sa drugim antibioticima koji deluju na Gram negativne bakterije bez bojazni da će doći do štetnih posledica po pacijenta.(2,3,4)

NOVI FLUOROHINOLONI

Era hinolona počinje otkrivanjem prototipa hinolona-nalidiksinske kiseline ranih šezdesetih godina, a zatim norfloksacina 1986. g., ciprofloksacina 1987 i ofloksacina 1991 godine. Tokom ovih godina hinoloni su se pomerili iz nevažne grupe lekova sa ograničenim mogućnostima na mesto dominantne klase antimikrobnih agenasa sa širokim spektrom indikacija.

U poređenju sa ciprofloksacinom i ofloksacinom noviji hinoloni generalno imaju povećanu aktivnost protiv Gram pozitivnih i anaerobnih bakterije. Posebno se iz ove grupe ističu moksifloksacin i gatifloksacin pojačanom baktericidnom aktivnošću zavisnom od koncentracije, poboljšanim farmakokinetičkim i farmakodinamskim osobinama kao što su brže ubijanje bakterija, veća bioraspoloživost, jednodnevno doziranje uz kraće trajanje terapije.

Gatifloksacin i moksifloksacin poseduju 8-metoksi grupu i imaju povećan afinitet prema ciljnim mestima vezivanja kod *Streptococcus-a pneumoniae* i veoma povećanu aktivnost protiv anaerobnih bakterija. Ističu se smanjenjem selektivnog pritiska hinolon-rezistentnih mutanata i smanjuju potencijal za fototoksičnost na minimum.

Posebno je važno da ova grupa antibiotika deluje uspešno u geografskim područjima gde postoje rezistentne bakterije prema beta-laktamima, makrolidima, tetraciklinima i trimetoprim-sulfametoksazolu.

U SAD su trenutno u upotrebi hinoloni širokog spektra: levofloksacin, gatifloksacin i moksifloksacin.

Gatifloksacin ima prednost, jer se izlučuje nepromenjen urinom, ne dovodi do pojave hepatotoksičnosti, kao što je bio slučaj sa trovafloksacinom. Nekritična upotreba ove grupe antibiotika u vanbolničkim infekcijama u empirijskoj terapiji može brzo dovesti do razvoja rezistencije. (5,6)

Imajući u vidu efikasnost ovih antibiotika kod infekcija uzrokovanih Gram pozitivnim, Gram negativnim i anaerobnim bakterijama, koje su razvile rezistencije na druge značajne antibiotike svrstava ih u grupu rezervnih antibiotika. Treba posebno istaći njihovu efikasnost u lečenju infekcija koje uzrokuju atipični i intracelularni mikroorganizmi.

Prema dosadašnjim literaturnim podacima zna se da je ciprofloksacin veoma efikasan u lečenju infekcija uzrokovanih mikobakterijama, ali se smatra da je najnoviji hinolon,

moksifloksacin, najefikasniji u lečenju ovih infekcija. Mora se sačekati vremenska provera njegove bezbednosti pri dugotrajnoj primeni. Dokazano je da novi hinoloni prolaze hematoklikovnu barijeru te se preporučuju i u lečenju meningitisa. Levofloksacin se može primenjivati u ovoj indikaciji zajedno sa beta-laktamskim antibioticima u dozi od 500mg i.v. dva puta dnevno. Levofloksacin se uspešno primenjuje u lečenju pacijenata sa febrilnom neutropenijom, kako u profilaksi tako i kod sekundarnih infekcija.

Za moksifloksacin je dokazana efikasnost na animalnom modelu u lečenju meningitisa, endokarditisa, tuberkuloze i drugih teških infekcija. Penetracija u likvor je oko 40 procenata. Na njegovu koncentraciju u likvoru ne utiče istovremena primena deksametazona.

Za levofloksacin je dokazano da može ispoljavati i određen stepen imunomodulatornih funkcija na limfocite i nazalni epitel, tako što suprimira citokine i hemokine i može imati sinergistički antiinflamatorni i/ili antialergijski efekat sa antibakterijskim karakteristikama. Levofloksacin se mora pažljivo primenjivati kod pacijenata sa bolestima srca, posebno kod onih koji imaju predispoziciju za pojavu multifokalne ventrikularne tahikardije. Kada je reč o neželjenim dejstvima može se ukratko reći da su ona dosta reda u odnosu na prethodnu generaciju hinolona, koju predstavlja ciprofloksacin, ofloksacin i dr (7,8).

Novi hinoloni dosta obećavaju u lečenju teških multirezistentnih infekcija uz obavezu da je potrebno da se definitivno dokažu u kliničkoj praksi za šta je potrebno vreme.

ERTAPENEM

Ertapenem je 1-beta-metil karbapenem. Pripada grupi antibiotika sa širokim antimikrobnim spektrom, ima baktericidno dejstvo, strukturno je srodan penicilinima i cefalosporinima. Deluje na Gram pozitivne, Gram negativne aerobne i anaerobne bakterije. Zahvaljujući svojoj relativnoj stabilnosti prema humanoj renalnoj dehidropeptidazi I, za njegovu primenu nije potreban cilastatin. Zbog povoljnih farmakokinetičkih parametara, delimično zahvaljujući visokom nivou vezivanja za proteine, omogućena je primena jedanput dnevno. Uobičajena dnevna doza je 1g, što ostvaruje koncentraciju veću od 9,3 mcg/ml oko 12,9h, pri čemu se zna da je MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) za najveći broj Gram pozitivnih, Gram negativnih aerobnih i anaerobnih bakterija osetljivih na ertapenem manji od 4mcg/ml. Ovakav odnos koncentracija i MIC ispunjava uslov za njegovu jednokratnu primenu.(4,9,10,11)

Ertapenem je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa umerenim i teškim infekcijama uzrokovanim osetljivim rodovima mikroorganizama, kao i za inicijalnu empirijsku terapiju pre identifikacije uzročnika u sledećim indikacijama:

- Komplikovane intra-abdominalne infekcije,
- Komplikovane infekcije kože i kožnih struktura, uključujući i infekcije donjih ekstremiteta u dijabetičara,
- Vanbolničke pneumonije,
- Komplikovane infekcije urinarnog takta, uključujući i pijelonefritis,
- Akutne pelvične infekcije, uključujući i postporodajni endometritis, spetički abortus i postoperativne ginekološke infekcije
- Bakterijska septikemija,

Neželjena dejstva su opisana kod oko 20% pacijenata tretiranih ertapenemom. Najčešća negativna iskustva vezana za lek tokom parenteralne terapije su bili: dijareja 4,3%, komplikacije na veni korišćenju za infuziju 3,9%, mučnina 2,9% i glavobolja 2,1%.(9,12,13)

Od ostalih neželjenih dejstava treba pomenuti:

- uobičajena: glavobolja, flebitis, tromboflebitis, muka, povraćanje i proliv.
- neuobičajena: vrtoglavica, pospanost, nesаница, hipotenzija, ekstrasvazacija, dispneja.

Od gastrointestinalnih poremećaja pominju se oralna kandidijaza, zatvor, regurgitacija želučanog sadržaja, suva usta, dispepsija, anoreksija i pseudomembranozni kolitis. Po koži se može pojaviti crvenilo i svrab, a od opštih poremećaja javljaju se abdominalni bol, poremećaji ukusa, edemi i dr.(14,15)

Najčešće zapažene laboratorijske abnormalnosti vezane za ertapenem su: povećanje vrednosti serumskih transaminaza, alkalne fosfataze, direktnog i indirektnog bilirubina, povišene vrednosti azotnih materija, smanjen broj leukocita, hemoglobina i trombocita. Može se zaključiti da su laboratorijske abnormalnosti kod primene ertapenema veoma retka pojava i da su reverzibilnog karaktera.

Radi se o uslovno novom antibiotiku, čiju vrednost afirmišu brojne laboratorijske studije i klinička ispitivanja (4,11,13,14)

STREPTOGRAMINI

Streptogramini predstavljaju antibiotike koji prvenstveno deluju na gram-pozitivne, a manjim delom na Gram negativne i anerobne bakterije.. Pripadaju grupi novih cikličnih peptida. Mehanizam dejstva im se zasniva na blokiranju sinteze proteina, ali deluju na različitim stadijumima ovog procesa, s obzirom da j postoje dve grupe streptogramina-A i B.

Pojedinačno posmatrano oni predstavljaju bakteriostatske antibiotike, koji su u kombinaciji baktericidni, kada je njihova efikasnost deset puta veća u odnosu na pojedinačne komponente. Predstavnici ove dve grupe se danas priemnjaju u kombinaciji kvinupristin iz grupe A i dalfopristin iz grupe B, skraćeno Q/D. Mogu se primenjivati p.o. i i.v., a doziraju se na 8-12 časova. Vezuju se za proteine plazme od 26-78% i dobro prodiru u leukocite. Luče se preko gastrointestinalnog trakta, a samo 15% preko bubrega. Može se reći da je ova grupa namenjena lečenju teških i rezistentnih stafilokoknih infekcija, dok su za streptokokne infekcije podaci kontradiktorni. Naglašava se posebno da je njihovo antibakterijsko dejstvo na *Streptococcus viridans* slabije u odnosu na slične grupe antibiotika. Smatra se da su u prednosti kod lečenja rezistentnih stafilokoknih infekcija u odnosu na oksacilin, eritromicin, ciprofloksacin, rifampicin i gentamicin. Opisani su povoljni efekti lečenja ovom grupom antibiotika kod infekcije koje je uzrokovao vankomicin rezistentni *Enterococcus faecium* kod obolelih od peritonitisa, zatim kod obolelih od meningitisa i endokarditisa uzrokovanim vankomicin i teikoplanin rezistentnim sojevima *E. faeciuma*. Takođe su opisani i uspešno lečeni pacijenti sa bakterijemijom, prethodno bezuspešno lečeni vankomicinom. Dejstvo ove grupe antibiotika na infekcije uzrokovane gram-negativnim i anaerobnim bakterijama je ipak znatno slabije u odnosu na na mnogo moćnije antibiotike iz grupe beta-laktama i karbapenema.(3,16,17)

Neželjena dejstva se uglavnom odnose na gastrointestinalne tegobe, ali su blagog i prolaznog karaktera. Radi se o novoj grupi antibiotika ali su još uvek nedovoljna klinička iskustva da bi se doneo konačan zaključak o njihovoj vrednosti., jer su do sada ispitani na malom broju bolesnika.

KATJONSKI PEPTIDI

Ovi lekovi predstavljaju antimikrobne agense koji ubijaju bakterije, gljivice, viruse sa omotačem i eukariotske parazite. Imaju još jednu osobinu- pokretanje i drugih elemenata imuniteta, pogotovu nespecifičnog.

Već postoji generalni dokaz za efikasnost katjonskih peptida u kliničkoj praksi. Do sada su razvijena dva ne-ribozomalna katjonska peptida bakterijskog porekla za lokalnu primenu, ali su se pokazali veoma toksični što ograničava njihovu primenu (gramicidin i polimiksin B). Međutim neutralisanjem aminogrupe polimiksina E sa meta sulfonatom stvara se prolek- kolomicin koji se može koristiti sistemski. Katjonski peptidi imaju za sada kratku istoriju ispitivanja i trenutno ima samo 5 kliničkih studija koje prate njihovu lokalnu primenu. Za sistemsku primenu nema još mogućnosti, te se pravi rezultati tek očekuju kada budu sprovedena klinička ispitivanja sa preparatima za sistemsku primenu. Shvatanje njihovog značaja u nespecifičnom imunitetu i realizacija punog kliničkog potencijala zahteva još uvek velike napore.(18)

ZAKLJUČAK

Dosadašnja iskustva sa novim antibioticima obećavaju veći uspeh u lečenju teških infekcija izazvanih multirezistentnim mikroorganizmima, pri čemu je svetsko iskustvo u njihovoj primeni ograničeno. U trenutku kada i našim kliničarima budu dostupni treba ih koristiti oprezno u strogim indikacijama, imajući u vidu da je jedan od razloga dosadašnjeg razvoja multirezistentnih bakterija nekritična empirijska primena moćnih beta-laktamskih, karbapenemskih i glikoipeptidnih antibiotika. Blagovremena klinička i etiološka dijagnoza teških intrahospitalnih infekcija neophodna je za pravilnu upotrebu antibiotika i sprečavanje razvoja rezistencije bakterija.

LITERATURA

1. Moellering RC. Principles of anti-infective therapy. In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R: „Principles and Practice of Infectious Diseases“, 5th edition, (Churchill Livingstone: New York, Edinburgh, London, Melbourne).2000;223-236
2. Donowitz GR. Oxazolidinones IN: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R: „Principles and Practice of Infectious Diseases“, 5th edition,(Churchill Livingstone: New York, Edinburgh, London, Melbourne).2000; 392-394.
3. Stamos G, Lebessi E, Ioannidou S et al. Laboratory evaluation of streptogramins and oxazolidinones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates.4th

- European congress of chemotherapy and infection; May 4-7, 2002, Paris, France. Abstract PS130.
4. Wittehouse T, Cepeda JA, Tobin C et al. The pharmacokinetic profiles of linezolid and teicoplanin in the critically ill. 4th European congress of chemotherapy and infection; May 4-7, 2002, Paris, France. Abstract PS129.
 5. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM jr, Musher DM, Fine MJ. Practical guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 2000:347-82.
 6. Hooper DC. Quinolones. In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R: # Principles and Practice of Infectious Diseases#, 5th edition, (Churchill Livingstone: New York, Edinburgh, London, Melbourne). 2000;404-423.
 7. Santini L, Cianflone M, Lanzamfame A et al. In vitro activity of levofloxacin against nosocomial Gram-negative pathogens. 4th European congress of chemotherapy and infection; May 4-7, 2002, Paris, France. Abstract PS118.
 8. Wiegand I, Pfeil E, Wiedemann B. Comparison of the pharmacology of intravenous and orally given moxifloxacin in an in-vitro model. 4th European congress of chemotherapy and infection; May 4-7, 2002, Paris, France. Abstract PM203.
 9. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro antimicrobial activity of carbapenem, MK-0826 (L-749,345) and provisional interpretative criteria for disc tests. *J antimicrob Chemother* 1999; 43: 703-6. Gill CJ, Jackson JJ, Gerckens LS et al. In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of novel long acting carbapenem antibiotic, MK-826 (749,345). *Antimicrob Agent Chemother*, 1998;42(8): 1996-20
 10. Van Ogtrop ML, Andes D, Craig WA. In vivo antimicrobial activity of MK-0826, a new carbapenem, against various gram-negative bacteria and *Staphylococcus aureus* (Abstract). 39th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 sep 26; San Francisco; CA, 1999:2
 11. Pankuch GA, Davies T, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to ten other agents. (Abstract). 40th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 sep 17; Toronto, Canada, 2000:165.
 12. Kohler J, Dorso KL, Young K et al. In vitro activities of the potent, broad spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345), against broad spectrum beta lactamase and extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1170-6.
 13. Wexler HM, Molitoris D, Finegold SM. In vitro activities of MK-0826 (L-749,345), against 363 strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (8) 2222-4.
 14. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell KL. Comparative in vitro activities ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(9):2398-94.

15. Norrby SR. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. *Drug Saf* 2000;22(3):191-4
16. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/dalfopristin. A review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 1999; 58:1061-97.
17. Feketu R. Vancomycin, teicoplanin and the streptogramins: quinopristin and dalfopristin In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R: # Principles and Practice of Infectious Diseases#, 5th edition, 2000 (Churchill Livingstone: New York, Edinburgh, London, Melbourne). 382-392
18. Hancock RE. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet inf,dis.*2001;1:156-164.

BOLNIČKE INFEKCIJE I DEZINFEKCIJA

Biljana Jovanović, Nataša Mazić, Vesna Mjoljević, Aleksandra Pejić

*Klinički centar Srbije, Služba za bolničku epidemiologiju, socijalnu medicinu i higijenu
Pasterova 2, Beograd, tel 011 641-652*

HOSPITAL INFECTIONS AND DISINFECTION

Biljana Jovanović, Nataša Mazić, Vesna Mjoljević, Aleksandra Pejić

*Department of Hospital Epidemiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade
N° 2, Pasterova str., Belgrade, Serbia; Tel: + 381 11 64 16 52*

SAŽETAK:

Kontaminiranim rukama i medicinskom opremom nastale su brojne bolničke infekcije i epidemije. Cilj ovog rada je da se iznesu savremeni stručni stavovi po pitanju dezinfekcije opreme, posebno termolabilne, kao i o izboru adekvatnih preparata za postizanje visokog nivoa dezinfekcije. Sprovođenjem sterilizacije ili odgovarajućeg nivoa dezinfekcije opreme i površina, kao i pridržavanjem preporuka pranja i dezinfekcije ruku bolničkog osoblja, smanjuje se rizik za nastanak bolničkih infekcija.

ključne reči: bolničke infekcije, dezinfekcija.

ABSTRACT

Contaminated hands and medical equipment cause numerous nosocomial infections and epidemics. The study is aimed at presenting modern professional views related to the issue of equipment disinfection, particularly thermolabile, as well as on selection of the adequate preparations for accomplishing high levels of disinfection.

Sterilization and adequate level of disinfection of the equipment and surfaces, as well as compliance with recommendations related to regular hand washing and disinfection among the hospital staff reduce the risk of onset of nosocomial infections.

Key words: Nosocomial infections, disinfection

UVOD

Prema podacima iz literature, kontaminiranim rukama i medicinskom opremom su nastale brojne bolničke infekcije i epidemije. Iz tog razloga su napisane preporuke za pranje i dezinfekciju ruku, pranje (čišćenje) i dezinfekciju medicinske opreme i površina u bolnici, kao i preporuke kontrole procesa sterilizacije.

Preporuke o postupku pranja ruku bazirane su na radu Semmelweiss-a, pionira u oblasti bolničke epidemiologije (1). Pre više od 150 godina, Semmelweis je uvođenjem pranja ruku lekara i studenata na praksi 4% hlorisanom krečnom vodom pre pregleda porodilja, uspeo da smanji stopu mortaliteta porodilja sa 18% na 3%.

Higijensko pranje ruku klasifikovano je kao deo opšte higijene ruku koje sprovodi bolničko osoblje u toku rada na odeljenjima ili hirurško pranje ruku koje sprovodi hirurška

ekipa pre izvođenja intervencije (2, 3). Higijensko pranje ruku vodom i sapunom je mera kojom se prevenira kontaktni i feko-oralni put prenosa uzročnika. Desetak godina unazad većina evropskih zemalja preporučuje dezinfekciju ruku nekim od preparata na bazi alkohola (60-70% n-propil, izo-propil alkoholi, 95% etil-alkohol). Ovi preparati su zbog svoje lake primenljivosti i dostupnosti (džepna pakovanja, zidni dozatori, pakovanja sa dozatorom montirana na bolničkim krevetima), mikrobiološke in vivo i in vitro efikasnosti, kao i kraćeg vremena trajanja procedure dezinfekcije, naišli na brzo prihvatanje od strane zdravstvenog osoblja. Osim u slučajevima kada su ruke vidljivo zaprljane, i kada se preporučuje prethodno pranje ruku sapunom, u svim drugim situacijama preporučuje se utrljavanje alkoholnih preparata (dezinficijensa) uz poštovanje preporučenog vremena izvođenja dezinfekcije, od strane proizvođača. Za izvođenje higijenske dezinfekcije ruku, koja je indikovana pre navlačenja rukavica, a radi plasiranja i nege intavaskularnog ili urinarnog katetera, izvođenja lumbalne punkcije, vađenja krvi, uključivanja infuzije, kao i prilikom rada sa imunokompromitovanim pacijentima i na odeljenju neonatologije, najveći broj studija govori da je dovoljno utrljati dva puta po 2 ml. dezinficijensa u trajanju od 1 min. Prednosti izvođenja higijenske dezinfekcije ruku u odnosu na higijensko pranje ruku su brojne: mikrobiološki efikasniji, potrebno je kraće vreme izvođenja, jeftiniji su, a prateće nus pojave su retke. Prema podacima iz literature, sestra zaposlena na odeljenju intenzivne nege utroši 66% radnog vremena ako samo 12 puta (u toku 8 sati rada) opere ruke sapunom ili 16% od ukupnog radnog vremena ako ih samo dezinfikuje (4,5). Ovo su naravno, bili razlozi zbog čega je higijenska dezinfekcija ruku, u većini zemalja Evrope potpuno zamenila higijensko pranje ruku.

Što se tiče čišćenja (pranja), dezinfekcije i sterilizacije opreme i površina u bolnici, posebno u pogledu površina i termolabilne opreme, postoje brojni neusaglašeni stavovi, kako po obimu i po načinu, tako i po značaju i efikasnosti sprovođenja ovih mera. Za sada ne postoji usaglašen stav po pitanju racionalnog pristupa u sprovođenju ovih mera kao i kako ga efikasno u rutinskom radu realizovati. Problem usložava:

- 1) uvođenje novih tehnologija uz korišćenje aparata koji se teško mogu sterilisati pa i dezinfikovati, kao što su aparati za respiratornu terapiju i anesteziju, endoskopi, laparoskopiji i artroskopiji;
- 2) sve veći rizik od prenošenja uzročnika putem krvi i telesnih tečnosti (HBV, HCV i HIV) i
- 3) pojava novih veoma otpornih uzročnika, priona.

Uvođenje sterilne opreme za jednokratnu upotrebu za vršenje određenih postupaka u dijagnostici i lečenju, dovelo je do značajnog smanjenja rizika od pojave infekcija. Obzirom da zdravstvene ustanove ovu opremu, uz improvizovane metode dezinfekcije i sterilizacije ponovo koriste, stvoren je novi problem (6). Pored toga, u gotovo svim bolnicama kod nas, evidentan je problem materijalne i finansijske oskudice, a koji je značajno izražen i u oblasti dezinfekcije. U odnosu na vrstu sredstava (mehanička, fizička, hemijska) oskudica se naročito ispoljava u hemijskim sredstvima za dezinfekciju i to kako u mogućnosti izbora sredstava,

tako i mogućnosti nabavke dovoljnih količina dostupnih sredstava. Sve ovo primorava zdravstvene ustanove na snalaženje i korišćenje, često neadekvatnih zamena, a obično bez stručnih preporuka nadležnih ustanova o izboru sredstava i postupanja u takvoj situaciji.

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se iznesu savremeni stručni stavovi po pitanju: 1) racionalnog pristupa u dezinfekciji/sterilizaciji opreme i površina u bolnici; 2) izbora sredstava za dezinfekciju/sterilizaciju i 3) ponovnog korišćenja opreme za jednokratnu upotrebu.

METOD I MATERIJAL

Korišćen je deskriptivni metod. Izvor podataka bili su: a) objavljeni podaci u medicinskoj literaturi; b) dokumentacija Službe za bolničku epidemiologiju Kliničkog centra Srbije; c) dokumentacija Centra za prevenciju i kontrolu zaraznih bolesti Instituta za zaštitu zdravlja Srbije i d) saznanja iz dugogodišnjeg rada i iskustva autora na sprečavanju i suzbijanju bolničkih infekcija.

1. Racionalni pristup u dezinfekciji/sterilizaciji opreme i površina u bolnici

Nije neophodno da sva oprema i površine u bolničkoj sredini budu sterilne niti dezinfikovane. Odluka gde su sterilizacija i dezinfekcija neophodni, prvenstveno se donosi na osnovu namene koju oprema ima u postupku dijagnostike, nege i lečenja, kao i na osnovu postojanja mogućnosti kontaminacije opreme i površina, pa samim tim i rizika za nastanak i širenje bolničkih infekcija, (7).

Sedamdesetih godina je na osnovu mogućeg nivoa kontaminacije u pojedinim delovima bolnice, a u cilju racionalnog određivanja potreba za rutinsko čišćenje/ dezinfekciju, data šema da se bolnica podeli u 4 zone i to (8):

- Zona A: administrativni sektor i delovi bolnice u kojima nema kontakata sa bolesnicima,
- Zona B: deo bolnice u kojem leže pacijenti koji nisu inficirani i koji nisu visoko osetljivi na infekciju,
- Zona C: deo bolnice u kome se leče inficirani bolesnici (izolaciona odeljenja),
- Zona D: deo bolnice za lečenje visoko osetljivih pacijenata (protektivna izolacija) ili područja sa visokim rizikom od infekcija kao što su operacione sale, porodilišta, jedinice za intenzivnu negu, odeljenja za prevremeno rođenu decu i jedinice za hemodijalizu.

Preporuke su da se zona A održava čisto koristeći uobičajene metode čišćenja. Za održavanje zone B preporučuje se vlažno čišćenje (pranje) i korišćenje usisivača. Zona C se održava pranjem deterdžentom/dezinficijensom koristeći posebnu opremu za svaku sobu. Zona D se održava pranjem, a potom dezinfekcijom uz korišćenje posebne opreme za svaki sektor.

Data podela po zonama, je jako uprošćena i usmerena samo na stanje inficiranosti pacijenata i mogućeg nivoa opšte kontaminacije, pre svega površina u bolnici, a što često nije povezano sa stvarnim rizikom za nastanak bolničkih infekcija. Šema je korišćena uglavnom za planiranje rada određenih službi i načina održavanja opšte higijene u bolnicama, a nije široko prihvaćena kao osnovni racionalni pristup u sprovođenju dezinfekcije (8).

Danas se, u odnosu na rizik koji predstavljaju prema Spaulding-u, oprema i površine dele, u tri kategorije: kritična, polukritična i nekritična (9).

Kritična oprema predstavlja veliki rizik za nastanak infekcija ukoliko nije sterilna. U tu kategoriju spada sva oprema kojom se ulazi u sterilna tkiva ili vaskularni sistem: hirurški instrumenti, kardiološki kateteri, implantati, igle i špricevi, pribor za davanje infuzija i transfuzija, igle za punkcije (sternalne, lumbalne i sl.) i dr. Ova oprema se koristi ili jednokratno, ili se pre svake upotrebe sterilise.

Polukritična oprema: je ona koja dolazi u kontakt sa kožom koja nije intaktna i intaktnom sluzokožom. U ovu kategoriju spada: oprema za respiratornu terapiju i anesteziju, endoskopi, kao i oprema za hidrotapiju. Ispravna dekontaminacija i postizanje visokog nivoa dezinfekcije podrazumeva da se nakon upotrebe oprema mehanički propisno očisti (opere), potom dezinfekuje i na kraju ispere sterilnom vodom. Umesto sterilnom vodom ispiranje se može vršiti česmenom vodom, a nakon toga 70 % alkoholom.

Nekritična oprema: je ona koja dolazi u kontakt sa intaktnom kožom. U ovu kategoriju spadaju: aparati za merenje krvnog pritiska, stetoskopi, posteljina, nemedicinska oprema, nameštaj i površine. Prema najnovijim preporukama ovu opremu treba samo prati, a u slučaju kontaminacije dezinfikovati.

Spauldingova šema je takođe jako uprošćena, što je sa jedne strane dobro jer se brzo i lako mogu razvrstati oprema i površine prema potrebnom postupku, a sa druge strane nedostatak je što ne pruža odgovore za svu opremu i za sve potrebe. To se posebno odnosi na kompleksnije termolabilne aparate kao što su endoskopi, laparoskopiji i artroskopiji, kao i za opremu i površine kontaminirane određenim uzročnicima.

Već više godina se dezinfekcija/sterilizacija endoskopa, laparoscopa i artroskopa posebno razmatra sa ciljem iznalaženja rešenja koje bi bilo najracionalnije, najefikasnije a uz to i i najbezbednije, kako po pacijenta tako i po osoblje koje vrši dekontaminaciju.

Endoskopi spadaju u kategoriju polukritične opreme i moraju biti podvrgnuti visokom nivou dezinfekcije. Prema podacima iz literature, opisane su bolničke infekcije i epidemije, nastale kao posledica neispravne dekontaminacije endoskopa. Vrlo često, prilikom izvođenja endoskopija, endoskop dolazi u kontakt sa neintaktnom sluznicom, te za ovu opremu nije dovoljan visok nivo dezinfekcije, već je uslov da oprema bude sterilna. Obzirom da su endoskopi napravljeni od termolabilnog materijala i nije ih moguće sterilisati fizičkim sredstvima, tražena su rešenja u poboljšanju mehaničkog čišćenja, korišćenjem posebnih mašina za re-procesovanje endoskopa (7, 10). Ovakav postupak, takođe, ne zadovoljava u potpunosti pa su dalji naponi usmereni ka usavršavanju endoskopa uz mogućnost sterilizacije (11).

Laparoskopi i artroskopi kojima se ulazi u sterilna tkiva i šupljine, prema Spauldin-govim kriterijumima spadaju u kritičnu opremu i moraju biti sterlni. U svakodnevnoj praksi uglavnom se sprovodi visok nivo dezinfekcije što je prihvaćeno kao zadovoljavajuće, obzirom da su infekcije nastale kao posledica izvođenja laparoskopije ili artroskopije veoma retke (7). Prema podacima iz literature, samo 0.3% odnosno 0.04% od ukupnog broja bolničkih infekcija, čine infekcije nastale nakon laparoskopija odnosno artroskopija (12, 13).

Površine (podovi, zidovi, stolovi, natkasne, vrata, prozori i dr.) spadaju u nekritičnu opremu. Većina zemljama sa ograničenim materijalnim resursima pridaje prevelik značaj ovom problemu, te se u tim zemljama kao i u našoj zemlji, još uvek insistira na dezinfekciji površina i rutinskom mikrobiološkom ispitivanju njihove kontaminacije (14, 15). Prema epidemiološkim podacima površine predstavljaju veoma mali rizik za nastanak bolničkih infekcija, pa se preporučuje da njih treba održavati vidljivo čistim koristeći sredstva za pranje (deterdžente), (16). Sprovođenje rutinske dezinfekcije površina se ne preporučuje jer:

- 1) Nije dokazano da se njihovom dezinfekcijom bitno sprečava nastanak bolničkih infekcija;
- 2) Sa površina se najčešće izoluju mikroorganizmi normalne flore kože i spore koji ne predstavljaju rizik od infekcija;
- 3) Pranje deterdžentom ili samo toplom vodom dovodi do gotovo iste redukcije mikroorganizama na površinama kao i tretiranje dezinficijensima;
- 4) Nema rezidualnog delovanja dezinficijensa te ubrzo posle dezinfekcije, kao i posle pranja, površine ponovo postaju kontaminirane. Intenzitet kontaminacije površina zavisi od prisustva i aktivnosti ljudi (17, 18, 19, 20].

Površine treba dezinfikovati onda kada se zaprljaju potencijalno infektivnim sadržajem (krv, gnoj, izlučevine) što može imati značaja za prenošenje uzročnika infekcija (hepatitis B i C virus, HIV). Radi bezbednosti osoblja koje izvodi dekontaminaciju, ove površine treba prvo dezinfikovati, a potom oprati (7, 8).

Usaglašen je stav i po pitanju dekontaminacije opreme koja je kontaminirana tkivom (mozak sa tvrdom ovojnicom, kičmena moždina, oči) pacijenta sa postavljenom dijagnozom ili suspektnim na Creutzfeldt Jakob bolest. Načelno, svu termostabilnu opremu iz kategorije kritične opreme neophodno je sterilisati autoklaviranjem na temperaturi od 134°C u trajanju od 18 minuta, a ukoliko to nije moguće ovu opremu treba uništiti (21).

Pored navedenog pri razvrstavanju opreme i površina za postupak kojim se moraju tretirati, treba imati u vidu i zakonsku regulativu, koja može ali ne mora biti u skladu sa racionalnim pristupom (22,23).

2. Izbor sredstava

U svetu se dezinfekciji opreme i površina u bolnicama poklanja velika pažnja, te izbor sredstava obavlja posebno osposobljen tim stručnjaka ili ustanova, na nacionalnom nivou. Lista preparata za dezinfekciju sa preporukama o načinu primene i indikacijama se dostav-

lja zdravstvenim ustanovama, koje prema svojim konkretnim potrebama odabiraju i nabavljaju dezinfekciona sredstva (21).

U našoj zemlji, više godina unazad, Institut za zaštitu zdravlja Srbije ne izdaje preporuke po pitanju dezinfekcije, pranja i sterilizacije, te izbor sredstava vrše same bolnice na osnovu sopstvenih prioriteta i kriterijuma. U Kliničkom centru Srbije, preporuke za pranje, dezinfekciju i sterilizaciju opreme i površina u bolnici, prevelo je Odeljenje za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija, Službe za bolničku epidemiologiju i higijenu (prilog na kraju rada) (24). Lista sredstava za dezinfekciju usaglašena je sa savremenim stručnim stavovima u svetu, a uvid u pravilno korišćenje obavljaju lekari i tehničari edukovani za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija.

Jedan od osnovnih kriterijuma za izbor sredstava, odnosno načina dezinfekcije i sterilizacije je termostabilnost opreme. Svu termostabilnu opremu, bez obzira da li pripada kritičnoj ili polukritičnoj opremi, treba sterilisati toplotom. Nema stručnog opravdanja da se termostabilna oprema podvrgava hemijskim sredstvima za dezinfekciju, a pogotovu ne u situacijama materijalne i finansijske oskudice.

Za kritičnu opremu sredstvo izbora je sterilizacija visokim temperaturama ili ukoliko je oprema termolabilna sterilizacija u etilen-oksidu. U većini zemalja Evrope i SAD-a zbog svoje toksičnosti, iritativnosti i kancerogenosti formaldehid, koji se godinama koristio za produženu sterilizaciju je izbačen iz upotrebe (25). Termolabilna kritična oprema se u izuzetnim situacijama može sterilisati potapanjem u hemijska sredstva sa visokim nivoom dezinfekcije, s tim što se vreme delovanja produžava na 6-10 časova ili prema preporuci proizvođača (26). Stručni stav je, da se u ove svrhe mogu koristiti: 2% glutaraldehid, 7.5% hidrogen peroksid, 0.2% persirćetna kiselina, 0.55% ortohtalaldehid i 0.08% persirćetna kiselina/ 1% hidrogen peroksid.

Od hemijskih dezinficijensa za polukritičnu opremu u upotrebi su ista sredstva kao za kritičnu opremu (2% glutaraldehid, 0.55% ortohtalaldehid, 7.5% hidrogen peroksid, 0.2% persirćetna kiselina i 0.08% persirćetna kiselina/ 1% hidrogen peroksid), s tim što je preporučeno vreme za postizanje visokog nivoa dezinfekcije od 5-20 minuta (26). Kod odabira sredstva za dezinfekciju endoskopa, pogotovu gastroskopa, treba od proizvođača endoskopa (Olympus, Storz, Fujinon, Pentax) zatražiti saglasnost o kompatibilnosti datog dezinficijensa sa gastroskopom.

Za dezinfekciju nekritične opreme mogu se koristiti etil i propil-alkoholi, natrijum hipohlorit za opremu koja nije osetljiva na krozivno delovanje hlora i kvaternerna amonijum jedinjenja (26)."

3. Ponovno korišćenje opreme za jednokratnu upotrebu

Oprema za jednokratnu upotrebu nabavlja se i koristi sterilna, a posle upotrebe se uništava. Oskudica i želja da se uštedi su najčešći razlozi što osoblje bolnica pokušava da ovu opremu resteriliše i ponovo koristi (6). S druge strane, sterilizacija sprovedena u takvim

uslovima može da bude nepotpuna i ekstremno nesigurna što može da ima medicinske, etičke i zakonske posledice (27, 28).

Podaci o tome da li se i koliko se zaista ova oprema resteriliše i ponovo koristi, gotovo da ne postoje. Odgovor na pitanje da li i koliko puta opremu za jednokratnu upotrebu resterilisati najbolje je formulisao Greene:” Ne radite to dok nemate odobrenje od proizvođača, posebno precizne isnutrukcije za njeno reprocesiranje, valjani nadzor nad kvalitetom sigurnosti i tačno određeno koliko puta se bezbedno takva oprema može koristiti” (6). Odgovornost za posledice ponovne upotrebe prenosi se na izvršioca.

ZAKLJUČAK

Sprovođenjem sterilizacije ili odgovarajućeg nivoa dezinfekcije (visok, srednji, nizak) opreme i površina (kritična, polukritična, nekritična), kao i pridržavanjem preporuka pranja i dezinfekcije ruku bolničkog osoblja, smanjuje se rizik za nastanak bolničkih infekcija.

Svu opremu (medicinska i nemedicinska) koja je termostabilna treba sterilisati toplotom. Nema stručnog opravdanja da se ova oprema podvrgava hemijskim sredstvima za dezinfekciju / sterilizaciju.

Za pravilan izbor dezinficijensa u bolnicama, neophodno je da se na nacionalnom nivou od strane nadležnih ustanova pripremi i distribuiraju lista dezinficijensa (preparata) sa preporukama o načinu korišćenja.

Ne preporučuje se ponovno korišćenje opreme za jednokratnu upotrebu. Odgovornost za posledice od ponovne upotrebe snosi izvršilac.

Zahvaljujemo se prof dr Dušanu Drndareviću što od formiranja Službe za bolničku epidemiologiju nalazi vremena za naše profesionalne dileme i koristeći svoje dugogodišnje iskustvo, nesebično nam pomaže stručnim savetima.

LITERATURA

1. Semmelweiss I.: Die Aetiologie der Begreiff und die Profylaxis des Kindbettfiebers, Wien, 1861
2. Eickoff TC: Nosocomial infections – A 1980 view: progres, priorities and prognosis. Am J. Med, 70,381 –387,1981
3. Drndarević D.: Sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija sa posebnim osvrtom na mere dezinfekcija, dezinsekcija i deratizacija; U: Simić M. i sar. [Ed.]: Dezinfekcija, dezinsekcija i deratizacija u zaštiti zdravlja ljudi. VIII simpozijum u Beogradu 1997, Zbornik radova, Niš, 1997, 7-13
4. CDC: Guideline for Handwashing and Hospital Environmental Control, Atlanta, 1985
5. Pitet D: Improving compliance with hand hygiene in hospital. Infect Control Hosp. Epidemiol., 21, 381-386, 2000

6. Greene VW: Reuse of Disposable Devices. In: Mayhall GC [Ed.], Hospital epidemiology and Infection control, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 950-954
7. Rutala W.A.: Selektion and Use of Disinfectans in Health Care. In: Mayhall G:C: [Ed.]. Hospital epidemiology and Infection control, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 913-936
8. Ducel G. et al.: Practical guide to the prevention of hospital-acquired infections, a practical guide, 2end edition. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12
9. Spaulding E.H.: Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Block SS [Ed.]. Disinfection, Sterilization and Preservation, Philadelphia, Lea and Febiger, 1968, 517-531
10. Alvarado C.J., Reichelderfer M.: APIC guideline for infection, prevention and control in flexible endoscopy. APIC Guidelines Committes, 1999
11. Lynch DAF, Porter C., Murphy L., Axon ATR: Evaluation of four commercial automatic endoscope washing machines. Endoscopy, 24, 766-770, 1992
12. Loffer F.D.: Disinfection vs. Sterilization of gynecologic laparoscopy equipment. J. Report Med., 25, 263-266, 1980
13. Johnston L.L. Shneider D.A., Austin M.D. et al.: Two percent glutaraldehyde: a disinfectant in arthroscopy and arthroscopy surgery. J. Bone Joint Surg., 64A, 237-239, 1982
14. Huskins WChO, ronke J.E., Rhinehar E., Goldman A.D.: Infection control in countries with limited resources. In: Mayhall G.C. [Ed.]: Hospital epidemiology and Infection Control, Baltimore, 1996, 1176-1200
15. Drndarević D., Đokić D., Milić N., Drakulović M.: Organizacija sprečavanja i suzbijanja bolničkih infekcija u razvijenim zemljama, zemljama sa ograničenim resursima i u republici Srbiji. Glas Inst. Zašt. Zdr. Srb., 73, 14-21, 1999
16. Favero M.S., Bond W.W.: Chemical Disinfection of Medical and Surgical materials. In: Block S.S. [Ed.]: Disinfection, Sterilization and Preservation. 4th edition, Philadelphia, Lea and Febiger, 1991, 617-641
17. Vesley D., Sreifel A.J.: Environmental Services. In: Mayhall C.G. [Ed.]: Hospital epidemiology and Infection Control, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 818-823
18. Mangram A.J. Horan T.C., Pearson M.L.: Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection. Infec. Contro. Hosp. Epidemiol., 120, 248-269, 1999
19. Ayliffe G.A.J., Collins B.J., Taylor L.J.: Hospital-acquired infection, Principles and prevention. Wright P.S.G., 1982
20. Drndarević D.: Nadzor nad bolničkim infekcijama. Savezni zavod za zaštitu zdravlja, Beograd, 1991
21. C.D.C. The Guideline for Desinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, Atlanta 2002
22. Uredba o zaštiti stanovništva od širenja zaraznih bolesti unutar zdravstvenih ustanova, drugih pravnih lica i preduzetnika koji vrše zdravstvenu delatnost. Sl.list SRJ br. 27/97

23. Plećaš M., Borjanović S., Tmušić K. i sar.: uputstvo za sprečavanje, otkrivanje i suzbijanje intrahospitalnih infekcija. republička zajednica zdravstvenog osiguranja i reosiguranja Beograd, Beograd, 1980
24. Keene J.H.: Sterilization nad Pasteurization. In: Mayhall G.C. [Ed.]: Hospital epidemiology and Infection Control, Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 937-946
25. Simmons B.P.: Guideline for hospital enviromental control. Am J. Infect Control, 11, 96-115, 1983
26. Drndarević D., Vuković Ž.: Bolničke infekcije, Bezbedno davanje injekcija. Priručnik 3, Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 2000
27. Phillips G.B.: Reuse of products labeled for single use only. Inhospital steirlity assurance –curent perspectives. Technology Assesment. Report 4-82, Arlington, VAAAMI 1982, 52-54
28. Campbell B.A., Wells G.A., Palmer W.N., Martin D.L.: Reuse of disposable medical devices in Canadian hospitals. Am J. Infect Control, 15, 196-200, 1987.

PREPORUKE ZA DEKONTAMINACIJU ENDOSKOPA

SPECIAL COMMUNICATIONS

APIC GUIDELINE FOR INFECTION PREVENTION AND CONTROL IN FLEXIBLE ENDOSCOPI

C.J. Alvando, M. Reichelderfer

The 1997, 1998 and 1999 APIC Guidelines Committes

APIC (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc)

Ove preporuke predstavljaju minimum standarda i treba ih *slediti u radu sa svim pacijentima*, bez obzira da li se radi o inficiranim pacijentima ili se sumnja da su inficirani.

1. Pažljivo pranje endoskopa *enzimskim* deterdžentima odmah nakon upotrebe. Sve kanale endoskopa ispuniti deterdžentom i četkati, a potom isprati vodom. ***Rastvor deterdženta bacati posle svake upotrebe.*** Četke za pranje moraju biti za jednokratnu upotrebu ili dobro oprane i high-level dezinfikovane ili sterilisane posle svake upotrebe.
2. Leak-test se preporučuje za fleksibilne endoskope pre potapanja.
3. Endoskopi koji prolaze kroz normalno sterilno tkivo moraju pre svake upotrebe biti sterilisani, a ukoliko to nije izvodljivo onda high-level denzifikovani. Posle dezinfekcije endoskope treba *isprati sterilnom vodom.*
4. Endoskopi koji dolaze u kontakt sa mukozom (semicritical items), moraju najmanje biti high-level dezinfikovani.
5. Sterilizante/dezinficijense odobrene od strane FDA treba koristiti za sterilizaciju ili dezinfekciju.*
6. Sredstva i metode pranja i dezinfekcije /sterilizacije treba da budu kompatibilni sa endoskopima. Kontaktirajte proizvođača instrumenata za *potvrdi o kompatibilnosti.*
10. Ako se koriste *gluteraldehidi*, svi unutrašnji kanali i spoljašnost endoskopa treba da budu u kontaktu sa dezinficijensom *ne manje od 20 minuta* da bi obezbedili *high-level* dezinfekciju.
11. Osobe koje rade reprocisovanje endoskopa, moraju biti *edukovane za rad* sa ovom specifičnom opremom, da bi se obezbedilo ispravno pranje i dezinfekcija/ sterilizacija endoskopa.
13. Endoskopi koji se ne mogu potapati moraju odmah biti izbačeni iz upotrebe.

15. Posle hemijske dezinfekcije endoskopa treba *isprati sterilnom vodom*, ukoliko se ispraju „česmenom“ vodom treba ih potom *isprati i 70% etil ili izopropil alkoholom*.

* Prim. prev. Preporuke FDA: 2% glutaraldehid, 7.5% hidrogen peroksid, 0.2% persirćetna, 0.55% orto-ftalaldehid, 0.08% persirćetna/ 1% hidrogen peroksid...

17. Endoskop i sve kanale endoskopa treba u potpunosti osušiti (vazduhom). Poslednji stadijum sušenja podrazumeva punjenje kanala alkoholom da bi smanjili mogućnost rekontaminacije endoskopa mikroorganizmima prisutnim u tekućoj vodi

18. Endoskope treba *čuvati* na nač20. in koji će zaštititi endoskope od akumulacije vlage, te smanjiti mogućnost rekontaminacije. Ne treba ih čuvati savijene ukoliko ne mogu biti ispravno oprani. Endoskope treba *okačiti vertikalno* što će obzbediti sušenje.

23. *Pomoćna sredstva* koja se višekratno koriste, a probijaju mukoznu barijeru (biopsije, četka za citologiju), treba mehanički oprati (ultrasonične mašine), a potom sterilisati suvom toplotom, između upotrebe (posle svakog pacijenta) ili ih koristiti jednokratno.

27. Sterilnu vodu treba koristiti da se napuni posuda za irigaciju. Ovu posudu i njenu tubu treba sterilisati ili makar high-level dezinfikovati *bar jednom dnevno*.

28. Fleksibilne endoskope koji se ne mogu reprocessovati zbog zastarelosti, oštećenja ili disanja prema prethodnim smernicama, ne treba koristiti.

29. Potrebno je upisati kod svake procedure, ime pacijenta i broj istorije bolesti, vrstu procedure i osobu koja izvodi proceduru kao i serijski broj endoskopa ili neki drugi nač30.in za obeležavanje endoskopa koji je korišćen.

31. Kod epidemije zabeležene tokom endoskopije (bilo da je infektivne prirode ili hemijske), klinički epidemiolog treba da sprovede standardno *epidemiološko istraživanje*.

33. Infekcije povezane sa procedurom izvođenja endoskopije ili pseudoinfekcije treba prijaviti :

- a) Osobama odgovornim za kontrolu i prevenciju bolničkih infekcija
- b) FDA (Food and Drug administrations)
- c) CDC (Centers for Disease Control and Prevention)
- d) Proizvođaču

34. Odeljenja na kojima se vrši endoskopija i dekontaminacija endoskopa treba da obezbede bezbednu sredinu kako za zaposlene tako i za pacijente. Ventilacioni sistemi se koriste da bi minimizirali izloženost svog osoblja potencijalno toksičnim isparenjima. Treba obezbediti adekvatan prostor za sušenje i čuvanje endoskopa i pomoćnih sredstava endoskopa.

37. Treba obezbediti zaštitnu opremu osoblju (*rukavice, naočare, maske, zaštitne kecelje*), zbog izloženosti infektivnim agensima (HIV, HBV, M. tuberculosis itd) i toksičnim hemijskim sredstvima.

40. Osobe koje izvode ili asistiraju pri izvođenju endoskopskih procedura, kao i one koje vrše pranje i dezinfekciju opreme moraju biti upoznate o mogućim biološkim ili hemijskim rizicima.

41. Ove osobe treba vakcinisati protiv preventabilnih bolesti (HBV). Osobama koje će biti izložene riziku inficiranja *M. tuberculosis*, treba uraditi Mantoux-ovu probu sa PPD-om.
42. Da bi bili sigurni da postoji minimalna efektivna koncentracija aktivne supstance, rutinsko testiranje tečnosti sterilizata/ high-level dezinficijensa treba da prethodi izvođenju endoskopskih procedura.

PREPORUKE ZA PRANJE RUKU I KONTROLU BOLNIČKE SREDINE

GUIDELINE FOR HANDWASHING AND HOSPITAL ENVIRONMENTAL CONTROL

Supersedes Guideline for Hospital Environmental Control

Published by Julia S. Garner, R.N., M.N. and Martin S. Favero, Ph.D.,

Hospital Infections Program, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia

1) Indikacije za pranje ruku

- a) Izuzev u hitnom slučaju, osoblje treba da pere ruke uvek
 - pre izvođenja invazivnih procedura
 - pre nege posebno osetljivih pacijenata, kao što su imunokompromitovani i novorođenčad
 - pre i posle dodirivanja rane
 - posle procedura u toku kojih može doći do kontaminacije ruku, naročito onih u toku kojih dolazi do kontakta sa sluznicama, krvlju, telesnim tečnostima, sekretima ili ekskretima
 - posle dodirivanja predmeta koji su verovatno kontaminirani virulentnim ili epidemiološki važnim mikroorganizmima (urinarne kese ili aparati za kolekciju sekreta)
 - posle nege inficiranog pacijenta ili pacijenta kolonizovanog mikroorganizmima od posebnog kliničkog ili epidemiološkog značaja (multirezistentnim bakterijama)
 - između pacijenata na odeljenjima visokog rizika.
- b) Najveći broj kratkih, rutinskih aktivnosti u okviru nege pacijenta, uključujući i direktan kontakt sa pacijentom (merenje krvnog pritiska, telesne temperature) ne zahtevaju pranje ruku.

Aktivnosti navedene pod a su izuzete od ovog pravila.
- c) Pranje ruku nije neophodno ni u najvećem broju rutinskih aktivnosti u toku kojih osoblje dolazi u indirektan kontakt sa pacijentom (rad sa lekovima, hranom, predmetima).

2) Tehnika pranja ruku

Za rutinsko pranje ruku preporučuje se energično trljanje svih delova nasapunjanih ruku u trajanju od bar 10 sekundi.

3) Pranje ruku običnim sapunom

- a) za pranje ruku koristi se običan sapun, sem ako nije indikovano drugačije.

- b) ako se koristi čvrst sapun, treba ga držati u posudama koje omogućavaju drenažu vode.
- c) kada se dispencer sa tečnim sapunom isprazni, zameniti ga novim dispencerom ili očistiti i napuniti novim sapunom. Novi tečni sapun ne treba dodavati u dispencer koji nije potpuno prazan.

5) Pranje ruku proizvodima sa antimikrobnim dejstvom

- a) Proizvode sa antimikrobnim dejstvom treba koristiti pre nege novorođenčadi, između pacijenata na odeljenjima visokog rizika i prilikom nege imunokompromitovanih pacijenata.
- b) Proizvodi sa antimikrobnim dejstvom za čiju upotrebu nije potrebna voda (pene ili tečnosti) mogu se koristiti u prostoru gde nema lavaboa.

6) Uređaji za pranje ruku

- a) uređaji za pranje ruku treba da su pogodno locirani u celoj bolnici.
- b) lavabo treba da bude lociran u bolesničkoj sobi ili neposredno ispred svake sobe. Potreban je veći broj lavaboa u sobi ako se koristi velika soba za veći broj pacijenata.
- c) uređaje za pranje ruku treba postaviti u/blizu soba u kojima se izvode dijagnostičke ili invazivne procedure za čije se izvođenje preporučuje pranje ruku (kateterizacija srca, bronhoskopija, sigmoidoskopija).

ČIŠĆENJE, DEZINFEKCIJA I STERILIZACIJA U BOLNIČKOJ SREDINI

Čišćenje je fizičko uklanjanje organskih materija i nečistoća sa predmeta vodom sa ili bez deterdženta.

Dezinfekcija se izvodi pomoću hemijskih germicida ili kao pasterizacija, a kao mera je između fizičkog čišćenja i sterilizacije.

Sterilizacija je postupak u kome se uništavaju svi vegetativni i sporogeni oblici mikroorganizama (suva i vlažna toplota pod pritiskom, gasna sterilizacija).

Postoji nekoliko klasifikacija hemijskih germicida. Prema Spaulding-ovoj klasifikaciji postoje tri nivoa dezinfekcije koji se definišu kao:

1. high level – visok nivo
2. intermediate level – srednji nivo
3. low level – nizak nivo

Medicinska oprema, hirurški instrumenti kao i delovi bolničke sredine su, prema potencijalnom riziku za nastanak infekcija, svrstani u tri kategorije (prema Spaulding-u):

1. critical items – kritična sredina
2. semicritical items – polukritična sredina
3. noncritical items – nekritična sredina

Kritičnu sredinu predstavljaju instrumenti ili predmeti koji su u direktnom kontaktu sa krvlju ili drugim normalno sterilnim delovima tela.

Polukritičnu sredinu predstavljaju instrumenti ili predmeti koji dolaze u kontakt sa intaktnim mukoznim membranama, ali ne penetriraju u okolno tkivo (fleksibilni i rigidni

fiberoptički endoskopi, endotrahealne tube, cistoskopi, delovi opreme za anesteziju). Termostabilna oprema može se sterilisati u autoklavu. Autoklaviranje nije neophodno, budući da se high-level dezinfekcijom uništavaju vegetativni oblici bakterija, većina spora gljivica, tuberkulozni bacili i mali nelipidni virusi. U najvećem broju slučajeva, temeljno fizičko čišćenje i high level dezinfekcija dovoljni su za uklanjanje patogena sa kontaminirane opreme.

Nekritičnu sredinu predstavljaju različiti predmeti koji dolaze u kontakt samo sa intaktnom kožom (npr. štake, tenziometar). Ovi predmeti su retko put prenošenja infekcije, a za njihovo održavanje dovoljno je pranje deterdžentom.

Procedure dezinfekcije kojima se postiže ubijanje bakterijskih spora služe za postizanje visokog stepena dezinfekcije. Ostale procedure dezinfekcije kojima se može uništiti veliki broj virusa, vegetativni oblici bakterija (ali ne u potpunosti i rezistentni mikroorganizmi- MB Tbc, bakterijske spore i pojedini virusi) postižu srednji ili nizak stepen dezinfekcije.

Bacil tuberkuloze, lipidni i nonlipidni virusi mogu menjati stepen rezistencije na hemijske germicide a oni su ujedno i česti uzročnici bolničkih infekcija (M.tuberculosis i M. Bovis su veoma rezistentni na različite hemijske germicide.)

Kontrolne mere

Svi predmeti koji dolaze u kontakt sa pacijentom ne mogu se podvrgnuti procesu sterilizacije. Iz tog razloga, čišćenje, dezinfekcija i sterilizacija predmeta vrši se u skladu sa stepenom rizika za nastanak infekcija koje mogu nastati prilikom njihove upotrebe.

Mikroorganizmi, uključujući i bakterijske spore, mogu u kontaktu sa normalno sterilnim tkivima izazvati infekciju. Zato je veoma važno da svi instrumenti koji su u kontaktu sa normalno sterilnim tkivom budu sterilni. Od manje je važnosti da predmeti koji su u kontaktu sa intaktnim membranama budu sterilni. Intaktna mukoza je generalno rezistentna na infekciju bakterijskim sporama ali ne i na mnoge druge mikroorganizme (viruse i bacil tuberkuloze).

Intaktna koža je efektivna barijera za većinu mikroorganizama, a predmeti koji dolaze u kontakt sa intaktnom kožom moraju biti samo čisti.

Svi instrumenti i predmeti moraju biti temeljno očišćeni, odnosno sa njih moraju biti uklonjene sve organske materije (krv, proteini). Ove materije smanjuju efekat dezinfekcionih sredstava, a takođe mogu da sadrže veliki broj mikroorganizama.

Za najveći deo **nekritične opreme** čišćenje se sastoji samo u

1. pranju deterdžentom ili kombinovanim preparatom dezinfektant-deterdžent
2. isipranju
3. temeljnom sušenju

Sterilizacija u autoklavu je efikasan metod sterilizacije. Međutim, autoklaviranje je nepodesan način sterilizacije za plastične predmete sa metalnim delovima.

Predmeti koji su sterilisani, a ne koriste se odmah, moraju se čuvati u omotima. Od tipa omota, načina skladištenja i pakovanja zavisi koliko će se vremena takav instrument čuvati.

Postoje različiti načini kontrole vlažne sterilizacije. Jedna od metoda je praćenje najviše temperature dostignute u toku procesa sterilizacije i vremenskog perioda u kome je ta temperatura održavana. Na spoljnoj strani svakog pakovanja mogu se koristiti hemijski indikatori osetljivi na toplotu i paru. Ovi indikatori nisu pouzdani pokazatelji sterilnosti, ali pokazuju da je predmet podvrgnut procesu sterilizacije. Kao dodatna mera bezbednosti, velika pakovanja mogu da imaju hemijski indikator i spolja i iznutra, da bi se potvrdilo da je para prošla kroz pakovanje.

Mikrobiološka kontrola sterilizacije u autoklavu prema preporukama vrši se **najmanje jednom nedeljno** komercijalnim preparatima *Bacillus stearothermophilis* (spore ove bakterije su posebno rezistentne na visoke temperature). Ukoliko sterilizator pravilno radi i ispravno se koristi, spore bivaju uništene (negativan test). Test je pozitivan kada spore nisu uništene, s tim što to nije pokazatelj da procesovani predmeti nisu sterilni, već ukazuje da treba proveriti da li se u sterilizatoru postižu potrebni uslovi (da li je postignuta odgovarajuća temperatura, koliko je trajao proces sterilizacije i drugi parametri).

Implantati (ortopedija, kardiologija) zahtevaju poseban tretman pre i u toku procesa sterilizacije. Njih treba posebno obeležiti da bi bili adekvatno reprocessovani. Prilikom sterilizacije takvih predmeta preporučuje se kontrola sporama, a sterilisani predmeti se smeju koristiti samo ako je posle 48h test sporama negativan. Ako predmet treba da se upotrebi za manje od 48h, preporučuje se da se nezapakovan predmet ponovo podvrgne kompletnom procesu sterilizacije vodenom parom. Ne preporučuje se brza (flash) sterilizacija (132 ° C u toku 3 minuta), jer u tom slučaju test sporama nije pouzdan.

Sterilizacija etilen oksidom je složen i skup metod sterilizacije, pa se koristi samo za sterilizaciju predmeta koje bi visoka temperatura i vlaga oštetili. Pre sterilizacije predmeti moraju biti temeljno očišćeni i upakovani u materijal kroz koji gas može da proдре. Za svako pakovanje treba koristiti hemijske indikatore da bi se videlo da je bilo sterilisano. Preporučuje se kontrola sterilizatora najmanje jedanput nedeljno i to komercijalnim preparatima spora *B. subtilis var niger*. S obzirom na toksičnost etilen oksida moraju se preduzeti sve mere zaštite osoblja. Za uklanjanje toksičnih rezidua etilen oksida sa predmeta pre njihove upotrebe treba slediti preporuke proizvođača.

Tečni dezinficijensi se koriste kada ostale metode sterilizaciji i dezinfekcije nisu indikovane ili izvodljive. Pri upotrebi rastvora određene koncentracije, high-level dezinfekcija može se postići za oko 10 do 30 minuta, a sterilizacija u znatno dužem vremenskom periodu. Ne mogu se koristiti bilo koji rastvori za svepredmete koji treba da budu dezinfikovani i sterilisani. Posebno osoblje treba da bude zaduženo za izbor ovih sredstava. Prilikom upotrebe hemijskih dezinficijensa važno je da se slede preporuke proizvođača.

Za prevenciju kožnih reakcija koje mogu nastati kao posledica rada sa hemijskim dezinficijensima indikovana je upotreba rukavica.

Predmete koji su bili tretirani high level dezinficijensima treba isprati sterilnom vodom da bi se odstranile toksične i iritabilne rezidue, a potom ih dobro osušiti. Da bi se sprečila

rekontaminacija, sa ovim predmetima treba rukovati u sterilnim rukavicama i čuvati ih u zaštitnim omotima.

Pasterizacija (dezinfekcija vlažnom toplotom) je netoksičan oblik high level dezinfekcije i može se koristiti za dezinfekciju određenih predmeta (npr. ventilatornih krugova za respiratornu terapiju).

Poslednjih godina, mnoge bolnice su razmatrale problem procesovanja opreme koja je predviđena za jednokratnu upotrebu. Glavni, ako ne i jedini razlog, zbog koga se ova oprema ponovo koristi je ušteda novca. Budući da nema dovoljno podataka koji ukazuju na povećan rizik od infekcije, kategorične preporuke protiv bilo kakve ponovne upotrebe single use opreme nemaju opravdanja. Pokazalo se kao ispravnije da treba razmotriti sigurnost i efikasnost reprocesovanja za svaki predmet, kao i njegova funkcija posle reprocesovanja. Mali je broj proizvođača koji na predmetima za jednokratnu upotrebu pružaju informacije o reprocesovanju.

PREPORUKE

1. Čišćenje

Svi predmeti koji treba da budu podvrgnuti procesu dezinfekcije ili sterilizacije moraju prethodno da budu temeljno očišćeni da bi se uklonile sve organske materije (krv, tkivo) i druge rezidue.

2. Indikacije za sterilizaciju i high-level dezinfekciju

- a) Kritična oprema koja dolazi u kontakt sa normalno sterilnim tkivom, vaskularnim sistemom ili kroz koju prolazi krv mora da bude sterilisana pre upotrebe .
- b) Laparoskopiji, artroskopiji i drugi instrumenti koji ulaze u normalno sterilno tkivo moraju biti sterilisani pre svake upotrebe, a ukoliko to nije moguće, treba ih dezinfikovati high-level dezinfekcionim sredstvom.
- c) Predmeti koji dolaze u kontakt sa mukoznim membranama (endoskopi, endotrahealne tube) podležu high-level dezinfekciji.

Metode sterilizacije

- a) Svi predmeti koji mogu da izdrže dejstvo visoke temperature, vlagu i pritisak podvrgavaju se procesu sterilizacije u autoklavu.
- b) Brza sterilizacija (132°C u trajanju 3 min) ne preporučuje se za predmete koji se implantiraju.

Biološka kontrola sterilizacije

- a) Biološka kontrola sterilizacije treba da se vrši najmanje jednom nedeljno komercijalnim preparatima bakterijskih spora (*Bacillus stearothermophilus* za autoklave i *Bacillus subtilis* za suve sterilizatore i etilen oksid).
- b) Implantati smeju da se koriste samo ako je posle 48 sati test sporama negativan.
- c) Ukoliko je test sporama pozitivan, ispravnost rada sterilizatora se proverava, a test sporama se ponavlja. Predmeti (svi sem implantata) koji su bili sterilisani ne moraju ponovo da se sterilišu zato što je bio pozitivan jedan test, sem ako se ne ustanovi neispravnost aparata.

d) Ako je test sporama i dalje pozitivan, aparat se ne koristi sve dok se ne servisira.

Upotreba i održavanje

Moraju se poštovati uputstva proizvođača pri rukovanju i održavanju aparata za sterilizaciju.

Hemijski indikatori

Hemijski indikatori moraju biti vidljivo postavljeni na spoljnoj strani svakog pakovanja koje je prošlo proces sterilizacije.

Korišćenje sterilnih instrumenata

Instrumente čija je sterilnost suspektna (probušeno, iscepano ili vlažno pakovanje) ne treba koristiti.

Reprocesovanje predmeta za jednokratnu upotrebu

Predmeti koji se ne mogu očistiti, dezinfikovati ili sterilisati, a da pri tom ne dođe do promene njihovog fizičkog integriteta i funkcije, ne smeju se reprocesovati.

MIKROBIOLOŠKO UZORKOVANJE

Preporuke

1. Ne preporučuje se rutinsko mikrobiološko uzorkovanje vazduha i površina.
2. Voda koja se koristi za pripremanje tečnosti za dijalizu trebalo bi da se uzorkuje jedanput mesečno, a ne bi trebalo da sadrži više od 200 CFU/ml. Tečnost za dijalizu trebalo bi da se uzorkuje jedanput mesečno na kraju dijalize, a trebalo bi da sadrži manje od 2000 CFU/ml.
3. Ako je to indikovano, mikrobiološko uzorkovanje treba da bude sastavni deo epidemiološkog istraživanja.
4. a) Ne preporučuje se rutinsko mikrobiološko uzorkovanje opreme koja se nabavlja kao sterilna.
b) Ukoliko se posumnja da je došlo do kontaminacije komercijalnih proizvoda koji su kupljeni kao sterilni, trebalo bi obavestiti službu koja se bavi kontrolom infekcija, sumnjivu količinu proizvoda odvojiti i obavestiti nadležne službe.

INFEKTIVNI OTPAD

Preporuke

1) Definicija infektivnog otpada

Otpad iz mikrobioloških laboratorija, sa patologije, krv i krvne produkte kao i oštre predmete (posebno igle) trebalo bi smatrati potencijalno infektivnim, tako da su potrebne posebne mere predostrožnosti prilikom njegovog čuvanja i odlaganja

2) Rukovanje, transport i čuvanje infektivnog otpada

- a) Osoblje koje učestvuje u odlaganju infektivnog otpada trebalo bi da bude upoznato sa potencijalnim opasnostima po zdravlje i obučeno da na odgovarajući način rukuje sa takvim otpadom
- b) Ukoliko proces dispozicije nije moguće obaviti na mestu nastanka infektivnog otpada (u laboratoriji) on se mora bezbedno transportovati zatvorenim neprobojnim kontejnerima do odgovarajućeg mesta za dalju obradu

- c) Da bi se smanjio potencijalni rizik od prenosa infekcije ili povređivanja, infektivni otpad koji čeka na konačno uništenje trebalo bi da se čuva na mestima koja su dostupna samo osobama koje učestvuju u procesu dispozicije
- 3) **Dispozicija infektivnog otpada**
 - a) Infektivni otpad bi trebalo ili da se spaljuje u incineratorima ili da se autoklavira pre konačnog odlaganja na deponijama.
 - b) Upotrebene špricave sa iglama, skalpele i druge oštre predmete koji mogu da dovedu do povređivanja trebalo bi odlagati u neprobojne kontejnere locirane u blizini mesta gde se ovi predmeti koriste. Da ne bi došlo do uboda, igle posle upotrebe ne treba lomiti, kriviti, niti im vraćati kapicu.
 - c) Krv, izlučevine ili bilo koji infektivni otpad koji može da se prospe, treba pažljivo prosuti u sanitarne odvode nakon prethodne hemijske dezinfekcije.

ČIŠĆENJE BOLNIČKE SREDINE

Preporuke

- 1) **Izbor sredstva za čišćenje bolničke sredine**
Bilo koji deterdžent koji se uobičajeno koristi u bolnici može da se koristi za čišćenje bolničke sredine. Trebalo bi poštovati uputstvo za upotrebu koje daje proizvođač.
- 2) **Čišćenje horizontalnih površina u bolesničkim sobama**
 - a) Podove na kojima nema tepiha i druge horizontalne površine (stranice kreveta) treba čistiti uobičajenom učestalošću ili kad se prospe neka tečnost
 - b) Tepihe treba usisavati usisivačima koji imaju filtere da ne bi došlo do zagađenja vazduha, čistiti ako je prosuta neka tečnost i prati odgovarajućim šamponima kad god je indikovano temeljno čišćenje
- 3) **Čišćenje zidova, plafona, zavesa**
Temeljno čišćenje se preporučuje tek kad su vidljivo zaprljani.
- 4) **Dezinfekcija vazduha**
Dezinfekcija vazduha zamagljivačima ne bi trebalo da se radi.

PRANJE VEŠA

Preporuke

- 1) **Uobičajeno rukovanje prljavim vešom**
 - a) Prljavim vešom treba što je moguće manje manipulirati da bi se sprečila kontaminacija vazduha ili osoblja.
 - b) Sav prljavi veš trebalo bi staviti u vreće ili na kolica na mestima gde je bio korišćen. Ne bi trebalo da sortira ili ispire u prostorijama u kojima se neguju pacijenti. Veš zaprljan krvlju ili telesnim tečnostima trebalo bi da se odlaže i transportuje u neprobojnim vrećama da bi se sprečilo prosipanje
 - c) Ukoliko se koriste liftovi za prljav veš, veš treba da je u vrećama, a liftovi dizajnirani na odgovarajući način.

2) Pranje toplom vodom

Ako se koristi topla voda, veš treba prati deterdžentom 25 minuta na temperaturi od najmanje 71 °C.

3) Pranje na niskim temperaturama

Ako se veš pere na nižim temperaturama (ispod 70 C), treba koristiti odgovarajuće koncentracije deterdženata za pranje na niskim temperaturama

4) Transport čistog veša

Čist veš treba transportovati i čuvati tako da je njegova čistoća obezbeđena.

Tabela 1. Metode adekvatne i sigurne obrade i upotrebe medicinske opreme

PREDMET I KLASIFIKACIJA	PRIMER	METOD	KOMENTAR
<i>K r i t i č n a s r e d i n a</i>			
Sterilizacija u bolnici	Hirurški instrumenti i oprema	<ol style="list-style-type: none">1. Temeljno pranje i čišćenje predmeta i pakovanja za sterilizaciju2. Korišćenje sterilizatora prema uputstvu proizvođača ili odgovarajućih protokola3. Pratiti visinu postignute temperature kao i trajanja procesa sterilizacije4. Koristiti komercijalne proizvode sa sporama za kontrolu sterilizacije5. Proveriti ispravnost pakovanja pre upotrebe i izloženost indikatora procesu sterilizacije6. Upotrebiti opremu u roku u kome je zagarantovana sterilnost;	Ako spore nisu uništene sterilizator treba proveriti od strane nadležnih ustanova. Ukoliko je ponovljen test sporama pozitivan, sterilizator se mora servisirati. Slediti preporuke proizvođača za korišćenje i čuvanje opreme i instrumenata. Maksimalno vreme čuvanja opreme i instrumentarijuma nakon sterilizacije zavisi od načina pakovanja i vrste materijala.
Sterilni rastvori	Rastvori za intravensku primenu	<ol style="list-style-type: none">1. Pakovanje i čuvanje u čistim prostorijama2. Proveriti ispravnost pakovanja pre upotrebe3. Upotrebiti pre isteka vremena4. Proveriti ispravnost samo u slučaju kliničkih indikacija da je infekcija povezana sa korišćenjem ovih rastvora	O b a v e s t i t i FDA-Food and Drug Administration CDC - Center for Disease Control o kontaminaciji ovih rastvora.

Nastavak tabele na strani 130

PREDMET I KLASIFI- KACIJA	PRIMER	METOD	KOMENTAR
<i>P o l u k r i t i č n a s r e d i n a</i>			
Na ovim predmetima se ne smeju nalaziti vegetativni oblici bakterija	<ol style="list-style-type: none"> 1. Delovi i instrumenti za respiratornu terapiju 2. Instrumenti koji dolaze u kontakt sa sluznicama 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ovi predmeti podležu procesu visokog nivoa dezinfekcije 2. Pakovanje i čuvanje u čistom bezbednom prostoru 3. Kontrola procesa dezinfekcije 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bakterijske spore mogu da prežive visok nivo dezinfekcije ali one najčešće nisu patogene 2. Mikrobiološko ispitivanje može da potvrdi da su u procesu visokog nivoa dezinfekcije uništeni vegetativni oblici bakterija ali se rutinsko uzorkovanje ne preporučuje
<i>N e k r i t i č n a s r e d i n a</i>			
Uobičajeno kontaminirane bakterijama	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krevet 2. EKG aparat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ovi predmeti podležu niskom nivou dezinfekcije 	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Voda koja se koristi za pravljenje rastvora za hemodijalizu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ispitivanje vode i dijalizata 2. Voda ne sme imati više od 200 bakterija/ml., a dijalizat ne više od 2000 bakterija/ ml. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gram-negativne bakterije mogu brzo da rastu u vodi i dijalizatu i mogu da izazovu pirogene reakcije i sepsu 2. Izvor vode i puteve bi trebalo rutinski dezinfikovati.

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa “**Acta Clinica**” moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3.5” (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba biti kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi “Adresa autora” uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poređati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati "et al".

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California, 1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 3, Broj 1
Mart 2003.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji