

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD
DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE
JAVNO ZDRAVLJE



FAKTORI RIZIKA I JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ INFEKCIJE
KRVI IZAZVANE MULTIREZISTENTNIM BAKTERIJAMA
ACINETOBACTER SPP.

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Gorana Dragovac

Kandidat: Asist. dr Jelena Đekić Malbaša

Novi Sad, 2017. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Jelena Đekić Malbaša
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Gorana Dragovac
Naslov rada: NR	Faktori rizika i javnozdravstveni značaj infekcije krvi izazvane multirezistentnim bakterijama <i>Acinetobacter spp.</i>
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2017.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(8 poglavlja / 155 stranica / 13 grafikona / 47 tabela/ 136 referenci / 1 prilog)
Naučna oblast: NO	Medicinske nauke
Naučna disciplina: ND	Epidemiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	bakterijemija; acinetobacter infekcije; jedinice intenzivne nege; faktori rizika; multirezistentne bakterije; bolnički mortalitet; javno zdravlje
UDK	614.2:616.98-084 615.281.015.8:579.84
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Srbija
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uvod: Infekcija krvi izazvana multirezistentnim bakterijama roda <i>Acinetobacter</i> (MDRA) je praćena značajnim letalitetom i visokim troškovima bolničkog lečenja.</p> <p>Ciljevi istraživanja: Ustanoviti učešće izolata <i>Acinetobacter spp.</i> u strukturi pozitivnih hemokultura i kretanje procenta rezistencije na antibiotike u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine u periodu 2013-2015. godina; Utvrditi kod kojih pacijenata se najčešće javljaju infekcije krvi izazvane MDRA; Utvrditi faktore rizika za nastanak bolničke infekcije (BI) krvi izazvane MDRA i uticaj BI krvi izazvane ovim uzročnicima na dužinu trajanja hospitalizacije i na ishod lečenja pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa u AP Vojvodini.</p> <p>Materijal i metode: Podaci iz protokola mikrobiološke laboratorije Centra za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine su korišteni za retrospektivnu analizu učestalosti izolata <i>Acinetobacter spp.</i> u strukturi hemokultura i za praćenje kretanja procenta rezistentnih izolata <i>Acinetobacter spp.</i> na posmatrane vrste antibiotika u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa u AP Vojvodini u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2015. godine. Utvrđivanje faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA je sprovedeno kao</p>

	<p>prospektivna kohortna studija u jedinicama intenzivnih nega (JIN) u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u periodu od 01.01.2013. do 31.03.2016. godine. Grupu 1 (n=164), studijsku grupu kohortne studije su činili ispitanici sa BI krvi izazvanom MDRA. Grupu 2 (n=328), kontrolnu grupu kohortne studije, sačinjavali su pacijenti JIN bez izolata <i>Acinetobacter spp.</i> u hemokulturi. Kontrole su bile uključene u istraživanje samo ako je dužina njihovog boravka u JIN (dužina trajanja hospitalizacije do otpusta) bila ista ili duža od dužine boravka para iz studijske grupe do izolacije MDRA iz hemokulture. Kontrole su bile uparene sa slučajem iz studijske grupe u odnosu (1:2) prema: uzrastu (+/-5 godine), vrsti JIN i vremenu (isti kalendarski mesec u kojem je kod para iz studijske grupe izolovana pozitivna hemokultura). U cilju utvrđivanja predisponirajućih faktora za letalni ishod (14-dnevni letalitet) pacijenata u JIN sa infekcijom krvi izazvanom MDRA sprovedena je anamnestička studija.</p> <p>Rezultati: Učešće izolata <i>Acinetobacter spp.</i> u strukturi hemokultura pacijenata uzrasta 18 i više godina hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina iznosilo je 13,9%. Primoizolati <i>Acinetobacter spp.</i> iz uzoraka hemokultura pacijenata su u 96,1% (198/204) bili multirezistentni. Analizom kretanja rezistencije izolata <i>Acinetobacter spp.</i> na ispitivane antibiotike jedino je na cefepim ustanovljeno statistički značajno smanjenje učešća rezistentnih izolata (od 98,5% u 2014. godini do 83,3% u 2015. godini), (p=0,025). Izolati <i>Acinetobacter spp.</i> su najčešće registrovani kod pacijenata hospitalizovanih u JIN (71,1% (145/204)). Multivarijantnom analizom izdvojili su se nezavisni prediktori za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA: prijem iz drugog odeljenja/bolnice, prijemne dijagnoze politrauma i opekotina, prethodna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta MDRA, prisustvo dva i više komorbiditeta, prethodna primena mehaničke ventilacije, viši indeks invazivnih procedura, prethodna primena derivata imidazola i prethodna primena četiri i više klasa antibiotika. Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA su statistički značajno duže boravili u JIN (24,5±17,5) u odnosu na neinficirane kontrole (19,7±12,6), (p=0,001) i statistički značajno češće su imali letalan ishod (51,2% (84/164) u odnosu na pacijente bez infekcije krvi izazvane ovim mikroorganizmom (25,0% (82/328), (p<0,0001). Multivarijantnom analizom, kao nezavisni prediktori letalnog ishoda pacijenata, izdvojili su se: starija životna dob, prijemnom dijagnoza akutne respiratorne insuficijencije i primena</p>
--	---

	<p>neadekvatne antimikrobne terapije nakon izolacije uzročnika iz hemokulture.</p> <p>Zaključak: Učestalost i struktura faktora rizika je ukazala da je snižavanje prevalencije i snižavanje letaliteta moguće ostvariti kombinovanom primenom mera koje obuhvataju racionalnu upotrebu antibiotika širokog spektra u empirijskoj antimikrobnoj terapiji i striktno poštovanje procedura vezanih za primenu invazivnih nastavaka</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane Senata:</p> <p>DP</p>	21.04.2016. godine
<p>Datum odbrane:</p> <p>DO</p>	
<p>Članovi komisije:</p> <p>(ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status)</p> <p>KO</p>	<p>predsednik: dr Vladimir Petrović, vanredni profesor</p> <p>član: dr Vesna Šuljagić, redovni profesor</p> <p>član: dr Deana Medić, docent</p> <p>član: dr Mioljub Ristić, docent</p> <p>član: dr Arsen Uvelin, docent</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
KEY DOCUMENT INFORMATION

Accession Number: ANO	
Identification Number: INO	
Document Type: DT	Monograph documentation
Type of Record: TR	Printed textual material
Contents Code (BA/BSc, MA/MSc, PhD): CC	PhD thesis
Author: AU	Jelena Đekić Malbaša
Mentor (title, name, post): MN	Assoc. prof. Gorana Dragovac
Title: TI	Risk factors and the impact of bloodstream infections caused by multi-drug resistant bacteria <i>Acinetobacter spp.</i> on public health
Language of Text: LT	Serbian (Latin)
Language of Abstract: LA	Srb. / Eng.
Country of Publication: CP	Serbia
Locality of Publication: LP	Vojvodina
Publication Year: PY	2017
Publisher: PU	Author's reprint
Place of Publication: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical Description: PD	(8 chapters/155 pages/13 graphs/47 tables/ 136 references/ 1 appendix)
Scientific Field: SF	Medicine
Scientific Discipline: SD	Epidemiology
Subject, Key Words: SKW	Bacteremia; Acinetobacter Infections; Intensive Care Units; Risk Factors; Multi-drug Resistant Bacteria; Hospital Mortality; Public Health
UC (universal class, code)	614.2:616.98-084 615.281.015.8:579.84
Holding Data: HD	Library of the Medical Faculty in Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Serbia
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Introduction: Bloodstream infection (BSI) caused by multi-drug resistant bacteria of the genus <i>Acinetobacter</i> (MDRA) is accompanied by a significant lethality and the high costs of hospital care.</p> <p>Aim: Establish the participation of <i>Acinetobacter spp.</i> isolates in the structure of positive hemocultures and the percentage range of resistance to antibiotics in the health institutions of secondary and tertiary level on the territory of AP of Vojvodina in the period from 2013 to 2015; determine which patients most commonly get BSI caused by MDRA; determine risk factors for the occurrence of healthcare-associated infection (HAI) of blood caused by MDRA and the impact of HAI of blood caused by these pathogens to the duration of hospitalization, and the treatment outcome of patients admitted to the health care institutions of secondary and tertiary levels in the AP of Vojvodina.</p> <p>Material and Methods: Data from the protocol of the microbiological laboratory of the Center for Microbiology, Institute of Public Health of Vojvodina were used for retrospective analysis of the frequency of isolates of <i>Acinetobacter spp.</i> in the structure of positive hemocultures and for monitoring the percentage isolates of</p>

Acinetobacter spp. resistant to the observed type of antibiotics in health institutions of secondary and tertiary levels in AP of Vojvodina in the period from January 1, 2013 to December 31, 2015. Determining the risk factor for the occurrence of BSI induced by MDRA was conducted as a prospective cohort study in intensive care units (ICU) in the health institutions in AP of Vojvodina in the period from January 1, 2013 to March 31, 2016. Group 1 (n=164), study group of the cohort study included the patients with HAI of blood induced by MDRA. Group 2 (n=328), control group of the cohort study consisted of ICU patients without isolates of *Acinetobacter spp.* in the hemoculture. Controls were included in the study only if the length of their stay in the ICU (duration of hospitalization until discharge) was the same or longer than the length of the stay of their study group counterparts until the isolation of MDRA from blood culture. Controls were matched with the cases of the study group in the ratio (1: 2) according to: age (+/- 5 years), type of ICU and time (the same calendar month in which positive hemoculture was isolated in the the study group pair). In order to determine the predisposing factors of lethal outcome (14-day lethality) of patients in the ICU with the BSI caused by MDRA, anamnestic study was conducted.

Results: Participation of *Acinetobacter spp.* isolates in the structure of hemocultures of patients, aged 18 and older, hospitalized in medical institutions in AP of Vojvodina in the period from 2013 to 2015 amounted to 13.9%. *Acinetobacter spp.* primoisolates from the patients' hemoculture samples were in 96.1% (198/204) multi-drug resistant. Analysing the *Acinetobacter spp.* isolates resistance to the tested antibiotics, Cefepime was the only to prove to cause statistically significant decrease in the share of resistant isolates (from 98.5% in the year 2014 to 83.3% in 2015), (p=0.025). Isolates of *Acinetobacter spp.* are most frequently registered in patients hospitalized in ICU (71.1% (145/204)). Multivariate analyses separated independent predictors for the occurrence of blood infection caused by the MDRA: patient transfers from another ward/hospital, admission diagnoses of polytrauma and burns, previous colonization of the upper respiratory tract MDRA, the presence of two or more co-morbidity, previous use of mechanical ventilation, higher index of invasive procedures, previous use of Imidazole derivates and the previous use of four or more classes of antibiotics. Patients with BSI caused by MDRA stayed statistically much longer in the ICU (24.5±17.5) as compared to uninfected controls (19.7±12.6), (p=0.001) and significantly more likely to have the lethal outcome (51.2% (84/164)) compared to patients without bloodsteram infections caused by this micro-organism (25.0%

	<p>(82/328) ($p < 0.0001$). Using multivariate analysis, independent predictors of death of patients, were found to be: advanced age, admission diagnosis of acute respiratory insufficiency and the application of inadequate antibiotic therapy after the isolation of pathogens from the hemoculture.</p> <p>Conclusion: The frequency and the structure of the risk factors suggested that the reduction of the prevalence and lowering of lethality can be achieved by combined administration of measures that include the rational use of broad spectrum antibiotics in the empirical antimicrobial treatment and strict compliance with the procedures related to the use of invasive follow-ups.</p>
<p>Accepted by Senate on:</p> <p>AS</p>	<p>April 21, 2016</p>
<p>Defended on:</p> <p>DE</p>	
<p>PhD Examination Panel:</p> <p>(name and surname/title/ position/organisation/ status)</p> <p>DB</p>	<p>President: Vladimir Petrović, Ph.D., Associate Professor</p> <p>Member: Vesna Šuljagić, Ph.D., Full Professor</p> <p>Member: Deana Medić, Ph.D., Assistant Professor</p> <p>Member: Mioljub Ristić, Ph.D., Assistant Professor</p> <p>Member: Arsen Uvelin, Ph.D., Assistant Professor</p>

1. UVOD.....	1
1.1. TAKSONOMIJA I KLASIFIKACIJA BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER.....	2
1.2. MORFOLOGIJA, KULTURELNE I BIOHEMIJSKE OSOBINE BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER.....	3
1.3. PRIRODNO STANIŠTE I RASPROSTRANJENOST BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER.....	4
1.4. ZNAČAJNE OSOBINE BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER	7
1.4.1. OTPORNOST NA ISUŠIVANJE.....	7
1.4.2. ADHEZIJA I FORMIRANJE BIOFILMA.....	7
1.4.3. PATOGENOST I FAKTORI VIRULENCIJE.....	10
1.5. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA.....	12
1.5.1. DETERMINANTE REZISTENCIJE BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER	13
1.5.2. MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER	15
1.5.3. PREVALENCIJA REZISTENCIJE BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER	18
1.6. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER.....	20
1.6.1. KLINIČKE MANIFESTACIJE INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER.....	22
1.6.2. JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER	22
1.7. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER.....	24
1.7.1. FAKTORI POVEZANI SA LETALNIM ISHODOM INFEKCIJA IZAZVANIH BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER.....	25
1.8. MERE PREVENCIJE I KONTROLE BOLNIČKIH INFEKCIJA IZAZVANIH MULTIREZISTENTNIM BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER	25
1.8.1. STANDARDNE MERE.....	26
1.8.2. MERE ZA KONTAKT KAO PUT PRENOŠENJA I LIČNA ZAŠTITNA OPREMA	27
1.8.3. AKTIVAN NADZOR (SKRINING).....	28
1.8.4. ČIŠĆENJE I DEZINFEKCIJA BOLNIČKE SREDINE	29
1.9. MERE PREVENCIJE I KONTROLE EPIDEMIJA IZAZVANIH MULTIREZISTENTNIM BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER	31
1.10. KONTROLA UPOTREBE ANTIBIOTIKA.....	33
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNA HIPOTEZA.....	36
2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	36
2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	37
3. MATERIJAL I METODE	38

3.1.	MESTO I VREME SPROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA	38
3.2.	OSNOVNI INSTRUMENT ISTRAŽIVANJA I PRIKUPLJANJA PODATAKA	39
3.3.	NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA	39
3.4.	DEFINICIJE KORIŠTENE U ISTRAŽIVANJU	41
3.5.	MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA	43
3.6.	OBRADA I ANALIZA PODATAKA	44
4.	REZULTATI	46
4.1.	UČEŠĆE IZOLATA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> U STRUKTURI HEMOKULTURA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI	46
4.2.	DISTRIBUCIJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI	47
4.3.	INCIDENCIJA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> BAKTERIJE MIJE U PERIODU 2013-2015. GODINA U TERCIJARNIM ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI	48
4.4.	DISTRIBUCIJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA VRSTI ODELJENJA I NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE	49
4.4.1.	DISTRIBUCIJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA VRSTI JEDINICE INTENZIVNE NEGE I NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE	50
4.5.	DISTRIBUCIJA PRIMOIZOLATA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA REZULTATIMA TESTIRANJA OSETLJIVOSTI NA ANTIMIKROBNE LEKOVE.....	51
4.5.1.	OSETLJIVOST PRIMOIZOLATA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> NA POJEDINAČNE ANTIMIKROBNE LEKOVE U PERIODU 2013-2015. GODINA U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI	52
4.6.	REZULTATI DESKRIPTIVNE STUDIJE	58
4.6.1.	STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PO POLU	58
4.6.2.	STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PO UZRASTU	58
4.6.3.	STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA PRIJEMU (OD KUĆE ILI IZ DRUGE BOLNICE / ODELJENJA)	59
4.6.4.	STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA PRETHODNOJ HOSPITALIZACIJI	60
4.6.5.	STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA IMUNOSUPRESIVNOM STATUSU NA PRIJEMU	61
4.6.6.	STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> PREMA KOMORBIDITETU NA PRIJEMU	62
4.6.7.	CHARLSON SKOR ZA KOMORBIDITET.....	63

4.6.8.	DUŽINA HOSPITALIZACIJE PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	64
4.6.9.	PRIMENA INVAZIVNIH PROCEDURA PRE IZOLACIJE <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	65
4.6.10.	PRIMENA ANTIMIKROBNE TERAPIJE PRE IZOLACIJE <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	66
4.6.11.	ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> IZ HEMOKULTURE	67
4.7.	REZULTATI KOHORTNE STUDIJE	68
4.7.1.	SOCIO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA	68
4.7.2.	KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA	74
4.7.3.	PRETHODNA PRIMENA INVAZIVNIH PROCEDURA KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA	77
4.7.4.	PRETHODNA PRIMENA ANTIBIOTIKA KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA	81
4.7.5.	POREKLO INFEKCIJE KRVI IZAZVANE MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	84
4.7.6.	KOINFEKCIJA KOD PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	84
4.7.7.	MULTIVARIJANTNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK BOLNIČKE INFEKCIJE KRVI IZAZVANE MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i>	86
4.8.	PREDIKTORI LETALNOG ISHODA PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM BAKTERIJAMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> (14-DNEVNI LETALITET)	89
4.8.1.	SOCIO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA	89
4.8.2.	KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA	93
4.8.3.	PRETHODNA PRIMENA INVAZIVNIH PROCEDURA KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA	97
4.8.4.	PRETHODNA PRIMENA ANTIMIKROBNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA	98
4.8.4.1	ANTIMIKROBNA TERAPIJA NAKON IZOLACIJE MULTIREZISTENTNIH BAKTERIJA	

ACINETOBACTER SPP. U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA.....	100
4.8.5. MULTIVARIJANTNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA LETALNI ISHOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA <i>ACINETOBACTER SPP.</i> (14-DNEVNI LETALITET)	102
5. DISKUSIJA	104
5.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....	123
6. ZAKLJUČCI.....	125
7. LITERATURA.....	128
8. PRILOG.....	152

LISTA SKRAĆENICA

AMR-antimikrobna rezistencija

APACHE II SKOR (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score)

ARI-akutna respiratorna insuficijencija

ASA (American Society of Anesthesiologists)

BI-bolnička infekcija

CVK-centralni vaskularni kateter

DDD-definisana dnevna doza

DK-dijalizni kateter

EAT-empirijska antimikrobna terapija

ETT-endotrahealni tubus

IS-insercione sekvence

JIN-jedinica intenzivne nege

LZO-lična zaštitna oprema

MDRA-multirezistentan izolat *Acinetobacter spp.*

MDRO-multirezistentni mikroorganizam

MV-mehanička ventilacija

PVK-periferni vaskularni kateter

SZO-Svetska zdravstvena organizacija

UK-urinarni kateter

1. UVOD

Acinetobacter spp. su ubikvitarne, nepokretne i nesporogene Gram-negativne bakterije. Mogu se naći u zemlji, vodi, različitim vrstama hrane, a često kolonizuju kožu i sluzokožu, kako ljudi, tako i domaćih životinja (1-6). Pripadnici ovoga roda su sve do 70-ih godina 20-og veka smatrani relativno bezopasnim mikroorganizmima i retko su registrovani kao uzročnici bolničkih infekcija (BI), (7, 8).

Međutim, u poslednje tri decenije bakterije roda *Acinetobacter*, posebno vrsta *A. baumannii*, shvaćene su kao oportuni mikroorganizmi koji lako mogu postati patogeni kada oslabi imunitet domaćina. Ispostavilo se da su jedni od najistrajnijih mikroorganizama u modernom zdravstvenom sistemu, da imaju sposobnost epidemijskog širenja, što je rastuća i zabrinjavajuća pojava u mnogim bolnicama širom sveta (7, 9).

Sve većem značaju u strukturi uzročnika BI doprinele su njihove karakteristike: otpornost na isušivanje i dugo preživljavanje u relativno nepovoljnim uslovima bolničke sredine, posedovanje brojnih faktora virulencije, sposobnosti formiranja biofilma i posedovanje kompleksnih mehanizama rezistencije na različite antimikrobne agense (1, 10).

Infekcije i epidemije izazvane multirezistentnim bakterijama roda *Acinetobacter* (MDRA) poslednjih decenija se sve češće registruju u zdravstvenim ustanovama širom sveta. Porast upotrebe invazivnih procedura, neracionalna primena antibiotika širokog spektra i sve češća hospitalizacija starijih i imunokompromitovanih pacijenata doprinele su endemskom prisustvu MDRA u mnogim bolnicama i odeljenjima. Infekcija krvi i pneumonija povezana sa primenom mehaničke ventilacije (MV) najčešće su kliničke manifestacije BI izazvanih ovim mikroorganizmima. Najčešće se registruju u jedinicama intenzivne nege (JIN), hirurškim i hematološkim odeljenjima (1, 7, 8). Lečenje infekcija izazvanih MDRA je kompleksno zbog ograničenih terapijskih opcija, a kako se one najčešće javljaju kod starijih i imunokompromitovanih pacijenata, neretko su praćene letalnim ishodom (1, 11-14).

Do sada u Srbiji nisu objavljena istraživanja koja su se bavila utvrđivanjem faktora rizika za nastanak BI krvi izazvane MDRA, kao i prediktora letalnog ishoda pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom ovim uzročnicima. Kako bi se rastući trendovi učešća BI izazvanih ovim multirezistentnim mikroorganizmima (MDRO) zaustavili, potrebni su sveobuhvatni programi prevencije i kontrole daljeg širenja MDRA, zbog čega je neophodno prvo utvrditi veličinu

epidemiološkog problema i faktore rizika specifične za naše zdravstvene ustanove. Dve su osnovne strategije koje se moraju istovremeno primenjivati u ostvarivanju ovog cilja: striktna primena mera prevencije i kontrole BI i kontrola upotrebe antibiotika (15, 16).

1.1. TAKSONOMIJA I KLASIFIKACIJA BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER

Buduće pripadnike roda *Acinetobacter* prvi je opisao *Morax* krajem 19-og veka (1896. godine). Holandski mikrobiolog *Beijerinck* je 1911. godine izolovao bakterije ovoga roda iz zemljišta koristeći medijum obogaćen kalcijum-acetatom, pa je njihov prvobitni naziv bio *Micrococcus calco-aceticus* (1, 17, 18).

Od njihovog otkrića, pa sve do 50-ih godina 20-og veka, ove bakterije su bile označavane različitim imenima, od kojih su najpoznatija: *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Moraxella glucidolytica* i *Moraxella lwoffii* (1, 19).

Naziv roda *Acinetobacter* (od grčke reči *akinetos*, što znači nepokretan) predložili su *Brisou* i *Prevot* 1954. godine, a zvanično je prihvaćen tek 1971. godine (1, 18, 19).

Rod *Acinetobacter* je ranije svrstavan u familiju *Neisseriaceae*, sa jednom vrstom, *Acinetobacter calcoaceticus*, koja je obuhvatala dve podvrste (*A. anitratum* i *A. lwoffii*), (1, 18). Tek su novije taksonomske studije u kojima su primenjene molekularne metode pokazale da pripadnike ovog roda treba uvrstiti u familiju *Moraxellaceae*, koja obuhvata rodove: *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* i druge srodne bakterije (1, 19).

Primena fenotipskih metoda omogućava samo delimičnu diferencijaciju vrsta ovog roda (18, 20-22). Metode koje se koriste u identifikaciji zasnivaju se na njihovim strukturnim karakteristikama i obuhvataju serotipizaciju, analizu sastava masnih kiselina i karakteristika proteina spoljašnje membrane ili detekciju elektroforetskog polimorfizma enzima malat-dehidrogenaze, glutamat-dehidrogenaze i katalaze. Međutim, niti jedna od pomenutih metoda nije u potpunosti uspešna u krajnjoj identifikaciji sojeva trenutno opisanih genomskih vrsta ovog roda (22).

Zbog problema u fenotipskoj identifikaciji i velikog kliničkog značaja nekih genomskih vrsta razvijene su molekularne metode, što je omogućilo njihovu preciznu diferencijaciju (20). *Bouvet* i *Grimnot* su 1986. godine primenom DNK-DNK hibridizacije izdvojili 12 DNK grupa ili

genovrsta u okviru roda *Acinetobacter*, od kojih su najznačajnije: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii* i *A. Iwoffii* (1, 23). Danas su dostupne brojne molekularne metode: ribotipizacija, restrikciona analiza amplifikovanih fragmenata rDNK (*amplified rDNA restriction analysis*-ARDRA), analiza polimorfizama dužine restrikcioni fragmenta (*amplified fragment length polymorphism*-AFLP), analiza 16S-23S rRNK (*16S-23S rRNA spacer analysis*) i analiza tRNK (*tRNA spacer fingerprinting*) (18, 24). Njihovom primenom, posebno 16S-23S rRNK sekvencioniranjem i DNK-DNK hibridizacijom, omogućeno je preciznije razdvajanje genovrsta ovoga roda (25). Samo u periodu 2011-2016. godina registrovano je ukupno 25 novoimenovanih, tako da ovaj rod trenutno obuhvata preko 50 genovrsta (26, 27).

Primena molekularnih metoda je veoma značajna i u izučavanju molekularne epidemiologije vrste *A. baumannii*. Elektroforeza u pulsnom polju (*pulse-field gel electrophoresis*-PFGE) se široko primenjuje u istraživanju klonova u epidemiji. Reakcija lančanog umnožavanja (*polymerase chain reaction*-PCR) i sekvencioniranje kompletnog genoma (*whole genome sequencing*-WGS) se koriste u izučavanju porekla soja i istraživanju epidemija velikih razmera. Analiza lokusa koji sadrži različit broj uzastopnih ponavljanja (*multiple-locus variable-number tandem repeat analysis*-MLST) se primenjuje u određivanju populacione strukture i globalne epidemiologije izolata *A. baumannii*. Primenom MLST izvršena je podela na 9 klonalnih grupa, od kojih su internacionalni klonovi I, II i III najrasprostranjeniji na globalnom nivou, sa predominacijom u Evropi i u SAD (20).

1.2. MORFOLOGIJA, KULTURELNE I BIOHEMIJSKE OSOBINE BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER

Pripadnici roda *Acinetobacter* su Gram-negativne, nepokretne, kokoidno-štapičaste bakterije, raspoređene u vidu parova ili lanaca različite dužine (17, 18). Rastu na jednostavnim mineralnim medijumima koje sadrže amonijumove ili nitratne soli kao izvor azota i acetata, laktate ili piruvate kao izvor ugljenika, u rasponu temperature od 20°C do 37°C. Optimalna temperatura za njihov rast je od 33°C do 35°C, dok se rast na temperaturi višoj od 44°C koristi za identifikaciju vrste *A. baumannii* (18, 19, 21).

Ćelijski zid *Acinetobacter spp.* je tipične strukture za Gram-negativne bakterije, međutim, u toku bojenja po Gramu zadržava kristalviolet, što može dovesti do njihove pogrešne identifikacije (bakterije ostaju ljubičasto obojene i izgledaju kao Gram-pozitivne koke), (18).

Biohemijski testovi, značajni za njihovu identifikaciju, zasnivaju se na fenotipskim osobinama predstavnika ovog roda. Oni su katalaza pozitivni, oksidaza negativni, indol negativni i obično nitrat negativni. Najčešće ne fermentuju laktozu, mada je mogu delimično fermentovati kada rastu na Mac Cockey agaru (28). Na osnovu fermentacije glukoze, riboze, ksiloze i arabinoze bakterije roda *Acinetobacter* se dele na dve grupe: saharolitičku i asaharolitičku. Glavni predstavnik saharolitičke grupe je *A. baumannii*, a asaharolitičke je *A. lwoffii* (21). Većina kliničkih mikrobioloških laboratorija na osnovu razgradnje glukoze i prisustva ili odsustva hemolize na krvnom agaru identifikuje predstavnike roda *Acinetobacter* do nivoa sledećih grupa:

- *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex*: fermentuju glukozu (saharolitički) i nemaju sposobnost hemolize na krvnom agaru;
- *Acinetobacter lwoffii*: ne fermentuju glukozu (asaholitični) i ne stvara hemolizu na krvnom agaru;
- *Acinetobacter haemolyticus*: stvara hemolizu na krvnom agaru (25).

Četiri vrste roda *Acinetobacter* (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter pittii* i *Acinetobacter nosocomialis*) se zbog svojih fenotipskih sličnosti označavaju zajedničkim imenom *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii complex (Acb complex)*, (18, 29). U okviru ovog kompleksa najveći klinički i epidemiološki značaj ima vrsta *A. baumannii*, koja je odgovorna za veliku većinu (90-95%) BI i epidemija izazvanih bakterijama ovoga roda (27). *A. baumannii* se od ostalih pripadnika *Acb* kompleksa, koji se povremeno registruju kao uzročnici BI (*A. nosocomialis* i *A. pittii*), razlikuje po većoj antimikrobnoj rezistenciji (AMR), težoj kliničkoj slici i nepovoljnijoj prognozi pacijenata sa infekcijom (29).

1.3. PRIRODNO STANIŠTE I RASPROSTRANJENOST BAKTERIJA RODA ACINETOBACTER

Predstavnici roda *Acinetobacter* su široko rasprostranjeni u spoljašnjoj sredini. Mogu se naći u zemljištu, vodi, otpadnim vodama, u različitim vrstama povrća, voća, u crevnom traktu

životinja, a pojedini predstavnici roda *Acinetobacter* (*A. lwoffii*, *A. radioresistens*, *A. johnsonii* i *genomska vrsta 15bj*) mogu biti sastavni deo fiziološke flore zdravih osoba i mogu se izolovati iz briseva kože (aksile, prepone, perineum) i iz uzoraka respiratornog i gastrointestinalnog trakta (2, 4, 6).

Koža zdravih osoba je retko kolonizovana vrstom *A. baumannii*. Prevalencija kliconoštva kod zdravih ljudi zavisi od klimatskih uslova. Viša je u oblastima sa visokom temperaturom i visokom relativnom vlažnošću (Hong-Kong, 4-12%) u poređenju sa prevalencijom kliconoštva registrovanom u Evropi (0,5-2,5% kolonizacija kože i 0,8-1% prevalencija crevnog kliconoštva), (30-33).

Međutim, ova vrsta veoma često kolonizuje kožu i mukozne membrane respiratornog i gastrointestinalnog trakta hospitalizovanih, kao i kožu ruku zdravstvenog osoblja (24, 34-39). Epidemiološke studije su pokazale da je kolonizacija ruku lekara i tehničara (od 3% do 23%) najčešće privremena, izuzev u slučaju oštećenja kože (34, 40). Procenat kolonizacije kože zdravstvenog osoblja vrstom *A. baumannii* se razlikuje u odnosu na sezonu i viši u letnjem periodu. Sezonske varijacije u učestalosti kolonizacije kože mogu biti povezane sa uočenom sezonskom distribucijom prevalencije izolata *A. baumannii* u kliničkim uzorcima i prevalencijom BI, koja je takođe značajno viša u letnjem periodu (32, 41).

Vrsta *A. baumannii* je tipičan nozokomijalni patogen. Izoluje se iz različitih uzoraka bolesničkog materijala: krvi, sputuma, aspirata bronha, bronho-alveolarnog lavata (BAL), urina i iz briseva rane (42). Pacijenti koji su inficirani/kolonizovani vrstom *A. baumannii* predstavljaju primarne rezervoare infekcije, a transmisijom uzročnika, prevashodno rukama zdravstvenog osoblja, dolazi do kontaminacije medicinske opreme i bolničke sredine (43).

Bolnička sredina je veoma značajan sekundarni rezervoar vrste *A. baumannii*. Može se naći u dušecima, jastucima, prekrivačima, na rukohvatima kreveta, noćnih stočića, lavaboima, slavinama, u sistemima za ventilaciju i infuzionim sistemima, opremi za mehaničku ventilaciju i aspiraciju, u intravaskularnim kateterima (43-45). Sposobnost kolonizacije pacijenata, kontaminacija ruku zdravstvenog osoblja, produženo preživljavanje ovog uzročnika u bolničkoj sredini i njegova rezistencija na uobičajene antibiotike i antiseptike povezana je sa nastankom BI i epidemija koje je teško kontrolisati (46).

Postavljena je hipoteza o postojanju vanbolničkih rezervoara vrste *A. baumannii*. Česta izolacija ove vrste iz traumatskih rana nastalih u ratnim sukobima (Irak, Avganistan) i nakon elementarnih nepogoda (zemljotresi, cunami u Aziji) ukazivala je na moguću kontaminaciju

izvorima iz spoljašnje sredine (6, 47, 48). Pretpostavljalo se da infekcija nastaje prodorom uzročnika u ranu iz zemljišta ili iz vode u trenutku nastanka traumatske povrede. Međutim, dosadašnji nivo naučnih saznanja mnogima daje uporište u mišljenju da su ove infekcije najverovatnije povezane sa pruženom zdravstvenom negom, odnosno da su stečene tokom pružanja zdravstvene nege, hitnog tretmana i evakuacije vojnika u vojnim bolnicama (48-50).

U nedavno sprovedenim studijama koje su koristile molekularne metode identifikacije potvrđeno je prisustvo *A. baumannii* i van bolnica (4). Ova vrsta je izolovana iz briseva uzetih sa konzola za video igrice (u salonima zabave), iz uzoraka različitih vrsta zemljišta (kontaminiranog naftom, poljoprivrednog zemljišta, svinjskog mulja) u različitim klimatskim oblastima (Indija, Francuska, Afrika, Hong-Kong, Velika Britanija), (6, 39, 51-53), kao i u otpadnim vodama kanalizacione mreže (udaljene od bolnica) u mnogim zemljama (54-59).

A. baumannii se može naći u termički neobrađenom (opranom i zamrznutom) povrću, u svežim i zamrznutim proizvodima od ribe i mesa, u mleku i u siru (6, 18, 22, 39, 59).

Ova vrsta kolonizuje kožu i gastrointestinalni trakt različitih vrsta domaćih životinja (svinje, krave) koje nisu bile u prethodnom kontaktu sa bolničkom sredinom i/ili nisu bile lečene u veterinarskim klinikama. Registrovana prevalencija kliconoštva kod životinja se razlikuje i kreće se u rasponu od 1,2% u Škotskoj do 8% u Libanu (6, 59).

Istraživanja su pokazala da je vrsta *A. baumannii* značajan uzročnik različitih infekcija životinja lečenih u veterinarskim klinikama (60-62). Zabrinjavajući su rezultati istraživanja koje je pokazalo da su izolati *A. baumannii* (56 izolata) prikupljeni iz nekoliko veterinarskih klinika u Nemačkoj bili multirezistentni i genotipski veoma slični internacionalnim klonovima I, II i III koji se registruju u humanoju populaciji (62).

Sem kod kičmenjaka, vrsta *A. baumannii* je izolovana i iz artropoda (vaši tela i glave), (63-65). Tokom 90-ih godina prošlog veka registrovane su infekcije i epidemije izazvane *Bartonella quintana* u populaciji beskućnika u SAD i u Evropi. U studiji u Francuskoj je izolovano i genotipizirano 40 sojeva *A. baumannii*. Genotipovi ovih sojeva su bili ograničeni na dva klona. Naknadno je DNK *A. baumannii* otkrivena u 21% (130/622) telesnih vaši sakupljenih širom sveta (63). Pretpostavlja se da telesne vaši nisu povlašćeni domaćini *A. baumannii*, nego da je njihov nalaz rezultat nedijagnostikovane tranzitorne bakterijemije izazvane ovim uzročnikom u populaciji beskućnika ili je posledica kontaminacije vaši uzete sa kolonizovane kože humanog domaćina (procenat kolonizacije zdrave populacije je mnogo niži, mada istraživanja nisu obuhvatila i populaciju beskućnika), (64, 65).

1.4. ZNAČAJNE OSOBINE BAKTERIJA RODA *ACINETOBACTER*

1.4.1. OTPORNOST NA ISUŠIVANJE

Pripadnici roda *Acinetobacter* imaju sposobnost relativno dugog preživljavanja, kako u suvim uslovima, tako i na vlažnim površinama (18). Rezultati istraživanja su pokazali da vrsta *A. baumannii* bolje podnosi isušivanje od drugih predstavnika roda *Acinetobacter*. Na česticama prašine opstaje do 10 dana, dok na suvim površinama u bolničkoj sredini (guma, keramika) i na različitim vrstama medicinske opreme i do pet meseci (28, 42, 66).

Kopirajući uslove bolničke sredine u laboratoriji utvrđeno je da je vrsta *A. baumannii* sposobna da preživi u proseku oko 20 dana u okruženju sa relativnom vlažnošću od 31% (44). Drugo istraživanje je pokazalo da vrsta *A. baumannii* može biti izolovana sa rukohvata bolničkog kreveta i devet dana po otpustu inficiranog pacijenta (67).

Istraživanja potvrđuju da je bolnička sredina značajan sekundarni rezervoar *A. baumannii*, a relativno dugo preživljavanje u bolničkoj sredini doprinosi transmisiji ovog mikroorganizma u toku epidemije (28, 43-45).

1.4.2. ADHEZIJA I FORMIRANJE BIOFILMA

A. baumannii poseduje sposobnost interakcije, odnosno adhezije i formiranja biofilma, kako na živim-biotičkim (ćelije rane, epitelijalne ćelije respiratornog trakta, ćelije humane mikroflore, odnosno filamentni *Candida albicans*), tako i na neživim-abiotičkim površinama (staklo, polistiren, različite vrste invazivnih nastavaka), (16, 38, 68).

Biofilm formiran na površinama invazivnih nastavaka (kateteri, endotrahealni tubusi) može biti endogenog (sa kože ili sluzokože samog pacijenta) ili egzogenog porekla (sa kože ruku zdravstvenog osoblja). Na taj način, vaskularni kateteri ili endotrahealni tubusi (ETT) postaju rezervoari infekcije. Sazrevnje i rast biofilma praćen je njegovim pucanjem i oslobađanjem bakterija koje ga formiraju, pri čemu *A. baumannii* može dospeti do epitelijalnih ćelija bronha, odnosno u krvotok i izazvati infekciju (16, 38). Istraživanja pokazuju

da oko 60% hronično inflamiranih rana sadrži bakterijski biofilm, koji ima značajnu ulogu u održavanju hroničnog inflamatornog stanja i kompromituje zarastanje rane (69).

Sposobnost adhezije je varijabilna osobina među različitim kliničkim izolatima *A. baumannii*. Sojevi koji pripadaju internacionalnom klonu II imaju veću sposobnost adhezije na humane epitelne ćelije bronha od pripadnika internacionalnog klona I. Ipak, nije zabeležena značajnija razlika u sposobnosti adhezije između epidemijskih i neepidemjskih izolata ove vrste (16).

Pretpostavlja se da vrsta *A. baumannii* opstaje u bolničkoj sredini, stiće i održava rezistenciju i izaziva BI upravo zbog sposobnosti da formira biofilm na čvrstim površinama (16). Formacije biofilma *A. baumannii* na neživim površinama mogu biti različitog izgleda i strukture. Neke su formirane od jednog sloja bakterija povezanih na organizovan ili nasumičan način, dok su druge kompleksne, višeslojne, obavijene matriksom biofilma (16, 68). Neki klinički izolati *A. baumannii* formiraju kompleksne strukture biofilma i na površini tečnih medijuma koje se nazivaju pelikule (70, 71).

Biofilm predstavlja multicelularni kompleks trodimenzionalne strukture, koga čine bakterijske ćelije u uzajamnom, neposrednom kontaktu, koje luče ekstracelularni matriks u koji bivaju uronjene. Matriks je sastavljen od ugljenih hidrata, nukleinskih kiselina, proteina i drugih makromolekula poreklom od samih ćelija (70). Nastanak biofilma obuhvata faze: 1. inicijalnog pričvršćivanja bakterije za površinu (stadijum reverzibilnog i ireverzibilnog vezivanja), 2. umnožavanja bakterija i formiranja mikrokolonija, 3. sazrevanja (maturacija) biofilma praćeno aktivnim lučenjem matriksa, odnosno razvoj strukture biofilma gde su bakterijske ćelije uronjene u ekstracelularne polimerne supstance i 4. formiranje trodimenzionalne strukture zrelog biofilma, rast, bujanje, pucanje i odvajanje delova zrelog biofilma (72, 73).

Formiranje biofilma započinje interakcijom planktonskih bakterijskih ćelija sa površinom koja je hidrofobna i hrapava, kao rezultat delovanja različitih ćelijskih signala. U ovom procesu važnu ulogu ima bakterijska pokretljivost. Kod *A. baumannii* je opisano tzv. "trzajuće" kretanje koje se vrši pomoću pila tipa IV. Elektronskom i fluorescentnom mikroskopijom je pokazano da pile tipa IV imaju ulogu u formiranju ćelijskih agregata, odnosno mikrokolonija (68).

Nakon vezivanja za površinu, bakterija produkuje ekstracelularne polimerne supstance, koje imaju ulogu u zaštiti ćelija smeštenih u mikrokolonije. Egzopolisaharidi sprečavaju

isušivanje ćelija unutar biofilma, čime se objašnjava i duže preživljavanje na suvim površinama kliničkih izolata *A. baumannii* koji formiraju biofilm, od izolata koji ne formiraju biofilm. Ekstracelularni matriks kreira idealne uslove i za razmenu genetskog materijala između različitih mikroorganizama (16).

Sazrevanjem biofilma menjaju se njegove hemijske i fizičke karakteristike: smanjuje se količina nutritijenata i kiseonika, vrši se akumulacija otpadnih produkata, što dovodi do starenja ćelija i ćelijske smrti (22).

Bakterije na površini biofilma slične su planktonskim ćelijama, dok su ćelije u dubljim slojevima biofilma metabolički manje aktivne i razlikuju se od planktonskih po eksprimiranim genima, odnosno njihovim produktima, što dovodi do morfoloških, fizioloških i fenotipskih razlika (14, 22, 69, 74).

Agregacije mikrokolonija u bakterijskom biofilmu, u poređenju sa planktonskim (slobodnoplivajućim) bakterijama, imaju povećanu otpornost na antitela i ćelije fagocita domaćina, kao i na antibiotike i antiseptike (69). Formiranje biofilma omogućava veći transfer gena uključujući i gene rezistencije bakterija na antibiotike. Bakterije prisutne u biofilmu su i do 1.000 puta otpornije na antimikrobne agense i smatraju se multi- ili pan-rezistentnim (68). Osim povećanog transfera gena, ostali mehanizmi rezistencije bakterija u biofilmu su: neutralizacija antimikrobnih agenasa matriksom biofilma, sprečavanje prodiranja antimikrobnih agenasa u dublje slojeve biofilma usled smanjene propustljivosti matriksa, stvaranje enzima koji razgrađuju antibiotike i smanjena metabolička aktivnost bakterija u okviru biofilma (22). Jedan od razloga ograničenog broja antibiotika efikasnih u lečenju infekcija izazvanih *A. baumannii* je što većina antibiotika deluje na planktonske bakterijske ćelije, a ne deluju na bakterije u dubini biofilma (73).

Formiranje i sazrevanje biofilma i sposobnost prijanjanja *A. baumannii* na nežive površine je genetski kodirano i povezano je sa postojanjem *pilus sistema* (pila tipa IV), Bap proteina (*biofilm-associated protein*), egzopolisaharida poli- β -1-6-N acetilglukozamina (PNAG) i PER-1 β -laktamaze (75, 76).

Izmena na genu koji kodira sintezu Bap proteina praćena je smanjenjem volumena i debljine biofilma, što je važan faktor za nastanak infekcije. Može se smatrati da inhibicija Bap proteina sprečava nastanak infekcije izazvane vrstom *A. baumannii* (77).

PNAG je egzopolisaharid koga proizvode gotovo svi ispitivani izolati *A. baumannii*. Smatra se da ima važnu ulogu u potpunom razvoju biofilma na staklu (78).

Rezultati istraživanja su pokazali da izolati *A. baumannii* koji poseduju *bla*_{PER-1} gen imaju značajno veći kapacitet vezivanja za epitelijalne ćelije i veću sposobnost formiranja biofilma u poređenju sa izolatima bez ovog gena (74, 79).

Adhezija bakterija i formiranje biofilma su dobro usklađeni procesi, koji po principu hemotaksije, odgovaraju na širok spektar signala iz spoljašnje sredine (temperatura, koncentracija ekstracelularnih slobodnih jona, prisustvo helatora gvožđa, gustina ćelija, svetlost), (72, 80, 81).

Zapažanje da svetlost utiče na formiranje biofilma na neživim površinama je bilo neočekivano s obzirom da je *A. baumannii* ne-fotosintetski mikroorganizam. Odgovor *A. baumannii* na svetlost je koordiniran BisA fotoreceptornim proteinom, koji sadrži BLUF domenu i koristi FAD da oseti svetlost. Mehanizmi kojima BisA prevodi svetlosni signal i kontroliše ekspresiju gena nisu poznati. Smatra se da odgovor *A. baumannii* na svetlost ima širi efekat na fiziologiju, delujući ne samo na formiranje biofilma, nego i na motilitet i virulenciju. Različiti odgovori na osvetljenje je regulisan temperaturnim promenama, što dovodi do različite transkripcije *bisA* fotoreceptornog proteina na 28°C, odnosno na 37°C. Pretpostavlja se da ishod pojedinih infekcija, kao što su površinske infekcije rana, zavisi od izloženosti bakterija svetlosti i temperaturi nižoj od 37°C (16, 82).

1.4.3. PATOGENOST I FAKTORI VIRULENCIJE

Iako je dugo smatran mikroorganizmom niskog stepena patogenosti, pokazano je da vrsta *A. baumannii* poseduje brojne faktore virulencije koji značajno povećavaju njegov patogeni potencijal (18, 25, 28, 76, 83, 84).

U tabeli 1 su prikazani najznačajniji faktori virulencije vrste *A. baumannii*.

Hidrofobnost površine ćelije *A. baumannii* pruža zaštitu od fagocitoze i ima važnu ulogu u sposobnosti vezivanja ove bakterije na površine različitih invazivnih nastavaka. Polisaharidna kapsula, sačinjena od L-ramnoze, D-glukoze, D-glukuronske kiseline i D-manoze, obavija ćeliju, omogućava joj adheziju, pruža zaštitu od fagocitoze i ometa prodor antibiotika (18, 20, 28, 83, 85).

Lipopolisaharidi ćelijske membrane *A. baumannii* (lipid A) su endotoksini, koji predstavljaju snažne stimulatore imunološkog odgovora domaćina (stimulišu makrofage,

oslobađanje citokina, povećavaju permeabilnost). Toksični su za neutrofile, inhibiraju njihovu migraciju i fagocitozu (81). U organizmu humanog domaćina je potvrđeno i prisustvo TLR 2 i 4 (*Toll-like receptor 2, 4*) receptora, koji su deo signalnog sistema koji je prisutan kod svih kičmenjaka. TLR receptori stimulisani lipopolisaharidnim endotoksinom pojačavaju signal za inflamaciju u humanim monocitima (86, 87).

Proteini spoljašnje membrane (*Outer membrane proteins*-OMP) imaju ključnu ulogu u patogenezi i adaptaciji u ćelijama domaćina, kao i u mehanizmima antimikrobne rezistencije nekih Gram-negativnih bakterija. U izolatima *A. baumannii* je utvrđeno prisustvo nekoliko različitih proteina spoljašnje membrane grupe A (OMP tip A), za koje se smatra da indukuju apoptozu epitelijalnih ćelija domaćina (18, 36, 88-90). Omp A ima ulogu i u procesu adhezije na humane epitelijalne ćelije i filamente bronha, kao i u procesu formiranja biofilma na neživim površinama. Kod *A. baumannii* su opisana dva tipa fimbrija. Tanke (oko 3 nm), koje su odgovorne za adheziju na humane epitelijalne ćelije i deblje (oko 5 nm) koje imaju ulogu u tzv. "trzajućem" kretanju (28).

A. baumannii proizvodi i mnoge ekstracelularne enzime (lipaze, esteraze, ureaze, fosfataze, amino-peptidaze). Pokazano je da enzimi ureaze pomažu u procesu kolonizacije sluznica gastrointestinalnog trakta, dok esteraze vrše hidrolizu kratkih lanaca masnih kiselina i oštećuju tkivne lipide domaćina (18, 28).

Jedan od opisanih faktora virulencije *A. baumannii* je i mehanizam (sistem) preuzimanja jona gvožđa produkcijom siderofora, supstanci male molekulske mase koje vezuju jone gvožđa formirajući stabilne helate, što onemogućava preuzimanje ovog nutrijenta potrebnog za rast ćelija domaćina (28, 91).

Tabela 1. Faktori virulencije *Acinetobacter baumannii*

Faktori virulencije	Pretpostavljena uloga u patogenezi
Polisaharidi kapsule	Izbegavanje imunološkog odgovora domaćina, rast u serumu
Protein spoljašnje membrane (Outer-membran protein (ompA))	Indukuje apoptozu ćelija domaćina, adheziju i invaziju epitelijalnih ćelija; ima ulogu u formiranju biofilma, površinskoj pokretljivosti i rezistenciji na baktericidno delovanje humanog seruma
Lipopolisaharidi ćelijske membrane (endotoksin)	Izbegavanje imunološkog odgovora domaćina, deluje na inflamatorni odgovor
Fosfolipaze	Rezistencija u serumu, diseminacija bakterija, <i>in vivo</i> preživljavanje bakterija
Penicilin vezujući proteini	Biosinteza peptidoglikana, ćelijska stabilnost, rast u serumu
Vezikule spoljašnje membrane	Transfer faktora virulencije u citoplazmu ćelija domaćina, obezbeđuje prenos genetskog materijala između bakterijskih ćelija
Acinetobaktin-sistem preuzimanja gvožđa	Obezbeđuje gvožđe potrebno za perzistiranje u domaćinu, izaziva ćelijsku apoptozu

Tabela 1 je adaptirana na osnovu podataka iz radova (18, 28, 83, 91).

1.5. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA

Rezistencija bakterija, podstaknuta neracionalnom primenom antimikrobnih lekova širokog spektra, jedan je od najznačajnijih javnozdravstvenih problema; povećava troškove bolničkog lečenja, smanjuje efikasnosti upotrebljenih antibiotika, ograničava moguće terapijske opcije, što je praćeno povećanjem letaliteta (92, 93).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) procenjuje da na globalnom nivou godišnje umire oko 150.000 ljudi od infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima. U državama Evropske unije (EU) godišnje umire oko 25.000 osoba zbog infekcija izazvanih rezistentnim

mikroorganizmima, dok dodatni troškovi zdravstvenog sistema iznose godišnje oko 0,9 billiona eura (94, 95).

Izveštaji Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC, Atlanta) pokazuju da se u SAD godišnje registruje preko 2 miliona BI izazvanih mikroorganizmima rezistentnim na antibiotike. Procenjuje se da direktni troškovi lečenja ovih infekcija iznose 20 biliona USD, dok indirektni troškovi, prikazani kroz gubitak radne sposobnosti, dostižu i do 35 biliona USD. Istraživanja pokazuju da procenat neadekvatnog propisivanja antibiotika u bolničkoj sredini u SAD dostiže i 50% (96).

Brojni su faktori koji favorizuju selekciju rezistentnih mikroorganizama i nastanak infekcije: produžena primena antibiotika, povećan broj hroničnih i akutnih pacijenata koji zahtevaju produženu hospitalizaciju, hospitalizacija u JIN, smanjen broj medicinskih tehničara i pomoćnog osoblja (97). U studijama koje se bave izučavanjem uticaja antibiotika na selekciju rezistentnih mikroorganizama posebno se naglašava značaj propusta u primeni mera prevencije i kontrole BI i "pritisak" kolonizovanih pacijenata u odeljenju (gustina kolonizacije), što olakšava prenos rezistentnih uzročnika i održavanje njihovog endemskog prisustva u odeljenju/bolnici (98, 99).

U izveštajima SZO ističe se i značaj ograničavanja upotrebe antibiotika koji se koriste kao promoteri rasta kod životinja. Istraživanja pokazuju da se bakterije, uključujući i rezistentne bakterije registrovane kod životinja, mogu širiti direktnim i indirektnim putevima u humanu populaciju. Stoga je neophodno uspostaviti objedinjen sistem nadzora nad potrošnjom antibiotika i AMR mikroorganizama humanog i animalnog porekla (92).

1.5.1. DETERMINANTE REZISTENCIJE BAKTERIJA RODA *ACINETOBACTER*

Ubrzano globalno širenje izolata *A. baumannii* rezistentnih na veliki broj antibiotika koji se koriste u lečenju infekcija izazvanih ovim uzročnikom odražava visok potencijal ovog mikroorganizma da brzo odgovori na promene nastale pri selektivnom pritisku spoljašnje sredine (92-95).

Bakterijska rezistencija može biti urođena (konstitutivna) i stečena (indukovana). Urođena rezistencija je posledica nedostatka ciljne strukture u bakteriji za delovanje antibiotika. Najčešće je poznata i predvidiva, što je značajno prilikom odabira antimikrobne

terapije. Vrsta *A. baumannii* je urođeno rezistentna na većinu β -laktamskih antibiotika, kao što su: penicilin G, aminopenicilin, prva i druga generacija cefalosporina (21, 22).

Stečena rezistencija dovodi do promena strukture i fiziologije bakterijske ćelije, a može biti negenetička i genetička. Negenetička rezistencija je uslovljena metaboličkom aktivnošću i fazom rasta bakterije. Rezistencija vrste *A. baumannii* u okviru biofilma je negenetička i objašnjava se sposobnošću antibiotika da deluju samo na metabolički aktivne ćelije, odnosno odsustvom njihovog dejstva na metabolički neaktivne ćelije (perzistere) prisutne u biofilmu. Genetička–hromozomska rezistencija nastaje usled mutacija u sekvencama hromozoma koji određuju osetljivost bakterije na određene antibiotike. Mutacije su retko spontane, odnosno mnogo češće se ispoljavaju usled selektivnog pritiska antibiotika u bolničkoj sredini (21, 22, 25, 100, 101).

Širenje rezistencije se ostvaruje vertikalnim i horizontalnim transferom genetskog materijala. Urođeni mehanizmi rezistencije posledica su vertikalnog, dok se stečeni mehanizmi posledica horizontalnog transfera gena (transdukcije, transformacije i konjugacije) između pripadnika iste ili različitih vrsta mikroorganizama (21, 25, 100, 101).

Pokazano je *Acinetobacter spp.* može steći genetske determinante rezistencije procesom horizontalnog transfera gena (konjugacija), (101). Poseban značaj u okviru horizontalnog transfera gena rezistencije vrste *A. baumannii* imaju mobilni genetički elementi (plazmidi, transpozoni i integroni), (21, 22, 100, 101). Integron klase 1 je najčešće prisutan kod izolata *A. baumannii*. U njemu su smešteni geni rezistenciju na aminoglikozide, cefalosporine uskog i širokog spektra, metalo- β -laktame, sulfonoamide, hloramfenikol i geni rezistencije na antiseptike. Kod izolata *A. baumannii* su opisane i insercione sekvence (IS) koje povećavaju ekspresiju gena, čime mogu uticati na povećanje rezistencije. Tako, prisustvo IS Aba1 dovodi do prekomerne ekspresije *OXA-51/OXA-69* β -laktamazama sličnih enzima, što smanjuje osetljivost *A. baumannii* na ceftazidim i karbapeneme (21, 100, 101).

Izolati *A. baumannii* poseduju pojedinačne determinante rezistencije i determinante rezistencije smeštene u okviru mobilnih genetičkih elemenata, koje zajedno čine genomska ostrva rezistencije. Do sada su otkrivena četiri genomska ostrva rezistencije u genomima ove vrste (AbaR1, AbaR2, AbaR3 i AbaR4) (1, 69, 100, 102, 103). Najveće genomsko ostrvo rezistencije, označeno kao AbaR1, veličine 86 kb, opisali su Fournijer i saradnici (102). Genetička analiza AbaR1 je pokazala da ovo ostrvo rezistencije čine mobilni genetički elementi (transpozoni) i drugi geni, najverovatnije poreklom od *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.* i *Escherichia coli*

(69, 102). Najčešći geni rezistencije kod *A. baumannii* su stečeni geni rezistencije na karbapeneme (karbapenem-hidrolaze), geni za cefalosporinaze uskog i širokog spektra, zatim geni rezistencije na aminoglikozide i hinolone (21).

1.5.2. MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA RODA *ACINETOBACTER*

Kod bakterija roda *Acinetobacter* (*A. baumannii*) registrovani su svi najvažniji mehanizmi rezistencije opisani kod bakterija: modifikacija ciljnog mesta, enzimska inaktivacija antibiotika, aktivan efluks (pojačana ekspresija efluks sistema), smanjena propustljivost (permeabilnost) ćelijske membrane za antibiotike, promena strukture ribozoma i promena DNK giraze (1, 11, 16, 21, 100, 101).

Većina gena koji kodiraju enzimsku inaktivaciju i aktivnost efluks pumpe je prisutna samo u nekim sojevima i povezana je sa mobilnim genetičkim elementima, kao što su transpozoni, integroni ili plazmidi, što ukazuje da se ovi geni rezistencije stiču horizontalnim transferom. Svega nekoliko gena rezistencije je specifično za *Acinetobacter spp.* dok se ostali razmenjuju, odnosno poreklom su od drugih, najčešće Gram-negativnih bakterija (102).

Neki od navedenih mehanizama rezistencije su specifični za određene klase antibiotika, dok su drugi, kao što je povećana propustljivost ćelijskog zida ili pojačana ekspresija efluks pumpe, zajednički za više klasa antibiotika (tabela 2).

Tabela 2. Mehanizmi rezistencije kod *Acinetobacter spp.*

MEHANIZAM REZISTENCIJE	GENETSKI MEHANIZAM	DELOVANJE	
		NA	ANTIBIOTIKE
A. INAKTIVACIJA ANTIBIOTIKA DELOVANJEM ENZIMA			
Klasa A (β-laktamaze proširenog spektra -ESBL) (TEM, SHV, GES)	Plazmidom, hromozomima ili mobilnim genetičkim elementima	Svi cefalosporini (uključujući III generaciju) izuzev cefamicin grupe	
Klasa B β-laktamaze (metalo-β-laktamaze (MBL), (VIM-, IMP-, SIM-1-like tip)	Kodirani mobilnim genetičkim elementima	Karbapenemi i β -laktami (izuzev aztreonama)	
Klasa C (Amp C β-laktamaze-cefalosporinaze)	Hromozom rukovođena insercija sekvenci ISAb1 i	Proširen spekatar cefalosporina (uključujući III generaciju i	

	IS1135 povećava produkciju beta-laktamaza	cefamicin grupu); ne deluju na cefepim i na karbapeneme
Klasa D β-laktamaze –oksacilinaze (OXA-tip enzima)	Korirani hromozomima ili mobilni genetički elementi	Karbapenemi
Aminoglikozid-modifikujući enzimi (AME)	Plazmid, transpozoni	Aminoglikozidi
Oksidoreduktaze	Tet (X)	I i II generacija tetraciklina
B.PROMENE CILNOG MESTA DELOVANJA ANTIBIOTIKA ILI IZMENE U ĆELIJSKIM FUNKCIJAMA		
Mutacija DNA giraze i topoizomeraze	Tačkasta mutacija bakterijskih gyrA i parC enzima topoizomeraze	Hinoloni
Promena glavnog ribozomalnog proteina	Metilacija ribozoma (16 sRNK) armA	Aminoglikozidi
Modifikacija porinskih kanala i drugih proteina spoljašnje membrane	Tačkasta mutacija	Karbapenemi
Modifikacija lipopolisaharida ćelijske membrane	Mutacija PmrA/B dvokomponentnog sistema i gena koji kodiraju biosintezu LPS	Kolistin
SMANJENJE KONCENTRACIJE ANTIBIOTIKA U ĆELIJI		
Prekomerna ekspresija efluks pumpe	Tačkasta mutacija AdeABC, AdeIJK, AdeFGH, AdeDE, AbeM	Aminoglikozidi, hinoloni, karbapenemi, tetraciklini
Specifičan efluks vođen plazmidima	tet (A), tet (B), tet (G), tet (H), tet (39)	Tetraciklini
Smanjena propustljivost ćelijske membrane (izmena/gubitak porina i penicilin vezujućih proteina)	Smanjena ekspresija, tačkasta mutacija	Aminoglikozidi, hinoloni, karbapenemi
Stvaranje zaštitnog ribozomalnog proteina	Tet M gen	Tetraciklini

Tabela 2 je adaptirana na osnovu podataka iz radova (1, 16, 103).

Rezistencija na karbapeneme izolata *A. baumannii* je najočigledniji primer istovremenog prisustva različitih mehanizama rezistencije (103, 104). Najrasprostranjenije β -laktamaze izolata *A. baumannii* pripadaju klasi D po Ambleru (β -laktamaze OXA-tipa ili oksacilinaze), (1, 103, 104). OXA-enzimi koji hidrolizuju karbapeneme su klasifikovani u devet grupa, od kojih

su četiri grupe OXA-enzima registrovane kod *A. baumannii*. Geni za oksacilinaze su smešteni na hromozomima, plazmidima ili integronima. Sposobnost oksacilinaza da hidrolizuju karbapeneme je manja nego kod metalo- β -laktamaza (MBL) zato što one mogu da hidrolizuju imipenem, ali ne uvek i meropenem (21). *A. baumannii* ima intrinzičku (urođenu) karbapenem-hidrolizujuću oksacilinazu (OXA-51 like enzim), koja je hromozomski kodirana i specifična za ovu vrstu. Ekspresija urođenih gena je najčešće na niskom nivou, što je praćeno slabom sposobnošću hidrolize karbapenema izolata *A. baumannii*. Međutim prekomernom aktivacijom ovih gena, koja je u korelaciji sa prisustvom insercione sekvence ISAb1 uzvodno od bla-OXA-51-like gena, izolati *A. baumannii* pokazuju rezistenciju na karbapeneme (21, 100). Najčešći stečeni mehanizmi rezistencije na karbapeneme izolata *A. baumannii* su povezani sa produkcijom sledećih oksacilinaza: OXA-23 like, OXA-24 like/ 40 like, OXA-58 like, OXA-143 like i OXA-235 like. Opisani su i izolati *A. baumannii* koji produkuju *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaze (KPC) i OXA-48-oksacilinaze (27).

Metallo- β -laktamaze (MBL) su stečene β -laktamaze, koje mogu biti kodirane hromozomima ili mobilnim genetičkim elementima (plazmidi, transpozoni), pa se lako prenose među bakterijama. Do danas je utvrđeno postojanje pet grupa MBL (IMP-like, VIM-like, SIM-1, SPM-1 i GIM-1), od kojih su IMP-like (imipenemaza), VIM (*Verona integrin-encoded metallo-beta-laktamaze*) i SIM-1 (*Sao Paulo MBL*) registrovane u izolatima *A. baumannii* širom sveta i odgovorne za rezistenciju na većinu β -laktamskih antibiotika. Izolati *A. baumannii* koji produkuju NDM (New Delhi MBL) se takođe sve češće registruju u Evropi (105-107).

Modifikacija penicilin vezujućih proteina (PVP) i porina ili ushodna regulacija (prekomerna ekspresija) AdeABC efluks sistema takođe dovodi do smanjene osetljivosti na karbapeneme izolata *A. baumannii* (1). Pretpostavlja se da interakcija svih navedenih mehanizama ima ulogu u visokoj rezistenciji na karbapeneme izolata *A. baumannii* (104).

1.5.3. PREVALENCIJA REZISTENCIJE BAKTERIJA RODA *ACINETOBACTER*

Poslednjih decenija u strukturi uzročnika BI širom sveta registruje se rast prevalencije rezistencije izolata *A. baumannii* i *Enterobacteriaceae spp.* koje proizvode proširen spektar β -laktamaza (ESBL) i karbapenemaza (21, 25). Rastuća rezistencija na karbapeneme izolata *Acinetobacter spp.* izaziva ogromnu zabrinutost zbog ograničenih terapijskih opcija, kao i zbog činjenice da su izolati rezistentni na karbapeneme uobičajeno multirezistentni. Pokazano je da visoka rezistencija na imipenem i meropenem pozitivno korelira sa visokim procentima rezistencije na β -laktame, aminoglikozide i fluorohinolone (21, 25, 108).

Za razliku od enterokoka rezistentnih na vankomicin (VRE) i stafilokoka rezistentnih na meticilin (MRSA), kod kojih rezistencija na jedan antibiotik ukazuje na rezistentan fenotip, multiplu rezistenciju Gram-negativnih bakterija je mnogo teže definisati (1, 21, 67).

U prethodnom periodu istraživači su primenjivali različite definicije za multirezistentne (MDR), prošireno (ekstremno) rezistentne (XDR) i panrezistentne (PDR) izolate *Acinetobacter spp.*, što je onemogućavalo preciznije poređenje rezultata. MDR *Acinetobacter spp.* je bio definisan kao izolat rezistentan na najmanje tri klase antimikrobnih lekova (npr. na sve peniciline, fluorohinolone i aminoglikozide), dok su prema drugoj definiciji MDR *Acinetobacter spp.* izolati sa registrovanom rezistencijom na dve ili više od sledećih grupa antibiotika: cefalosporine (ceftazidim ili cefepim), karbapeneme (imipenem ili meropenem), ampicilin-sulbaktam, fluorohinolone (ciprofloksacin ili levofloksacin) i aminoglikozide (gentamicin, tobramicin ili amikacin), (1, 21, 67, 109). Nedavno su objavljene međunarodne preporuke za definisanje MDR, XDR i PDR izolata *Acinetobacter spp.* Osim preciznih definicija (MDR-izolati rezistentni na najmanje jedan agens iz tri antimikrobne kategorije; XDR-rezistentni na najmanje jedan agens u svim osim u dve ili manje antimikrobne kategorije i PDR-rezistentni na sve agense u svim antimikrobnim kategorijama), formirana je i lista sa vrstama antibiotika (antimikrobne kategorije) koje su predložene za testiranje antimikrobne osetljivosti na osnovu objedinjenih američkih i evropskih standarda (*Clinical Laboratory Standards Institute-CLSI, United States Food and Drug Administration-FDA i European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST*), (110, 111).

Prevalencija rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* u objavljenim radovima može biti različita zbog razlika u primenjenim definicijama. Prevalencije rezistencije se međutim značajnije razlikuju u zavisnosti od vrste BI, odnosno od vrste biološkog materijala iz kojih se

ovaj mikroorganizam izoluje. Najviša prevalencija MDRA se registruje kod pneumonije, odnosno kod izolata dobijenih iz respiratornog trakta pacijenata na MV (aspirat traheje, bronho-alveolarni lavat). Veće učešće rezistentnih izolata u uzorcima respiratornog trakta posledica je kontaminacije opreme za respiraciju u JIN (109). Rezultati multicentrične studije sprovedene u Evropi i SAD pokazuju da su pneumonije izazvane *A. baumannii* u oko 65% bile izazvane izolatima rezistentnim na karbapeneme (112). Slični su i rezultati nedavno objavljenog istraživanja u Aziji koji pokazuju da je preko 60% izolata *A. baumannii* uzročnika bolničke pneumonije multirezistentno, a internacionalni klon II se najčešće registruje i u ovom delu sveta (112, 113).

Rezultati nadzora nad antimikrobnom rezistencijom (AMR) registruju značajan porast prevalencije rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* na globalnom nivou (25). Prevalencija rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* razlikuje od zemlje do zemlje, između zdravstvenih ustanova (veličina, tip bolnice, vrsta odeljenja), zatim da zavisi od individualnih karakteristika pacijenata (prethodne hospitalizacije, boravka u zemljama sa visokom prevalencijom MDRA i prethodne izloženosti antibioticima širokog spektra), (54, 114, 115, 116).

U Evropi se beleži tipičan rast prevalencije rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* od severa ka jugu. Najviša rezistencija se beleži u mediteranskim zemljama (Grčkoj, Italiji i Španiji), (54, 114, 115, 116).

Izolati *Acinetobacter spp.* iz uzoraka primarno sterilnih bioloških materijala (krv, likvor) su uključeni u evropski sistem nadzor nad AMR (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network-EARS-Net*) od 2012. godine (114). Distribucija multirezistentnih izolata u državama Evropske unije (EU) je neujednačena i nalazi se u rasponu od 0% u Norveškoj i Holandiji do 78% u Italiji, 74,5% u Grčkoj i 64,3% u Portugalu. Procenat MDRA za zemlje u našem okruženju kretao se od 12,0% u Sloveniji, 32,8% u Bugarskoj, 41,6% u Mađarskoj i 45,8% u Rumuniji (114).

Veoma visok procenat (preko 90%) MDRA registrovan je i u različitim studijama sprovedenim u JIN u državama Južne i Jugoistočne Evrope (Italija, Grčka, Turska, Bugarska), kao i u zemljama u neposrednom okruženju (Hrvatska), što je povezano sa značajnom upotrebom karbapenema (54, 114, 115, 116). Rezultati nadzora nad upotrebom antimikrobnih lekova u Evropi (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption-ESAC*) potvrđuju da je upotreba antibiotika mnogo viša u državama Istočne i Južne Evrope u

poređenju sa državama Severne Evrope, što je u skladu sa topografskom distribucijom MDRA dobijenom rezultatima evropskog sistema nadzora nad AMR (94, 114, 117).

U Republici Srbiji, odnosno u Vojvodini, prvi rezultati ispitivanja osetljivosti izolata *Acinetobacter spp.* su sprovedeni 2002. godine, kada je samo 3,8% izolata bilo rezistentno na karbapeneme. Procenat rezistentnih izolata na imipenem, odnosno na meropenem je 2007. godine iznosio 43,9%, odnosno 36,6%, da bi u periodu 2008-2011. godine dostigao gotovo 70% (21, 118). Rezultati ispitivanja antimikrobne osetljivosti izolata *Acinetobacter spp.* iz primarno sterilnih bioloških materijala (krv, likvor) sprovedeni 2013. godine u Republici Srbiji su pokazali da je procenat izolata rezistentnih na karbapeneme dostigao 93%, na aminoglikozide 91% i na fluorohinolone 91% (119, 120).

Prema rezultatima nadzora nad upotrebom antibiotika u bolničkim i vanbolničkim zdravstvenim ustanovama, od 13 država Južne i Istočne Evrope, Srbija se nalazila na petom mestu, sa prosečnom registrovanom potrošnjom antibiotika oko 25 DDD/1.000 stanovnika. Najviša potrošnja antibiotika u ovoj studiji je zabeležena u Turskoj (za ambulantno lečene pacijenta) i iznosila je 42,3 DDD/1.000 stanovnika. Registrovana potrošnja antibiotika u Turskoj je bila mnogo viša od potrošnje zabeležene u državama EU (117).

Nadzor nad promenama trenda rezistencije i praćenje potrošnje antibiotika, kako na lokalnom, tako i na međunarodnom nivou, od posebnog je značaja u utvrđivanju najboljih terapijskih opcija za lečenje infekcija izazvanih MDRA (114, 117, 121).

1.6. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE I ZNAČAJ INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTER

U okviru roda *Acinetobacter* BI i epidemije najčešće izazvaju vrste koje pripadaju *A. baumannii* kompleksu (najčešće *A. baumannii*, ređe *Acinetobacter pittii* i *Acinetobacter nosocomialis*), dok je vrsta *A. lwoffii* veoma retko registrovana kao uzročnik infekcija (kod imunokompromitovanih pacijenata), (21, 40).

Infekcije krvi i pneumonije su najčešće lokalizacije BI izazvane *A. baumannii*. Relativno često se registruju infekcije kože i mekih tkiva i infekcije urinarnog trakta, dok su mnogo ređe infekcije drugih anatomskih lokalizacija (infekcije centralnog nervnog sistema, gastrointestinalnog trakta, infekcije oka, kožanog tkiva i endokarditis), (122, 123).

Pripadnici *A. baumannii* kompleksa se retko registruju kao uzročnici infekcija u opštoj populaciji, od kojih su najznačajnije pneumonije. Vanbolničke pneumonije izazvane ovim mikroorganizmom se najčešće javljaju u toku kišne sezone u tropskim oblastima Azije (Hong-Kong, Singapur, Tajvan, Južna Koreja) i na severu Australije. Kod osoba sa komorbiditetima (hronična opstruktivna bolest pluća, dijabetes) mogu biti fulminantnog kliničkog toka, sa visokim letalitetom (40-64%), (124, 125).

Učestalost BI izazvanih vrstom *A. baumannii* je najviša u JIN i u hiruškim odeljenjima, što je povezano sa karakteristikama domaćina (teška osnovna bolest, imunodeficijencija, komorbiditet), specifičnostima odeljenja (češća upotreba invazivnih nastavaka i antibiotika širokog spektra) i osobinama samog uzročnika da formira biofilm i brzo stiče rezistenciju na antibiotike upotrebljene u lečenju ovih infekcija (11).

Poslednjih decenija učestalost BI krvi izazvane bakterijama roda *Acinetobacter* značajno raste širom sveta, mada su prisutne regionalne razlike u zavisnosti od prevalencije rezistentnih izolata, epidemiološke situacije u zdravstvenoj ustanovi (epidemija/endemija), njenih karakteristika (veličina bolnice, vrsta odeljenja), kao i od primenjenih mera prevencije i kontrole BI (40, 126).

Prevalencija BI krvi izazvane ovim bakterijama nalazi se u rasponu od 10% do 30%, u zavisnosti od vrste zdravstvene ustanove, odnosno posmatranog odeljenja (40). U JIN u Evropi bakterije *Acinetobacter spp.* su 2013. godine u proseku učestvovala sa 4,1% u strukturi BI krvi. Najviša prevalencija registrovana je u JIN u Rumuniji (20,2%), Slovačkoj (13,3%), Estoniji (12,8%) i u Italiji (9,2%), (127).

Infekcije bilo koje anatomske lokalizacije mogu progredirati do bakterijemije i sepe. Najčešći primarni fokus infekcije krvi izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* su pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom i intravaskularni kateteri, mada su infekcije rane, opekotine, infekcije urinarnog i gastrointestinalnog trakta opisane kao mogući izvori. Vrlo retko se endokarditis navodi kao primarni fokus infekcije krvi izazvane ovim mikroorganizmima. U značajnom procentu (21-70%) izvor infekcije krvi izazvan bakterijama *Acinetobacter spp.* ostaje nepoznat/neprepoznat (16, 40).

Ustanovljena je tipična sezonska distribucija (sezonost) infekcija krvi i pneumonija izazvanih vrstom *A. baumannii* sa većom učestalošću u letnjem periodu, od juna do oktobra meseca. Razlog za uočenu sezonsku distribuciju nije poznat, mada se kao mogući razlozi

navode porast temperature i relativne vlažnosti i smanjenje broja zdravstvenog osoblja u letnjem periodu (40, 41).

1.6.1. KLINIČKE MANIFESTACIJE INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA *ACINETOBACTER*

Kliničke manifestacije infekcije krvi izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.*, odnosno vrstom *A. baumannii* su nespecifične. Kod pacijenata sa endokarditisom može se registrovati makulopapulozna osipa na dlanovima i tabanima, a opisani su i slučajevi infekcije krvi praćeni nekrotičnim promenama na koži i mekim tkivima (40).

Klinička slika infekcije krvi izazvane ovim bakterijama se može kretati od tranzitorne bakterijemije do fulminantnog septičkog šoka (25-30% pacijenata) i razvoja diseminovane intravaskularne koagulacije (40, 128, 129). Druge retke, mada ozbiljne komplikacije su: endokarditis kod pacijenata sa veštačkim valvulama, supurativni tromboflebitis i suphepatički abscesi (40, 128).

Infekcija krvi izazvana bakterijama *Acinetobacter spp.* se može registrovati kod pacijenata svih uzrasta, mada je najčešća u starijoj populaciji i kod imunokompromitovanih pacijenata (40, 129, 130).

1.6.2. JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA *ACINETOBACTER*

Letalitet pacijenata sa infekcijom krvi izazvanih bakterijama *Acinetobacter spp.* je visok i kreće se od 17% do 52% u zavisnosti od posmatrane populacije. Najviši je kod pacijenata hospitalizovanih u JIN, dok je niži kod pacijenata ostalih odeljenja bolnice (5, 35).

Primarne infekcije krvi povezane sa prethodnom primenom intravaskularnih katetera i infekcije krvi izazvane ostalim vrstama u okviru *Acinetobacter baumannii* kompleksa (izuzev *A. baumannii*) praćene su nižim letalitetom, dok je letalitet najviši za sekundarno nastale bakterijemije plućnog porekla (131).

BI krvi izazvane MDRA su praćene višim letalitetom u odnosu na infekcije izazvane senzitivnim izolatima ovih bakterija (13, 122). Većina istraživača navodi da se letalitet BI krvi izazvane MDRA kreće od 20% do 60%, dok u zavisnosti od posmatrane populacije pacijenata može dostići 75%, pa čak i 90% (132, 133).

Letalitet BI krvi izazvane MDRA zavisi od prevalencije rezistentnih izolata i adekvatne empirijske antimikrobne terapije (EAT), odnosno dostupnosti terapijskih opcija. Porast prevalencije rezistentnih izolata bakterija *Acinetobacter spp.* dovodi do učestalijeg ordiniranja neadekvatne EAT, što utiče na viši letalitet (133). Primena neadekvatne, odnosno neefikasne EAT (prema rezultatima antibiograma) u lečenju bakterijemije izazvane *Acinetobacter spp.* je nezavistan prediktor letaliteta (134).

Infekcija izazvana vrstom *A. baumannii* može komplikovati tok osnovne bolesti kod najtežih pacijenata, produžavati trajanje hospitalizacije u JIN, što značajno povećava troškove bolničkog lečenja. Rezultati istraživanja Camp i saradnika su pokazali da su dodatni troškovi lečenja pacijenata sa infekcijom izazvanom *A. baumannii* u proseku viši za 60.916 USD, dok je prosečna dužina trajanja hospitalizacije oko 13 dana duža u odnosu na pacijente bez infekcije izazvane ovom bakterijom (135). Procenjuje se da ukupni godišnji troškovi lečenje BI izazvanih *A. baumannii* u SAD kreću od 7,4 miliona do 26,1 miliona USD (136).

Infekcije izazvane MDRA takođe produžavaju trajanje hospitalizacije u JIN oko 6 dana, kao i ukupnu dužinu hospitalizacije oko 18 dana u odnosu na pacijente sa infekcijom izazvanom senzitivnim izolatima *Acinetobacter spp.* (12). Lee i saradnici navode da infekcija krvi izazvana MDRA povećava troškove lečenja za 3.758 USD po pacijentu, odnosno da produžava trajanje hospitalizacije u proseku za 13,4 dana u poređenju sa bakterijemijom izazvanom osetljivim izolatima istog mikroorganizma (137). U nedavno objavljenom istraživanju Gulen i saradnici su pokazali da infekcije krvi izazvane MDRA utiču na produženje trajanja hospitalizacije i na veće troškove povezane sa upotrebom antibiotika u odnosu na kontrole sa infekcijom krvi izazvanim drugim Gram-negativnim bakterijama (132).

1.7. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK INFEKCIJE KRVI IZAZVANE BAKTERIJAMA RODA *ACINETOBACTER*

Poslednjih decenija intenzivno se proučavaju faktori rizika koji doprinose nastanku BI izazvanih bakterijama *Acinetobacter spp.* Rezultati istraživanja su pokazali da se faktori rizika za nastanak infekcije razlikuju u zavisnosti od posmatrane populacije pacijenata, vrste BI (infekcija krvi, pneumonija), prevalencije rezistencije izolata bakterija *Acinetobacter spp.* u bolnici, spektra prethodno primenjenih antibiotika i primenjenih mera prevencije i kontrole BI (15, 138, 139).

Na nastanak BI krvi izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* utiče više faktora od koji se u većini istraživanjima navode: prethodna kolonizacija, produženo trajanje hospitalizacije, prijem u JIN, prethodna upotreba antibiotika širokog spektra (najčešće cefalosporina III generacije i karbapenema) i prethodna primena invazivnih nastavaka i procedura (intravaskularni kateteri, urinarni kateteri (UK), mehanička ventilacija (MV), operacija), (40).

Rezultati istraživanja faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvane ovim bakterijama u JIN su izdvojili muški pol, viši APACHE II skor, hitan prijem u bolnicu, respiratornu insuficijenciju na prijemu u JIN, imunosupresiju, produženo trajanje hospitalizacije u JIN, prethodnu sepsu u JIN, prethodnu primenu MV, viši indeks invazivnih procedura i prethodnu upotrebu antibiotika širokog spektra (15, 140).

Imunosupresija (uključujući splenektomiju, stanje nakon transplantacije tkiva i organa, terapiju maligne bolesti, kortikosteroidnu terapiju i sindrom stečenog gubitka imuniteta) predstavlja značajan faktor rizika za nastanak infekcije krvi izazvane *Acinetobacter spp.* Najveći rizik imaju nedonošćad sa niskom porođajnom težinom, pacijenti sa opekotinama i osobe obolele od malignih bolesti (15, 141-144).

Analiza istraživanja faktora rizika koji doprinose nastanku infekcije izazvane MDRA je pokazala da je najčešći nezavisan prediktor rizika, registrovan u oko 50% objavljenih studija, prethodna primena antibiotika širokog spektra (karbapenema, cefalosporina III generacije, zatim hinolona, aminoglikozida i metronidazola), dok je u 25% studija registrovana prethodna primena MV. Ostali, često registrovani nezavisni prediktori su: prijem u JIN, dužina hospitalizacije u JIN i ukupno trajanje hospitalizacije u bolnici, viši APACHE II skor, nedavna operacija i primena invazivnih procedura (139).

Rezultati sistematskog pregleda literature naglašava da su od svih navedenih faktora koji doprinose nastanku infekcije krvi izazvane MDRA propusti u primeni mera prevencije i kontrole BI i upotreba antibiotika širokog spektra najznačajniji (145).

1.7.1. FAKTORI POVEZANI SA LETALNIM ISHODOM INFEKCIJA IZAZVANIH BAKTERIJAMA RODA *ACINETOBACTER*

Prediktori letalnog ishoda pacijenata sa infekcijom izazvanom bakterijama roda *Acinetobacter* su: stariji uzrast (preko 65 godina), prisustvo maligniteta, opekotina, politrauma, stanje diseminovane intravaskularne koagulacije ili koagulopatije, bakterijemija ili septički šok na prijemu, primena mehaničke ventilacije, pneumonija kao primarna infekcija, prisustvo virulentnog ili multirezistentnog soja *A. baumannii* i zakasnela ili neadekvatna EAT (15, 25, 40, 146, 147).

Najčešće se kao prediktori nepovoljnog ishoda pacijenata sa MDRA bakterijemijom navode: težina bolesti na prijemu (viši APACHE II skor), prethodni komorbiditet (viši Charlson skor za komorbiditet), neadekvatna EAT i pneumonija kao izvor bakterijemije ili septičkog šoka (40, 141, 147-153).

Rezultati nekih istraživanja navode još i rezistenciju na karbapeneme izolata *Acinetobacter spp.*, primenu MV i prisustvo maligniteta kao faktore povezane sa višim letalitetom pacijenata sa *A. baumannii* bakterijemijom (15, 148, 153).

1.8. MERE PREVENCIJE I KONTROLE BOLNIČKIH INFEKCIJA IZAZVANIH MULTIREZISTENTNIM BAKTERIJAMA RODA *ACINETOBACTER*

Zbog uticaja infekcija izazvanih MDRA na porast letaliteta, produženo trajanje hospitalizacije i više troškove bolničkog lečenja primena mera prevencije i kontrole BI bi trebalo da budu jedan od nacionalnih prioriteta (43, 154). Mera prevencije i kontrole BI izazvanih MDRA određene su putevima prenošenja (kontakt), karakteristikama ovog

mikroorganizma (veoma dugo preživljavanje u spoljašnjoj sredini, formiranje biofilma) i uslovima bolničke sredine (vrsta odeljenja, pritisak kolonizacije), (155, 156).

1.8.1. STANDARDNE MERE

Kako je osnovni put prenosa MDRA kontakt (direktan ili indirektan), pri čemu poseban značaj imaju privremeno kolonizovane ruke zdravstvenog osoblja, higijena ruku je osnovna i najefikasnija mera u kontroli širenja MDRA u bolnicama (157, 158).

Higijena ruku se sprovodi pranjem ruku tekućom vodom i tečnim sapunom u trajanju od 30-60 sekundi (higijensko pranje ruku), svaki put kada su ruke vidljivo zapljane ili kontaminirane telesnim sekretima i ekskretima, odnosno utrljavanjem sredstava na bazi alkohola (75-85% etanol, izopropanol, n-propanol ili kombinacija) u trajanju od 15-30 sekundi na prethodno čiste ruke (158-160).

Prema preporukama SZO higijena ruku se sprovodi u pet kritičnih momenata, koje predstavljaju indikacije za sprovođenje higijene ruku: 1. pre kontakta sa pacijentom, odnosno njegovim neposrednim okruženjem, 2. pre sprovođenja aseptičnog postupka/procedure, 3. nakon sprovođenja procedure pri kojoj je postojao rizik od kontaminacije telesnim tečnostima i ekskretima pacijenta, 4. nakon kontakta sa pacijentom i 5. nakon kontakta sa neposrednim okruženjem pacijenta (159). Studije su pokazale da je primena maramica natopljenih alkoholom veoma efikasna mera (98%) u redukciji broja bakterija *A. baumannii* sa kontaminirane kože zdravstvenih radnika (161).

Nokti zdravstvenog osoblja koji sprovode procedure nege moraju biti prirodni, kratki (dužine oko 6 mm), bez nakita, zbog smanjenja mogućnosti kontaminacije multirezistentnim Gram-negativnim bakterijama (67, 157).

Lična zaštitna oprema (rukavice, pregače i ogrtači za jednokratnu upotrebu, maske i štitnici za oči) se upotrebljava u zavisnosti od procenjenog rizika od kontaminacije kože, sluzokože ili odeće zdravstvenog radnika krvlju i/ili telesnim tečnostima pacijenta pri sprovođenju određene procedure. Primarni cilj upotrebe lične zaštitne opreme (LZO) je zaštita kože i sluzokože zdravstvenih radnika od izoloženosti krvi i/ili telesnim tečnostima. Njihovom primenom se takođe sprečava kontaminaciju odeće i smanjuje mogućnost transmisije mikroorganizama sa pacijenata i/ili predmeta u njegovom okruženju na druge

pacijente, osoblje ili okolinu (157,162). Kontinuirani programi edukacije o značaju adekvatne higijene ruku i pravilnoj upotrebi LZO, kako zdravstvenog osoblja, tako i osoblja zaduženog za održavanje higijene bolničke sredine, predstavljaju značajan segment standardnih mera prevencije i kontrole BI (162).

1.8.2. MERE ZA KONTAKT KAO PUT PRENOSA

Primena mera prevencije i kontrole BI za kontaktni put prenosa, uz obaveznu primenu standardnih mera, neophodna je kod svih pacijenata koji su kolonizovani/inficirani multirezistentnim bakterijama, nezavisno od vrste odeljenja i epidemiološke situacije (endemija uzročnika, epidemija), (157, 163, 164).

Ove mere obuhvataju primenu LZO (rukavice, pregače/ogrtači za jednokratnu upotrebu) i izolaciju pacijenata kolonizovanih/inficiranih MDRA (27, 67, 157, 162-166).

Pokazano je da je LZO koja je korištena u procedurama nege pacijenata kolonizovanih/inficiranih MDRA u značajnom procentu kontaminirana (29% rukavice, 11-12% ogrtači), dok je nakon skidanja rukavica koža zdravstvenih radnika u 4,2% je bila kolonizovana MDRA. Ovaj nalaz naglašava značaj pravilnog skidanja i odlaganja, kao i obaveznu primenu higijene ruku nakon upotrebe LZO (157,161).

Pacijente kolonizovane/inficirane MDRA treba izolovati (izolacija izvora), idealno u zasebnu sobu sa posebnim toaletom i odvojenim zdravstvenim osobljem (samo za pacijente u izolaciji). U nedostatku prostornih kapaciteta potrebnih za smeštaj svih pacijenata u jednokrevetne sobe za izolaciju prioritet treba dati pacijentima sa većim rizikom za prenos multirezistentnih mikroorganizma (pacijenti sa dijarejom, ranama, opekotinama, sa obilnom produkcijom respiratornog sekreta), (67, 162). Ako ne postoji mogućnost mogućnost jednokrevetne sobe za izolaciju, treba proceniti rizik za pacijente i inficirane/kolonizovane kohortirati u posebne sobe/prostore za izolaciju (162). Ukoliko ni ovo nije moguće, predlaže se smeštanje pacijenta koji je kolonizovan/inficiran MDRA u istu sobu sa pacijentima za koje se smatra da su u najmanjem riziku od nastanak infekcija izazvane ovim uzročnicima (imunokompetentni, bez prekida kontinuiteta kože, bez primene invazivnih procedura), (67). Soba za izolaciju mora biti adekvatno obeležena, a broj zdravstvenog osoblja koje ulazi u izolaciju sveden na minimum. Medicinsku opremu za višekratnu upotrebu (termometri,

stetoskopi, manžetne merača pritiska) je potrebno odvojiti i koristi samo kod inficiranog/kolonizovanog pacijenta. Ukoliko ovo nije moguće, obavezna je njihova dekontaminacija pre primene kod drugih pacijenata (67, 162).

Procenjeno vreme trajanja kolonizacije za multirezistentne Gram-negativne bakterije u proseku iznosi oko 144 dana (41-349 dana), što ukazuje da pacijenti najčešće ostaju kolonizovani ovim bakterijama tokom celog trajanja hospitalizacije, a često i nakon otpusta (167). Stoga je izuzetno značano da se status kolonizacije multirezistentnim mikroorganizmima posebno naglasi u otpusnici (67, 157).

U različitim nacionalnim i međunarodnim preporukama profesionalnih udruženja ne postoji potpuna saglasnosti oko dužine primene mera prevencije za kontakt kao put prenosa, odnosno o vremenu njihovog prekidanja. U preporukama američkog udruženja (*The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology-APIC*) navodi se da se mere za kontakt kao put prenosa prekidaju nakon dobijanja dve ili tri negativne culture, kod prethodno kolonizovanog pacijenta, koje su uzete u razmaku od najmanje nedelju dana (67). Autori preporuka evropskog udruženja za kliničku mikrobiologija i zarazne bolesti (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-ESCMID*) predlažu prekid kontaktne predostrožnosti po dobijanju tri i više negativnih kultura uzetih u razmaku od jedne ili dve nedelje kod pacijenata koji ne primaju antibiotike nekoliko nedelja (157).

Posebna pažnja mora biti poklonjena primeni mera prevencije i kontrole BI pri napuštanju sobe za izolaciju pacijenta koji je kolonizovan/inficiran MDRA (sprovođenje higijene ruku pacijenta, promena odeće pacijenta ili upotreba ogrtača za jednokratnu upotrebu, prekrivanje rane adhezivnim zavojem, upotreba pelene za interkontinentne pacijente), (67, 157). Striktnom primenom mera za kontakt ka put prenosa smanjuje se mogućnost kontaminaciju radne uniforme, prekida se transmisija multirezistentnih mikroorganizama sa pacijenata i/ili neživih predmeta na druge pacijenata, osoblje i bolničku sredinu (27, 46, 67, 157, 162-171).

1.8.3. AKTIVAN NADZOR (SKRINING)

Skrining pacijenata (bris nosa, ždrela, aksila, prepona, rektuma, bris otvorene rane i/ili aspirat traheje) na prijemu u JIN, a zatim u pravilnim vremenskim razmacima (najčešće

jednom nedeljno tokom trajanja hospitalizacije) omogućava identifikaciju kolonizovanih pacijenata i pravovremenu primenu mera za prevenciju širenja infekcije putem kontakta (67, 157). Preporuka je da se sprovodi ciljani skrining pacijenata u riziku u odeljenjima sa endemskim prisustvom ovog mikroorganizma (JIN, hematološka i druga odeljenja), odnosno u epidemiji kod svih pacijenata u odeljenju (67, 157, 164).

Maragakis i saradnici su pokazali da je procenat kolonizovanih pacijenata, koji nisu otkriveni rutinskim (pasivnim) nadzorom, veoma visok (oko 50%), (172). Rezultati drugog istraživanja su pokazali da prevalencija kliconoštva MDRA na prijemu, registrovana aktivnim nadzorom u JIN u kojoj je ovaj mikroorganizam endemski prisutan, iznosi čak 58% (173).

Infekcije izazvane MDRA se značajno češće registruju kod prethodno kolonizovanih pacijenata u JIN. Pokazano je da pacijenti kolonizovani MDRA u JIN imaju viši letalitet (49.2% vs. 32.0%), duže trajanje hospitalizacije u JIN za oko 5 dana i veće troškove lečenja (oko 1,350 USD) u odnosu na nekolonizovane pacijente, što ukazuje na značaj skrininga (174).

U različitim preporukama nema usaglašenosti oko učestalosti skrininga (optimalno vreme, interval između skrininga). Najčešće se preporučuje skrining na prijemu i jednom nedeljno do otpusta (67). Nije precizno utvrđeno koje anatomsko mesto/mesta je najadekvatnije za uzorkovanje MDRA (175). Smatra se da je bris preponskog predela najsenzitivnije mesto za uzorkovanje, mada je senzitivnost niska za bilo koju anatomsku regiju pojedinačno, a kada se sprovodi istovremeno na šest anatomskih mesta iznosi oko 55% (176). Stoga se preporučuje uzorkovanje sa više anatomskih mesta istovremeno (nos, ždrelo, aksila, prepone, rektum, otvorena rana i/ ili aspirat traheje), (67).

1.8.4. ČIŠĆENJE I DEZINFEKCIJA BOLNIČKE SREDINE

Procedure čišćenja i dezinfekcije zauzimaju značajno mesto u svim preporukama za prevenciju i kontrolu BI. Primenjuju se uvek, u svim odeljenjima, nezavisno od epidemiološke situacije (67, 142, 175).

Bolnička sredina je značajan sekundarni rezervoar *A. baumannii*, što je potvrđeno brojnim studijama koje su imale za cilj da utvrde izvor epidemija izazvanih ovim uzročnikom (43, 67, 142, 175).

Površine koje se često dodiruju (rukohvati kreveta, držači temperaturnih lista, noćni stočići, prekidači za svjetlo, zatvarači slavine isl.) imaju poseban značaj za MDRA (i druge mikroorganizame koji dugo preživljavaju u bolničkoj sredini) i moraju se mehanički čistiti (rastvor deterdženta i vode) i dezinfikovati dezinficijensima niskog stepena efikasnosti (rastvor hipohlorida sa 1000 ppm slobodnog hlora), nekoliko puta dnevno (67, 157, 176, 177).

Rezultati istraživanja izvora epidemija ukazuju na značaj adekvatne dezinfekcije medicinske opreme za višekratnu upotrebu (opreme za mehaničku ventilaciju, traheostomiju, laringoskopa, bronhoskopa, portabilnih ultrazvučnih aparata i drugih), (178-183). Zastori za prostornu izolaciju pacijenata, jastuci i dušeci su takođe opisani kao izvori epidemija MDRA, odnosno predstavljaju potencijalne rezervoare ovih mikroorganizama, pa je potrebno voditi računa o njihovom pravilnom održavanju (67).

Zbog dugog preživljavanja bakterija *Acinetobacter spp.* na česticama prašine, sve horizontalne površine se moraju redovno (dnevno) prebrisati rastvorom vode i deterdženta (radijatori) (67, 157, 164). Istraživanja pokazuju da je kvalitet manuelnog (klasičnog) čišćenja i dezinfekcije u bolnicama često suboptimalan, jer je podložan uticaju ljudskog faktora. Nepridržavanje preporuke proizvođača o načinu pripreme (razblaženju) i nepoštovanje kontaktnog vremena potrebnog za baktericidnu aktivnost značajno smanjuju delotvornost upotrebljenog dezinfekcionog sredstva (67, 157). Stoga je u procedurama za čišćenje i dezinfekciju bolničke sredine potrebno precizno navesti učestalost i način čišćenja (vrsta sredstva, način primene, razblaženje, kontaktno vreme) za svaku vrstu površine prema nivou kritičnosti, odnosno riziku za transmisiju MDRA, kao i osoblje koja je zaduženo za sprovođenje procedure. U nekim vodičima se preporučuje i postavljanje vidljivo obeleženih pisanih procedura u sobama za izolaciju sa preciznim planom dnevnog čišćenja, završnog čišćenja i povećane frekvence čišćenja u epidemiji (67, 157). Neophodno je sprovesti detaljno završno čišćenje i dezinfekciju sobe za izolaciju (nakon otpusta kolonizovanog/inficiranog pacijenta sa MDRA) zbog povećanog rizika od kolonizacije novoprimitljenih pacijenata ovim mikroorganizmima (67, 184-186).

Rezultati istraživanja su potvrdili značaj povećanja učestalosti dnevnog čišćenja i dezinfekcije bolničke sredine u suzbijanju epidemija izazvanih multirezistentnim Gram-negativnim bakterijama (157). Studije sprovedene u odeljenjima sa endemski registrovanim prisustvom MDRA su pokazale da je primenom kompleksnih mera (uključujući i skrining pacijenata na kliconoštvo) moguće uticati na snižavanje incidencije kolonizacije i infekcija

izazvanih MDRA, što je praćeno nižim troškovima lećenja. Međutim, zbog istovremene primene više razlićitih mera ne može se sa sigurnošću utvrditi pojedinaćni doprinos svake pojedinaćne mere (43, 168, 175, 183, 187, 188).

Opisane su nove metode ćišćenja i dezinfekcije (elektrolizirana voda, automatizovani sistemi za raspršivanje pare, hidrogen-peroksid, ozon, različite vrste UV-zraćenja) koje deluju na sve patogene mikroorganizme u bolnićkoj sredini, ukljućujući i sporogene forme bakterije, mada ne postoje kompletni dokazi koji bi podržavali njihovu upotrebu u kontroli multirezistentnih Gram-negativnih mikroorganizama (157, 189-195). Posebno se naglašava znaćaj primene vodonik peroksida u obliku gasa (*Vaporized hydrogen peroxide-VHP*). VHP je mobilni sistem za dezinfekciju i sterilizaciju bolesnićkih soba na temperaturama od 20-45°C, koji se prema navodima literature pokazao uspešan u suzbijanju epidemija u kombinaciji sa drugim merama (194,195).

1.9. MERE PREVENCIJE I KONTROLE EPIDEMIJA IZAZVANIH MULTIREZISTENTNIM BAKTERIJAMA RODA ACINETOBACTR

Prva opisana velika intrahospitalna epidemija izazvana MDRA je registrovana 1991. godine u Njujorku. Od tada, registrovane su brojne intra- i inter-hospitalne epidemije izazvane ovim uzročnicima širom sveta, najćešće u JIN (46, 67, 131, 157, 196-198), dok se epidemije izazvane PDR izolatima *A. baumannii* najćešće registruju u Aziji i Srednjem Istoku (116).

Epidemije izazvane vrstom *A. baumannii* mogu biti posledica prisustva samo jednog klona, najćešće porekla zajednićkog izvora ili u zdravstvenoj ustanovi može postojati mnogo kompleksnija epidemiološka situacija praćena istovremenim prisustvom više razlićitih klonova u kojoj epidemijski i sporadićni klonovi koegzistiraju (10, 43, 188).

Rutinski mikrobiološki testovi za utvrđivanje osetljivosti izolata su neophodni za adekvatnu deeskalacionu antimikrobnu terapiju, ali nisu najidealniji u istraživanju epidemija zato što mogu dovesti do precenjivanja ili potcenjivanja broja slućajeva u epidemiji (67).

Upotreba molekularnih metoda tipizacije izolata je preporućena u cilju utvrđivanja njihove mećusobne povezanosti (ukljućivanje/iskljućivanje slućajeva u epidemiji), kao i za utvrđivanje rezervoara i puteva prenošenja u bolnićkoj sredini (40, 67, 199, 200). Danas je opšte prihvaćeno da PFGE predstavlja zlatni standard za utvrđivanje epidemiološke

povezanosti izolata *A. baumannii*. Metode bazirane na PCR su lakše i jeftinije za izvođenje od PFGE, ali nisu standardizovane. U budućnosti se očekuje dalji razvoj MLST (*Multilocus Sequence Typing*) i drugih metoda zasnovanih na multiplex PCR-u (21, 199). Primenom metoda molekularne tipizacije u istraživanjima epidemija utvrđeni su potencijalni rezervoari u spoljašnjoj sredini, što je omogućilo planiranje efikasnih mera prevencije i kontrole BI (40, 67, 199, 200).

Strategije kontrole epidemije su slične kao i kod endemskog prisustva MDRA u odeljenju i zasnivaju se na pooštrenoj primeni standardnih mera (unapređenje komplijanse higijene ruku, povećana učestalost čišćenje i dezinfekcija bolničke sredine, nadzor nad procedurom), primeni LZO za kontakt kao put prenosa, primeni maski i štitnika za oči pri svim procedurama pri kojima može doći do rasprskavanja telesnih tečnosti i produkcije aerosola, kohortnoj izolaciji pacijenata, kohortiranju osoblja, kontroli upotrebe antibiotika, uz obavezan skrining svih pacijenata u odeljenju. Brisevi spoljašnje sredine preporučeni su u cilju potvrde izvora epidemije, dok se uzimanje briseva zdravstvenim radnicima preporučuje samo ako su epidemiološki povezani sa klasterom slučajeva (67, 157, 162, 170, 171, 192, 201).

U nekim preporukama se u cilju suzbijanja epidemije predlaže i promena dezinfekcionog sredstva zbog mogućnosti razvoja rezistencije izolata MDRA na njih. Pokazano je da neki bolnički patogeni mogu smanjiti baktericidni efekat dezinfekcionih sredstava zbog posedovanja brojnih mehanizama rezistencije (67, 202, 203). U APIC-ovim preporukama se predlaže upotreba rastvora Na-hipohlorida u suzbijanju epidemije, dok se u ESCMID-ovim preporukama navodi da nema dovoljno dokaza da je u epidemiji potrebno koristiti isključivo rastvor Na-hipohlorida ili menjati dezinfekciono sredstvo (67, 157). U irskim nacionalnim preporukama se naglašava značaj primene hidrogen-peroksida u dezinfekciji bolničke sredine u epidemiji (164). Istraživanja su potvrdila efikasnost rastvora Na-hipohlorida, pripremljenog u odgovarajućem razblaženju i upotrebljenog u odgovarajućem kontaktnom vremenu u eliminaciji *A. baumannii*, odnosno u suzbijanju epidemija (67, 204).

Ukoliko primena svih navedenih mera ne doprinese ograničavanju širenja i suzbijanju epidemije predlaže se ograničavanje novih prijema i zatvaranje odeljenja u cilju detaljnog čišćenja i dezinfekcije bolničke sredine (201, 205-211).

Nekoliko autora je opisalo uspešnu primenu mere zatvaranja odeljenja ili ograničavanje novih prijema u cilju kontrole epidemije izazvane MDRA. Ova mera se primenjuje kada je pretpostavljeno prisustvo jednog ili više rezervoara u odeljenju koji ne mogu biti eliminisani

dok je odeljenje otvoreno (169, 212). Ograničavanjem novih prijema i prirodnim osipanjem (otpuštanjem pacijenata) omogućava se pražnjenje odeljenja. Kada je odeljenje zatvoreno vrši se detaljno čišćenje i dezinfekcija bolničke sredine i uništavanje svih potencijalno kontaminiranih zaliha bolesničkog materijala (neutrošeni lekovi, zavojni materijal i slično), (114).

Mera zatvaranja odeljenja je najskuplja od svim navedenih mera koje se primenjuju u cilju suzbijanja epidemije. Prema rezultatima prospektivne studije sprovedene u Francuskoj u periodu 2012-2013. godina mera zatvaranja odeljenja je činila 77-94% ukupnih troškova zdravstvenih ustanova u epidemijama (206). Prema rezultatima drugog istraživanja, procenjeni troškovi zatvaranja JIN u epidemiji zbog sprovođenja detaljnog čišćenja i dezinfekcije bolničke sredine iznose oko 350.000 USD po epidemiji (213).

1.10. KONTROLA UPOTREBE ANTIBIOTIKA

Uticaj primene antimikrobnih lekova na selekciju rezistentnih bakterija je potvrđen u mnogim studijama. Najčešće se navodi uticaj prethodne primene hinolona, karbapenema i treće generacije cefalosporina na selekciju rezistentnih bakterija, mada još uvek nedostaju direktni dokazi o stepenu povezanosti i o različitom potencijalu pojedinih antimikrobnih lekova ili njihovih kombinacija (97, 214-218).

U cilju kontrole i prevencije antimikrobne rezistencije preporučuje se uvođenje sistema nadzora i brzog izveštavanja o trendovima i značajnim promenama u rezistenciji bakterija (217). Podaci o rezistenciji se prate u mnogim sredinama i potrebno ih je uporediti sa podacima o potrošnji antimikrobnih lekova, posebno u bolnicama, gde je ona značajna i raznovrsna (97). U studijama koje prate uticaj propisivanja antibiotika na selekciju rezistentnih sojeva mora se voditi računa i o drugim faktorima bolničke sredine. Potrebno je utvrditi da li se radi o jednom klonu, koji se zbog nedovoljnog pridržavanja mera prevencije i kontrole infekcija proširio unutar odeljenja ili je u pitanju poliklonalna rezistencija, koja je povezana sa selektivnim pritiskom antibiotika (97).

Primena antimikrobnih lekova obično započinje empirijski, pre dobijanja mikrobioloških rezultata. Odabir EAT je kompleksan i zavisi od istorije bolesti pacijenta (npr. prethodno uključene antimikrobne terapije), prisutnih komorbiditeta, kliničkog konteksta infekcije (npr.

vanbolnički ili bolnički stečena sepsa) i podataka o strukturi najčešćih uzročnika i njihovoj rezistenciji na lokalnom nivou (111, 219, 220). Empirijsko propisivanje antimikrobnih lekova trebalo bi se zasnivati na podacima o lokalnoj rezistenciji. Neke bolnice u cilju kvalitetnijeg empirijskog propisivanja antibiotika navode i informacije o lokalnoj rezistenciji na obrasce za naručivanje antibiotika (97).

U većini studija zabeležena je viša prevalencija antimikrobne rezistencije u JIN u odnosu na ostala odeljenja bolnice, što je povezano sa težinom osnovne bolesti pacijenata koji se leče u JIN i upotrebom EAT širokog spektra u lečenju ovih pacijenata (40, 138).

Kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom intravenska antimikrobna terapija se mora započeti u prvih šest časova od početka bolesti ili ranije (neposredno nakon uzorkovanja kultura). Rezultati istraživanja pokazuju da je rana adekvatna EAT (terapija antibioticima na koje je mikroorganizam prema rezultatima antibiograma pokazao osetljivost) praćena nižim letalitetom, dok je odlaganje započinjanja ili neadekvatna EAT češće povezana sa letanim ishodom ovih pacijenata (218-227).

Endemsko prisustvo rezistentnih mikroorganizama u odeljenju zahteva kombinovanu primenu antibiotika širokog spektra u empirijskoj terapiji sepse i septičkog šoka, što dovodi do porasta učešća rezistentnih mikroorganizama (selektivni pritisak antibiotika), usled čega raste učešće neadekvatne empirijske terapije, što za posledicu ima porast letaliteta (22, 228).

Sve postojeće preporuke za prevenciju i kontrolu BI izazvanih MDR mikroorganizmima naglašavaju značaj uvođenja Programa kontrole upotrebe antibiotika (67, 111, 157). Primenom Programa obezbeđuje se optimalan odabir, adekvatno doziranje i dužina trajanja antimikrobne terapije, sa ciljem usporavanja razvoja rezistencije, smanjenja troškova i neželjenih efekata nastalih njihovom upotrebom. (67, 111, 157). Ove mere su brojne i obuhvataju: racionalno propisivanje antimikrobnih lekova, kontrolu, zabranu ili restrikciju propisivanja pojedinih antimikrobnih lekova, upotrebu antimikrobnih lekova u kombinaciji, rotaciju ili ciklično propisivanje pojedinih antimikrobnih lekova (97).

Mnoge studije su pokazale da su promene u režimu propisivanja antibiotika, kao što su restrikcija pojedinih antibiotika ili ciklična promena EAT prvog izbora u određenoj dijagnozi, praćene smanjenjem prevalencije rezistentnih izolata na "zabranjene" antimikrobne lekove (215, 217-223, 229, 230).

Efekat primene pojedinih antimikrobnih lekova tzv. prve linije na selekciju rezistentnih bakterija je najočigledniji u JIN, gde upravo tako selektovane bakterije postaju značajni

uzročnici infekcija. Rezultati istraživanja pokazuju da ograničenje upotrebe karbapenema u kombinaciji sa primenom ostalih mera prevencije i kontrole infekcije dovodi do snižavanja prevalencije infekcija izazvanih izolatima *A. baumannii* rezistentnim na karbapeneme u JIN (222, 224, 230). Rezultati sistematskog pregleda istraživanja, koja su imala za cilj da utvrde uticaj racionalne primene antibiotika u JIN, pokazuju da kontrola upotrebe antibiotika dovodi do smanjenja njihove potrošnje u JIN (11%-38%), nižih troškove bolničkog lečenja zbog njihovog nepropisivanja (5-10 USD/po pacijent-danu), kraćeg prosečnog trajanja antibiotske terapije, manje neadekvatne primene i ređe registrovanih neželjenih efekata antibiotske terapije (230).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ustanoviti učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine u periodu 2013-2015. godina.
2. Ustanoviti kretanje procenta rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na antibiotike u uzorcima hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine u periodu 2013-2015. godina.
3. Utvrditi kod kojih pacijenata se najčešće javljaju infekcije krvi izazvane multirezistentnim bakterijama *Acinetobacter spp.* u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine.
4. Utvrditi faktore rizika za nastanak bolničke infekcije krvi izazvane multirezistentnim bakterijama *Acinetobacter spp.* kod pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa u AP Vojvodini.
5. Ustanoviti uticaj bolničke infekcije krvi izazvane multirezistentnim bakterijama *Acinetobacter spp.* na dužinu trajanja hospitalizacije i na ishod lečenja.

2.2. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Izolati *Acinetobacter spp.* učestvuju sa preko 10% u strukturi hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine u periodu 2013-2015. godina.
2. Postoji značajan porast procenta rezistencije na antibiotike izolata *Acinetobacter spp.* u uzorcima hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine tokom posmatranog perioda.
3. Multirezistentni izolati *Acinetobacter spp.* u hemokulturi se najčešće registruju kod pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege, hematološkim i hirurškim odeljenjima.
4. Pacijenti sa prethodnom hospitalizacijom (unazad 6 meseci od izolacije multirezistentnih bakterija *Acinetobacter spp.* iz hemokulture), sa prethodnom operacijom (unazad 30 dana), sa imunodeficijencijom, sa vrednostima APACHE II skora višim od 11 bodova, sa plasiranim invazivnim nastavcima unazad 14 dana (centralni vaskularni kateter, periferni vaskularni kateter, urinarni kateter i endotrahealni tubus), kao i sa prethodnom upotrebom antibiotika širokog spektra (unazad 14 dana) značajno češće razvijaju bolničku infekciju krvi izazvanu multirezistentnim bakterijama *Acinetobacter spp.*
5. Pacijenti sa bolničkom infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim bakterijama *Acinetobacter spp.* imaju značajno duže trajanje hospitalizacije i učestaliji fatalni ishod u odnosu na pacijente bez pozitivnog izolata multirezistentnih bakterija *Acinetobacter spp.* u hemokulturi.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. MESTO I VREME SPROVOĐENJA ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje antimikrobne osetljivosti se sprovodi rutinski u mikrobiološkim laboratorijama u ustanovama iz mreže zdravstvenih ustanova u AP Vojvodini, a rezultati ispitivanja se dostavljaju Referentnoj laboratoriji za registrovanje i praćenje rezistencije bakterijskih sojeva na antimikrobna sredstva koja se nalazi u Centru za mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine. Podaci iz protokola Referentne laboratorije su korišteni za retrospektivnu analizu učestalosti izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi pozitivnih hemokultura, za praćenje kretanja procenta rezistentnih primoizolata *Acinetobacter spp.* na posmatrane vrste antibiotika, kao i za utvrđivanje distribucije po odeljenjima pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa na teritoriji AP Vojvodine u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2015. godine.

U cilju sveobuhvatne identifikacije faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA i analize uticaja ovih infekcija na tok i ishod lečenja istraživanje je obuhvatilo tri faze.

Deskriptivna studija je sprovedena u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini (Klinički centar Vojvodine, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Opšte bolnice u Pančevu i u Sremskoj Mitrovici) u kojima su registrovani pacijenti sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture, a za koje su prikupljeni validni epidemiološki podaci namenski kreiranim upitnikom. Deskriptivna studija je sprovedena u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2015. godine.

Utvrđivanje faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA je sprovedeno kao prospektivna kohortna studija u jedinicama intenzivnih nega (JIN) u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u kojima su registrovani pacijenti sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture u periodu od 01.01.2013. do 31.03.2016. godine.

U cilju utvrđivanja prediktora letalnog ishoda (14-dnevni letalitet) pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u JIN sprovedena je anamnestička studija (*nested case-control study*) koja je obuhvatila period od 01.01.2013. do 31.03.2016. godine.

3.2. OSNOVNI INSTRUMENT ISTRAŽIVANJA I PRIKUPLJANJA PODATAKA

Instrument istraživanja bio je namenski kreiran epidemiološki upitnik. Prikupljanje podataka popunjavanjem upitnika vršili su epidemiolozi Instituta za javno zdravlje Vojvodine po prijemu laboratorijske prijave o izolaciji MDRA iz hemokulture pacijenta hospitalizovanog u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog i tercijarnog nivoa u AP Vojvodini.

Podaci potrebni za istraživanje su prikupljeni iz postojeće medicinske dokumentacije pacijenta, kao što su: istorija bolesti, temperaturna lista, dekursus, operativna lista, anesteziološka lista, izveštaji mikrobiološkog, radiološkog i drugih ispitivanja, uz konsultaciju sa lekarom odeljenja.

Upitnik je obuhvatio demografske podatke o pacijentu, podatke o sadašnjoj i prethodnim hospitalizacijama, hroničnim bolestima, toku lečenja i ishodu primarnog oboljenja i infekcije povezane sa hospitalizacijom. Pitanja sadržana u upitniku su bila zatvorenog i otvorenog tipa (Prilog 1).

Za svakog pacijenta sa pozitivnim izolatom MDRA iz hemokulture dijagnoza infekcije krvi je bila postavljena na osnovu definicija i kriterijuma Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz Atlante, koje su od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije prihvaćene kao nacionalne (231, 232).

3.3. NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA

Deskriptivnom studijom su obuhvaćena 204 pacijenta uzrasta 18 i više godina sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture koji su izolovani najmanje 48 časova po prijemu u bolnicu. Analizirane su socio-demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture.

U ispitivanju faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA u JIN planiran je uzorak od najmanje 300 ispitanika (minimum 100 za grupu 1 i minimum 200 za grupu 2), u zavisnosti od dostignutog broj izolata MDRA u uzorcima hemokultura.

U istraživanju, kohortu su činili svi pacijenti uzrasta ≥ 18 godina, hospitalizovani duže od 48 časova u JIN Kliničkog centra Vojvodine, Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Opšte bolnice Pančevo i Opšte bolnice Sremska Mitrovica. U periodu od 01.01.2013. do 31.03.2016. godine u JIN posmatranih zdravstvenih ustanova ukupno je primljeno 2657 odraslih pacijenata koji su bili hospitalizovani duže od 48 časova.

Grupu 1 (N=164), studijsku grupu kohortne studije, činili su ispitanici sa BI krvi izazvanom MDRA. U studijsku grupu kohortne studije su bili uključeni samo pacijenti kojima je prvi put izolovana MDRA iz hemokulture. Iz istraživanja su bili isključeni pacijenti sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* koji su bili osetljivi na manje od tri grupe antibiotika, pacijenti sa primoizolatima MDRA iz hemokulture bez kliničke manifestne infekcije krvi, pacijenti sa infekcijom krvi izazvane MDRA koja je bila prisutna na prijemu, odnosno u prvih 48 časova i pacijenti za koje nisu pronađene adekvatne kontrole za uparivanje.

Grupu 2 (N=328), kontrolnu grupu kohortne studije, sačinjavali su pacijenti JIN koji nisu imali pozitivne izolate *Acinetobacter spp.* u hemokulturi. Kontrole su bile uključene u istraživanje samo ako je dužina njihovog boravka u odeljenju (dužina trajanja hospitalizacije do otpusta) bila ista ili duža od dužine boravka para iz studijske grupe do izolacije MDRA iz hemokulture. Kontrole su bile uparene sa slučajem iz studijske grupe u odnosu (1:2) prema: uzrastu (+/-5 godine), odeljenju u kom su bili hospitalizovani (ista vrsta JIN) i vremenu (isti kalendarski mesec u kojem je kod para iz studijske grupe izolovana MDRA iz hemokulture).

Odabir kontrola je vršen po principu slučajnog izbora, izvlačenjem rednog broja pacijenta koji je odgovarao prethodno kreiranoj listi pacijenata u odeljenju koji su ispunjavali kriterijume za uparivanje (uzrast, mesto, vreme).

U cilju utvrđivanja predisponirajućih faktora za letalni ishod (14-dnevni letalitet) pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA (studijska grupe kohortne studije (N=164)) su prema ishodu lečenja registrovanom 14 dana od dana izolacije MDRA iz hemokulture bili podeljeni u dve grupe: grupu sa prisutnim letalitetom (N=69) i grupu bez letaliteta (N=95).

3.4. DEFINICIJE KORIŠTENE U ISTRAŽIVANJU

Multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture smatrani su oni izolati *Acinetobacter spp.* koji su bili rezistentni na tri ili više grupa antibiotika (21, 139).

Bolnički stečena infekcija krvi je definisana kao izolacija jednog ili više prepoznatih mikroorganizama u hemokulturi (ne više od tri), najmanje 48 časova nakon prijema pacijenta u bolnicu (231-234).

Za laboratorijski potvrđenu infekciju krvi izazvanu uobičajenim kontaminantima kože (koagulaza negativan *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*) pacijent je osim kliničkih znakova (temperature preko 38°C, drhtavica, hipotenzija) imao bar dve pozitivne hemokulture sa izolovanim istim uzročnikom (231, 232).

Kao kriterijum za razlikovanje BI krvi, odnosno kolonizacije, korištene su nacionalne definicije BI krvi i kriterijumi Centra za kontrolu i prevenciju bolničkih infekcija u Atlanti, SAD (231-234).

Samo pacijenti sa prvom epizodom laboratorijski potvrđene infekcije krvi izazvane *Acinetobacter spp.* koja je nastala najmanje 48 časova po prijemu u bolnicu, uz prisutne kliničke znakove (temperatura preko 38°C, drhtavica, hipotenzija) su bili uključeni u istraživanje (235).

Početak epizode bakterijemije je definisan kao datum uzorkovanja pozitivne hemokulture. Polimikrobna bakterijemija je definisana kao izolacija više od jednog mikroorganizma u jednom setu ili u više setova hemokultura izolovanih unutar 48 časova, isključujući kontaminaciju (140, 236, 237).

Primarna bakterijemija je definisana kao izolacija posmatranog mikroorganizma u hemokulturi bez drugog prepoznatog izvora infekcije. Ona obuhvata infekcije krvi povezane sa prethodnom primenom intravaskularnih katetera ili infekcije nepoznatog (neutvrđenog) porekla (235).

Infekcija povezana sa centralnom linijom (*central line-associated bloodstream infections-CLABI*) je definisana kao laboratorijski potvrđena infekcija krvi kod pacijenta kod koga je centralna linija bila prisutna najmanje 48 časova pre nastanka infekcije krvi i nije bila povezana sa infekcijom drugog izvora (231, 237, 238).

Sekundarna bakterijemija je definisana kao izolacija istog mikroorganizma u

hemokulturi i iz drugog potvrđenog izvora infekcije (pneumonija, infekcija operativnog mesta, infekcija urinarnog trakta ili drugo), (231).

Prethodni boravak u bolnici je definisan kao hospitalizacija unazad 6 meseci od datuma prijema.

Prethodna primena antibiotika je definisana kao upotreba sistemskog antimikrobnog agensa u trajanju od najmanje 48h u periodu od 14 dana od datuma izolacije MDRA iz hemokulture (početka bakterijemije). Odabir praćenja antibiotika do 14 dana pre izolacije MDRA je izvršen u cilju izbegavanja uključivanja u analizu onih antibiotika koje su pacijenti primali u inicijalnoj fazi kod dugog trajanja hospitalizacije (233, 234, 239).

Antimikrobna terapija je smatrana odgovarajućom ako je upotrebljen barem jedan antibiotik koji je pokazivao aktivnost (osetljivost) *in vitro* prema posmatranom mikroorganizmu, na osnovu rezultata testiranja antimikrobne osetljivosti. U suprotnom slučaju antibiotska terapija je smatrana neodgovarajućom. U slučaju da za upotrebljen antibiotik nije postojao podatak o osetljivosti prema rezultatima antibiograma, on je označavan kao antibiotik bez podataka o osetljivosti prema antibiogramu (nije testirano antibiogramom). U istraživanju nismo pratili način primene i adekvatnost doziranja upotrebljenog antimikrobnog agensa (233, 234).

Prethodna primena invazivnih nastavaka (centralnog vaskularnog katetera (CVK), perifernog vaskularnog katetera (PVK), dijaliznog katetera (DK), urinarnog katetera (UK), endotrahealnog tubusa (ETT)) je definisana kao njihovo prisustvo najmanje 48 časova u periodu od početka hospitalizacije do izolacije MDRA iz hemokulture ("vreme u riziku"), (233).

Indeks invazivnih procedura je definisan kao broj invazivnih procedura koje su kod pacijenta u JIN primenjivane dnevno (od početka hospitalizacije do izolacije *Acinetobacter spp.* iz hemokulture) podeljen sa brojem dana hospitalizacije u JIN pre početka bakterijemije (broj dana do izolacije *Acinetobacter spp.*). Ovaj indeks, kao jedan broj, predstavlja prosečan broj invazivnih nastavaka koji su korišćeni kod jednog pacijenta svakoga dana u periodu rizika u toku boravka u JIN (140).

APACHE II skor (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score*) opisan je 1985.godine od strane Knaus i saradnika, i opisuje težinu stanja pacijenta na prijemu. Najčešće se koristi u JIN, gde se prate određeni parametri u prva 24 časa po prijemu i zatim se, na osnovu najlošijih vrednosti po svakom parametru, određuje vrednost skora. Ne koristi se za skorovanje kod dece i mlađih od 16 godina. Može se koristiti u cilju procene primene

određenih dijagnostičkih i terapijskih procedura, procene morbiditeta i mortaliteta kod kritično obolelih pacijenata. Skor, pored godina pacijenta, prati sledeće parametre: AaDO₂ ili PaO₂ (u zavisnosti od FiO₂), temperaturu, srednji arterijski pritisak, arterijski pH, srčanu frekvencu, frekvencu disanja, Na⁺ (nivo u serumu), K⁺ (nivo u serumu), kreatinin, hematokrit, leukocite i Glasgow koma skor. Maksimalna vrednost skora je 71 bod (240, 241).

Imunosupresija je definisana kao prisustvo ili pozitivna anamneza: splenektomije, transplantacije solidnog organa, upotreba kortikosteroidne terapije ordinirane u toku meseca koji je prethodio hospitalizaciji (prednizon ≤ 20 mg dnevno ≤ 2 nedelje, ili 30 mg dnevno u trajanju od nedelju dana), antineoplastična terapija unazad mesec dana od aktuelne hospitalizacije ili AIDS (140).

U istraživanju je korišten Charlson indeks za komorbiditet (*Charlson Comorbidity Index-CCI*) kombinovan sa uzrastom pacijenta (*Combined Age-CCI (CA-CCI)*) kao prediktor letaliteta. Charlson indeks za komorbiditet (CCI) je razvijen i validiran za procenu rizika od smrtnog ishoda unutar godinu dana od izračunavanja i za merenje opterećenja zdravstvenog sistema. Kombinovan CCI sa uzrastom pacijenta (*Combined Age-CCI (CA-CCI)*) je nezavisan prediktor letaliteta. CCI obuhvata 17 komorbiditeta sa dve potkategorije za dijabetes i bolesti jetre. Pojedinačni komorbiditeti se klasifikuju od 1-6, a zatim sabiraju i kreiraju ukupni CCI skor, koji odražava rizik od letalnog ishoda i težinu bolesti. Kombinovan CCI sa uzrastom se dobija dodavanjem jednog boda na vrednost CCI skora za svaku dekadu nakon navršenih 40 godina života (242, 243).

ASA skor je sistem klasifikacije kreiran od strane američkog udruženja anesteziologa (*The American Society of Anesthesiologists-ASA*) još 1941. godine sa ciljem procene fizikalnog statusa pacijenta pre operacije, odnosno opšteg zdravstvenog stanja. Prema poslednjim izmenama obuhvata šest osnovnih kategorija (244).

3.5. MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Hemokulture su obrađivane klasičnom metodom i pomoću BacT/Alert 3D (*BacT/Alert, bioMerieux, Marcy l'Etoile, France*) automatskog sistema za kontinuirano praćenje hemokultura. Identifikacija primoizolata je vršena klasičnim bakteriološkim metodama (kulturom izolata, morfološkim i fiziološko-biohemijskim), (245-249) i automatizovanim VITEK

2 Compact sistemom karticama za identifikaciju Gram-negativnih bakterija oznake GN (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France), (247, 250, 251).

Ispitivanje osetljivosti izolata *Acinetobacter spp.* na antimikrobne lekove je vršeno standardnom disk difuzionom metodom po Kirby-Baueru, na Mueller-Hinton agaru (HiMedia, India) u skladu sa CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) i EUCAST (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) standardom (251-254) na sledeće antibiotike: ceftazidim (30 µg) (CAZ), cefepim (30 µg) (FEP), gentamicin (10 µg) (GM), amikacin (30 µg) (AN), kotrimoksazol (SXT), ciprofloksacin (5 µg) (CIP), piperacilin/tazobaktam (10/100 µg) (TZP), ampicilin/sulbaktam (10/10 µg) (SAM), imipenem (10 µg) (IMP), meropenem (10 µg) (MEM). Interpretacija rezultata osetljivosti na antimikrobne lekove je vršena u skladu sa preporukama CLSI i EUCAST standarda. Izolati intermedijerne osetljivosti svrstani su u rezistentne. Za kontrolu kvaliteta testova osetljivosti korišćeni su sojevi ATCC (*American Type Culture Collection*): *Escherichia coli* 25922 i *Pseudomonas aeruginosa* 27853.

3.6. OBRADA I ANALIZA PODATAKA

Obrada i analiza podataka prikupljenih u okviru istraživanja sprovedena je u Institutu za javno zdravlje Vojvodine u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti.

Prikupljeni podaci su kodirani i uneti u bazu podataka u program *Excel*, posebno kreiranu za potrebe istraživanja.

Obrada i prezentacija podataka (tabele i grafikoni) izvršena je primenom programa *Microsoft Word for Windows 2007*, *Microsoft Excel 2007* i *Power Point 2007*.

U obradi podataka koristile su se metode deskriptivne i analitičke statistike.

U cilju deskripcije podataka, kvantitativna obeležja predstavljena su merama centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, opseg vrednosti), dok su kvalitativna obeležja predstavljena apsolutnim i relativnim brojevima (procentima).

Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe je vršena korišćenjem Studentovog t-testa, odnosno neparametrijskog *Mann-Whitney U-testa*, dok je za atributivna

obeležja korišćen hi-kvadrat (χ^2 test), odnosno Fisherov test verovatnoće nulte hipoteze (*Fisher exact test*) uz prikaz dobijenih vrednosti statističke značajnosti (p vrednost).

Varijable koje su u univarijantnoj analizi dostigle statističku značajnost ($p < 0,05$) uključene su u multivarijantne regresione modele. Multivarijantna analiza je uključila primenu binarnog logističkog regresionog modela, pri čemu je u interpretaciji rezultata korišćen odnos šansi (Odds ratio) zajedno sa 95% intervalom poverenja.

Statistička obrada podataka vršena je pomoću SPSS-17.0 programskog statističkog paketa (*SPSS Inc, Chicago, IL, USA*). Statistički značajnim su se smatrale vrednosti nivoa značajnosti $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. UČEŠĆE IZOLATA *ACINETOBACTER SPP.* U STRUKTURI HEMOKULTURA PACIJENATA HOSPITALIZOVANIH U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI

U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2015. godine izolati *Acinetobacter spp.* su u proseku učestvovali sa 13,9% (3588/25824) u strukturi hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini (tabela 3).

U zdravstvenim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite izolati *Acinetobacter spp.* su u proseku činili 14,0% (3566/25429), dok je njihovo učešće u ustanovama sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite iznosilo 4,5% (16/355) u Opštoj bolnici Pančevo i 15,0% (6/40) u Opštoj bolnici Sremska Mitrovica (tabela 3).

Registrovana je statistički značajna razlika u prosečnom učešću izolata *Acinetobacter spp.* u odnosu na nivo zdravstvene zaštite (14,0% vs. 6,1%), ($\chi^2=18,423$, $p<0,0001$).

Tabela 3. Učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina

Godina	2013		2014		2015		Ukupno	
	Pozitivne hemokulture, n	Izolati <i>Acinetobacter spp.</i> , n (%)	Pozitivne hemokulture, n	Izolati <i>Acinetobacter spp.</i> , n (%)	Pozitivne hemokulture, n	Izolati <i>Acinetobacter spp.</i> , n (%)	Pozitivne hemokulture, n	Izolati <i>Acinetobacter spp.</i> , n (%)
KCV (tercijarni)	5593	834 (14,9)	5626	775 (13,8)	6221	950 (15,3)	17440	2559 (14,7)
IPBV (tercijarni)	2223	298 (10,6)	2812	298 (10,6)	2951	389 (13,2)	7989	1007 (12,6)
Ob Pančevo (sekundarni)	116	7 (6,0)	108	5 (4,6)	131	4 (3,1)	355	16 (4,5)
Ob Sremska Mitrovica (sekundarni)	5	0 (0,0)	9	1 (11,1)	26	5 (19,2)	40	6 (15,0)
Ukupno	7937	1139 (14,4)	8555	1079 (12,6)	9329	1348 (14,4)	25824	3588 (13,9)

KCV-Klinički centar Vojvodine

IPBV-Institut za plućne bolesti Vojvodine

Ob-Opšta bolnica

4.2. DISTRIBUCIJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI U PERIODU 2013-2015. GODINA

U periodu 2013-2015. godina registrovana su ukupno 204 pacijena uzrasta 18 i više godina sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture u zdravstvenim ustanovama obuhvaćenim istraživanjem: 78,9% (161/204) u Kliničkom centru Vojvodine, 17,2% (35/204) u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, 3,4% (7/204) u Opštoj bolnici Pančevo i 0,5% (1/204) u Opštoj bolnici Sremska Mitrovica.

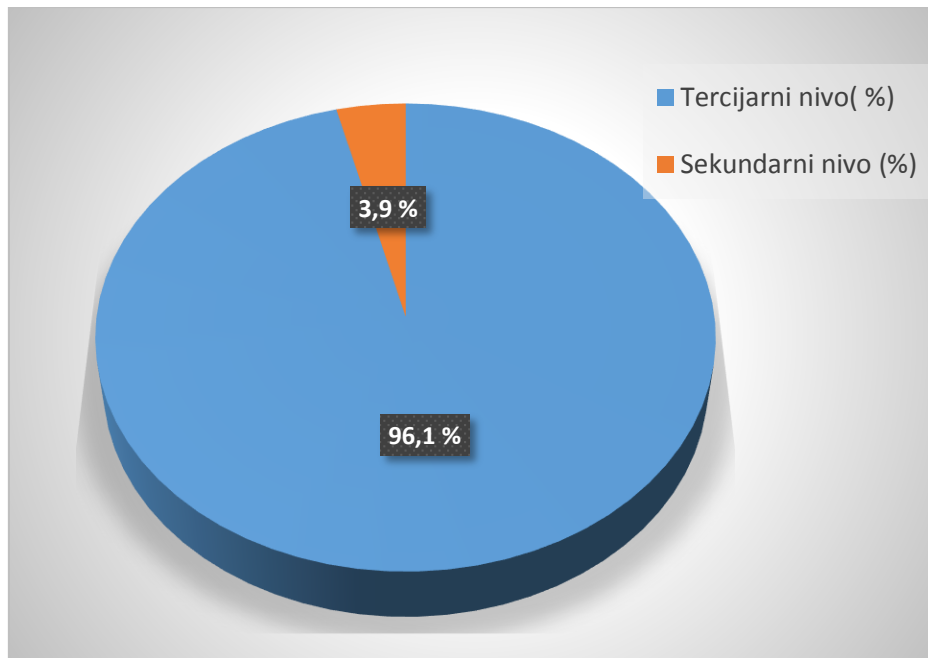
Učešće pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini se kretalo u rasponu od 28,9% (59/204) u 2013. godini do 38,2% (78/204) u 2015. godini (tabela 4).

Tabela 4. Distribucija pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina

Godina	Primoizolati <i>Acinetobacter spp.</i> n (%)
2013.	59 (28,9)
2014.	67 (32,8)
2015.	78 (38,2)
Ukupno	204 (100,0)

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učešću pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u godinama posmatranja ($\chi^2=2,676$, $p=0,262$).

U odnosu na nivo zdravstvene zaštite, 96,1% (196/204) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokultura je bilo registrovano u zdravstvenim ustanovama tercijarnog nivoa (grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na nivo zdravstvene zaštite (%)

Utvrđena je statistički značajna razlika u učešću pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokultura hospitalizovanih u tercijarnim u odnosu na pacijente hospitalizovane u ustanovama sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite u AP Vojvodini (96,1% vs. 3,9%), (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=173,252$, $p < 0,0001$), (grafikon 1).

4.3. INCIDENCIJA ACINETOBACTER SPP. BAKTERIJEMIJE U PERIODU 2013-2015. GODINA U TERCIJARNIM ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA U AP VOJVODINI

Incidencija *Acinetobacter spp.* bakterijemije u periodu 2013-2015. godina u tercijarnim zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini je u proseku iznosila 13,3/10.000 prijema godišnje (od 12,6/10.000 prijema godišnje u 2014. godini do 14,3/10.000 prijema godišnje u 2015. godini), (tabela 5).

Tabela 5. Incidencija *Acinetobacter spp.* bakterijemije u periodu 2013-2015. godina u tercijarnim zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini

Godina	Broj prijema u zdravstvenu ustanovu tercijarnog nivoa	<i>Acinetobacter spp.</i> bakterijemije, n	Incidencija/10.000 prijema
2013.	46205	59	12,7
2014.	49783	63	12,6
2015.	51876	74	14,3
Ukupno	147864	196	13,3

4.4. DISTRIBUCIJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA VRSTI ODELJENJA I NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

U jedinici intenzivne nege (JIN) ukupno je registrovano 71,1% (145/204) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture, dok je 28,9% (59/204) pacijenata bilo hospitalizovano u svim ostalim odeljenjima (tabela 6).

Tabela 6. Distribucija pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture prema vrsti odeljenja i nivou zdravstvene zaštite.

Vrsta odeljenja	Nivo zdravstvene zaštite		Ukupno
	Tercijarni nivo n, (%)	Sekundarni nivo n, (%)	
Jedinice intenzivne nege	141 (71,9)	4 (50,0)	145 (71,1)
Hirurška odeljenja	12 (6,1)	0 (0,0)	12 (5,9)
Internistička odeljenja	34 (17,3)	2 (25,0)	36 (17,6)
Infektivna odeljenja	9 (4,6)	0 (0,0)	9 (4,4)
Ostala odeljenja	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (1,0)
Ukupno	196 (100,0)	8 (100,0)	204 (100,0)

Utvrđena je statistički značajna razlika u učešću pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u JIN u odnosu na pacijente svih ostalih odeljenja bolnica (71,1% vs. 28,9%), (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=36,255$, $p < 0,0001$).

U zdravstvenim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite 71,9% (141/196) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* je bilo hospitalizovano u JIN.

Od ukupno osam pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* registrovanih u ustanovama sekundarnog nivoa, četiri pacijenta su bila hospitalizovana u JIN (tabela 6).

4.4.1. DISTRIBUCIJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA VRSTI JEDINICE INTENZIVNE NEGE I NIVOU ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

U odnosu na vrstu JIN, 73,8% (107/145) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* je bilo hospitalizovano u hirurškim jedinicama intenzivne nege, 23,4% (34/145) u internističkim i 2,8% (4/145) u mešovitim (tabela 7).

Statistički značajno veći procenat pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u hemokulturi je bio hospitalizovan u hirurškim JIN u poređenju sa ostalim tipovima JIN (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=116,124$, df (2), $p<0,0001$).

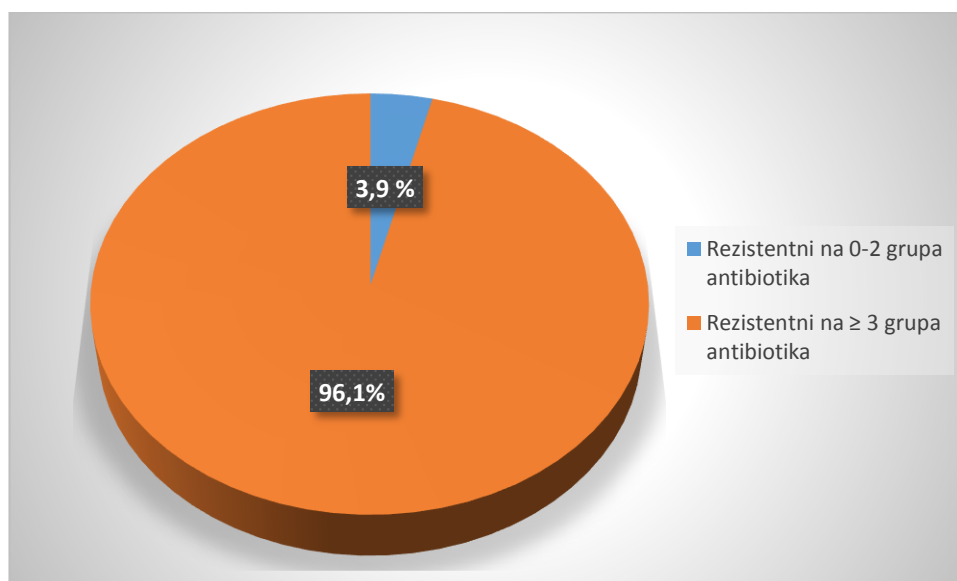
Tabela 7. Distribucija pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* prema vrsti jedinice intenzivne nege i nivou zdravstvene zaštite

Vrsta jedinice intenzivne nege	Nivo zdravstvene zaštite		
	Tercijarni nivo	Sekundarni nivo	Ukupno
	n (%)	n (%)	n (%)
Hirurška	107 (75,9)	0 (0,0)	107 (73,8)
Internistička	34 (24,1)	0 (0,0)	34 (23,4)
Mešovita	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (2,8)
Ukupno	141 (100,0)	4 (100,0)	145 (100,0)

Pacijenti sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* na tercijarnom nivou su bili hospitalizovani u hirurškim (75,9% (107/141)) i internističkim (24,1% (34/141)) JIN, dok su svi pacijenti na sekundarnom nivou (100% (4/4)) bili hospitalizovani u mešovitim JIN (tabela 7).

4.5. DISTRIBUCIJA PRIMOIZOLATA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA REZULTATIMA TESTIRANJA OSETLJIVOSTI NA ANTIMIKROBNE LEKOVE

U periodu 2013-2015. godina u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini 96,1% (196/204) primoizolata *Acinetobacter spp.* je bilo multirezistentno (rezistentno na tri i/ili više grupa antibiotika), (grafikon 2).



Grafikon 2. Distribucija primoizolata *Acinetobacter spp.* prema rezultatima testiranja osetljivosti (%)

Posmatrano po godinama istraživanja učešće multirezistentnih primoizolata *Acinetobacter spp.* kretalo se od 29,1% (57/196) u 2013. godini do 37,2% (73/196) u 2015. godini (tabela 8).

Tabela 8. Distribucija multirezistentnih primoizolata *Acinetobacter spp.* u periodu 2013-2015. godina

Godina	Primoizolati <i>Acinetobacter spp.</i> rezistentni na tri i/ili više grupa antibiotika, n (%)
2013.	57 (29,1)
2014.	66 (33,7)
2015.	73 (37,2)
Ukupno	196 (100,0)

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učešću multirezistentnih primoizolata *Acinetobacter spp.* u posmatranom periodu ($\chi^2=1,969$, $df(2)$, $p=0,374$).

Svih osam primoizolata *Acinetobacter spp.* registrovanih u ustanovama sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite je pokazivalo smanjenu osetljivost na najmanje tri grupe testiranih antibiotika.

4.5.1. OSETLJIVOST PRIMOIzolata *ACINETOBACTER SPP.* NA POJEDINAČNE ANTIMIKROBNE LEKOVE U PERIODU 2013-2015. GODINA

U trogodišnjem periodu ispitivanja primoizolati *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini su pokazali visok procenat rezistencije na: visoku rezistenciju na kombinaciju piperacilin/tazobaktam (97,3%), ceftazidim (96,5%), cefepim (94,6%), gentamicin (94,9%), amikacin (93,4%), ciprofloksacin (96,1%), imipenem (93,1%), meropenem (93,1%), doripenem (93,8%) i na ampicilin/sulbaktam (84,3%), (tabela 9).

Niži procenat rezistentncije registrovan je na tobramicin 59,6% (62/104), dok su svi testirani izolati bili osetljivi (100% (179/179)) na kolistin (tabela 9).

Tabela 9. Osetljivost primoizolata *Acinetobacter spp.* na antimikrobne lekove u periodu 2013-2015. godina u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini

		2013		2014		2015		Ukupno		p-vrednost
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Piperacilin/tazobaktam	R	57	96,6	66	98,5	22	95,7	145	97,3	0,715
	S	2	3,4	1	1,5	1	4,3	4	2,7	
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	23	100,0	149	100,0	
Ampicilin/sulbaktam	R	10	66,7	57	87,7	30	85,7	97	84,3	0,148
	S	5	33,3	8	12,3	5	14,3	18	15,7	
	Ukupno	15	100,0	65	100,0	35	100,0	115	100,0	
Ceftazidim	R	54	96,4	12	100,0	16	94,1	82	96,5	0,917
	S	2	3,6	0	0,0	1	5,9	3	3,5	
	Ukupno	56	100,0	12	100,0	17	100,0	85	100,0	
Cefepim	R	54	94,7	65	98,5	20	83,3	139	94,6	0,025
	S	3	5,3	1	1,5	4	16,7	8	5,4	
	Ukupno	57	100,0	66	100,0	24	100,0	147	100,0	
Gentamicin	R	54	94,7	64	98,5	70	92,1	188	94,9	0,289
	S	3	5,3	1	1,5	6	7,9	10	5,1	
	Ukupno	57	100,0	65	100,0	76	100,0	198	100,0	
Amikacin	R	46	92,0	58	98,3	66	90,4	170	93,4	0,245
	S	4	8,0	1	1,7	7	9,6	12	6,6	
	Ukupno	50	100,0	59	100,0	73	100,0	182	100,0	
Ciprofloksacin	R	56	96,6	67	100,0	72	92,3	195	96,1	0,598
	S	2	3,4	0	0,0	6	7,7	8	3,9	
	Ukupno	58	100,0	67	100,0	78	100,0	203	100,0	
Imipenem	R	54	91,5	64	95,5	72	92,3	190	93,1	0,639
	S	5	8,5	3	4,5	6	7,7	14	6,9	
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	78	100,0	204	100,0	
Meropenem	R	54	91,5	64	95,5	72	92,3	190	93,1	0,639
	S	5	8,5	3	4,5	6	7,7	14	6,9	
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	78	100,0	204	100,0	
Doripenem	R	10	100,0	7	100,0	28	90,3	45	93,8	1,000
	S	0	0,0	0	0,0	3	9,7	3	6,3	
	Ukupno	10	100,0	7	100,0	31	100,0	48	100,0	
Tobramicin	R	8	61,5	35	54,7	19	70,4	62	59,6	0,380
	S	5	38,5	29	45,3	8	29,6	42	40,4	
	Ukupno	13	100,0	64	100,0	27	100,0	104	100,0	
Kolistin	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	S	40	100,0	66	100,0	73	100,0	179	100,0	
	Ukupno	40	100,0	66	100,0	73	100,0	179	100,0	

U tabeli 9 i grafikonu 3 je prikazano kretanje procenta rezistencije primoizolata *Acinetobacter spp.* na ispitivane antibiotike po godinama posmatranja.

Rezistencija na kombinaciju piperacilin/tazobaktam se kretala od 95,7% (22/23) u 2015. godini do 98,5% (66/67) u 2014. godini.

Učešće izolata rezistentnih na ampicilin/sulbaktam se kretalo u rasponu od 66,7% (10/15) u 2013. godini do 85,7% (30/35) u 2015. godini.

Rezistencija na ceftazidim se kretala od 94,1% (16/17) u 2015. godini do 100% (12/12) u 2014. godini.

Rezistencija na cefepim se kretala od 83,3% (20/24) u 2015. godini do 94,7% (54/57) u 2013. godini.

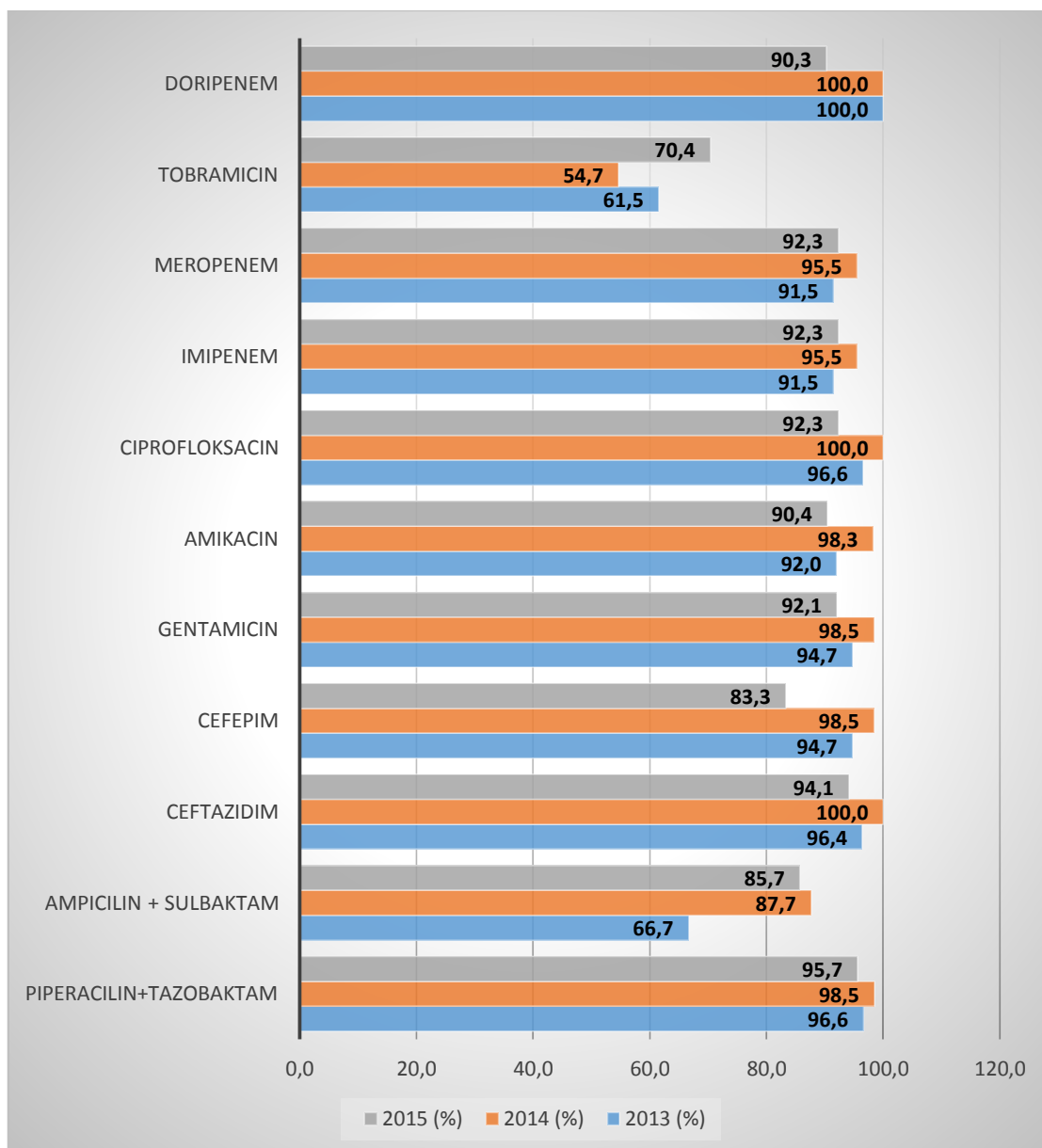
Broj izolata rezistentnih na gentamicin kretao se od 88,5% (64/65) u 2014. godini do 98,5% (64/65) u 2015. godini.

Rezistencija na amikacin se kretala u rasponu od 90,4% (66/73) u 2015. godini do 98,3% (58/59) u 2014. godini.

Rezistencija na karbapeneme (imipenem i meropenem) kretala se u rasponu od 91,5% (54/59) u 2013. godini do 95,5% (64/67) u 2014. godini.

Učešće izolata rezistentnih na tobramicin je raslo od 54,7% (35/64) u 2014. godini do 70,4% (19/27) u 2015. godini.

Analizom kretanja rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na ispitivane antibiotike u periodu 2013-2015. godina jedino je na cefepim ustanovljeno statistički značajno smanjenje učešća rezistentnih izolata (od 98,5% u 2014. godini do 83,3% u 2015. godini), ($p=0,025$).



Grafikon 3. Grafički prikaz rezistencija primoizolata *Acinetobacter spp.* na antimikrobne lekove u periodu 2013-2015. godina (%)

U istraživanju je utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti rezistencije primoizolata *Acinetobacter spp.* na ampicilin/sulbaktam (94,5% vs. 73,5%), ($p=0,004$) i na cefepim (87,8% vs. 98,1%) ($p=0,028$) u različitim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u AP Vojvodini (tabela 10, tabela 11). Registrovana je i razlika u rezistenciji izolata *Acinetobacter spp.* na karbapeneme (imipenem, meropenem) (93,8% vs. 88,6%), ($p=0,282$) i na doripenem (85,71% vs. 100,0%), ($p=0,232$), ali bez utvrđene statistički značajne razlike u posmatranim ustanovama tercijarnog nivoa (tabela 10, tabela 11).

Tabela 10. Osetljivost izolata *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture na antimikrobne lekove u Kliničkom centru Vojvodine u periodu 2013-2015. godina

		2013		2014		2015		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Piperacilin/tazobaktam	R	47	95,9	53	100,0	4	100,0	104	98,1
	S	2	4,1	0	0,0	0	0,0	2	1,9
	Ukupno	49	100,0	53	100,0	4	100,0	106	100,0
Ampicilin/sulbaktam	R	5	100,0	50	96,2	14	87,5	69	94,5
	S	0	0,0	2	3,8	2	12,5	4	5,5
	Ukupno	5	100,0	52	100,0	16	100,0	73	100,0
Ceftazidim	R	45	95,7	2	100,0	2	100,0	49	96,1
	S	2	4,30	0	0,0	0	0,0	2	3,9
	Ukupno	47	100,0	2	100,0	2	100,0	51	100,0
Cefepim	R	47	95,9	53	100,0	4	100,0	104	98,1
	S	2	4,1	0	0,0	0	0,0	2	1,9
	Ukupno	49	100,0	53	100,0	4	100,0	106	100,0
Gentamicin	R	46	93,9	52	98,1	53	93,0	151	94,9
	S	3	6,1	1	1,9	4	7,0	8	5,1
	Ukupno	49	100,0	53	100,0	57	100,0	159	100,0
Amikacin	R	44	91,7	52	98,1	53	89,8	149	93,2
	S	4	8,3	1	1,9	6	10,2	11	6,8
	Ukupno	48	100,0	53	100,0	59	100,0	160	100,0
Ciprofloksacin	R	47	95,9	53	100,0	54	91,5	154	95,6
	S	2	4,1	0	0,0	5	8,5	7	4,4
	Ukupno	49	100,0	53	100,0	59	100,0	161	100,0
Imipenem	R	44	89,8	53	100,0	54	91,5	151	93,8
	S	5	10,2	0	0,0	5	8,5	10	6,2
	Ukupno	49	100,0	53	100,0	59	100,0	161	100,0
Meropenem	R	44	89,8	53	100,0	54	91,5	151	93,8
	S	5	10,2	0	0,0	5	8,5	10	6,2
	Ukupno	49	100,0	53	100,0	59	100,0	161	100,0
Tobramicin	R	3	60,0	28	54,9	5	62,5	36	56,3
	S	2	40,0	23	45,1	3	37,5	28	43,7
	Ukupno	5	100,0	51	100,0	8	100,0	64	100,0
Doripenem	R	1	100,0	1	100,0	16	84,2	18	85,7
	S	0	0,0	0	0,0	3	15,8	3	14,3
	Ukupno	1	100,0	1	100,0	19	100,0	21	100,0
Kolistin	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	S	30	100,0	52	100,0	54	100,0	136	100,0
	Ukupno	30	100,0	52	100,0	54	100,0	136	100,0

Tabela 11. Osetljivost izolata *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture na antimikrobne lekove u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u periodu 2013-2015. godina

		2013		2014		2015		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Piperacilin/ tazobaktam	R	10	100,0	9	90,0	14	93,3	33	94,3
	S	0	0,0	1	10,0	1	6,7	2	5,7
	Ukupno	10	100,0	10	100,0	15	100,0	35	100,0
Ampicilin/ sulbaktam	R	5	50,0	6	66,7	14	93,3	25	73,5
	S	5	50,0	3	33,3	1	6,7	9	26,5
	Ukupno	10	100,0	9	100,0	15	100,0	34	100,0
Ceftazidim	R	9	100,0	10	100,0	14	93,3	33	97,1
	S	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	2,9
	Ukupno	9	100,0	10	100,0	15	100,0	34	100,0
Cefepim	R	7	87,5	10	100,0	12	80,0	29	87,9
	S	1	12,5	0	0,0	3	20,0	4	12,1
	Ukupno	8	100,0	10	100,0	15	100,0	33	100,0
Gentamicin	R	8	100,0	8	100,0	13	86,7	29	93,5
	S	0	0,0	0	0,0	2	13,3	2	6,5
	Ukupno	8	100,0	8	100,0	15	100,0	31	100,0
Amikacin	R	2	100,0	2	100,0	9	90,0	13	92,9
	S	0	0,0	0	0,0	1	10,0	1	7,1
	Ukupno	2	100,0	2	100,0	10	100,0	14	100,0
Ciprofloksacin	R	9	100,0	10	100,0	14	93,3	33	97,1
	S	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	2,9
	Ukupno	9	100,0	10	100,0	15	100,0	34	100,0
Imipenem	R	10	100,0	7	70,0	14	93,3	31	88,6
	S	0	0,0	3	30,0	1	6,7	4	11,4
	Ukupno	10	100,0	10	100,0	15	100,0	35	100,0
Meropenem	R	10	100,0	7	70,0	14	93,3	31	88,6
	S	0	0,0	3	30,0	1	6,7	4	11,4
	Ukupno	10	100,0	10	100,0	15	100,0	35	100,0
Tobramicin	R	5	62,50	5	50,0	11	73,3	21	63,6
	S	3	37,50	5	50,0	4	26,7	12	36,4
	Ukupno	8	100,00	10	100,0	15	100,0	33	100,0
Doripenem	R	9	100,0	2	100,0	9	100,0	20	100,0
	S	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ukupno	9	100,0	2	100,0	9	100,0	20	100,0
Kotrimoksazol	R	7	77,8	7	100,0	6	100,0	20	90,9
	S	2	22,2	0	0,0	0	0,0	2	9,1
	Ukupno	9	100,0	7	100,0	6	100,0	22	100,0
Kolistin	R	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	S	10	100,0	10	100,0	15	100,0	35	100,0
	Ukupno	10	100,0	10	100,0	15	100,0	35	100,0

4.6. REZULTATI DESKRIPTIVNE STUDIJE

4.6.1. STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PO POLU

U periodu 2013-2015. godina u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini registrovana su ukupno 204 pacijenata sa primoizolatom *Acinetobacter spp.* iz hemokulture, od čega je 64,2% (131/204) bilo muškog pola (tabela 12).

Tabela 12. Struktura pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* po polu u periodu 2013-2015. godina

		2013		2014		2015		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Pol	Muški	41	69,5	44	65,7	46	59,0	131	64,2
	Ženski	18	30,5	23	34,3	32	41,0	73	35,8
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	78	100,0	204	100,0

U ukupnom periodu posmatranja registrovano je statistički značajno više muškaraca nego žena (64,2% vs. 35,8%), (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=16,49$; $p=0,000$).

Učešće pacijenata muškog pola sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* kretalo se od 59,0% (46/78) u 2015. godini do 69,5% (41/59) u 2013. godini, bez utvrđene statistički značajne razlike po godinama posmatranja (neparametrijski χ^2 test; $\chi^2=1,587$; $p=0,208$).

4.6.2. STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PO UZRASTU

U periodu 2013-2015. godina prosečan uzrast pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture je iznosio $57,3 \pm 15,7$ godina, pri čemu je najmlađi pacijent imao 18, a najstariji 89 godina (tabela 13).

Tabela 13. Prosečan uzrast pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture u periodu 2013-2015. godina

	n	Srednja vrednost	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
2013	59	55,2	15,6	51,43	58,90	18	86
2014	67	56,4	16,5	52,04	60,75	18	89
2015	78	60,0	14,3	56,09	63,91	21	83
Ukupno	204	57,3	15,7	55,17	59,50	18	89

SD*-standardna devijacija

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnom uzrastu pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u pojedinim godinama ispitivanja (ANOVA, F=1,120; p=0,342).

4.6.3. STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA PRIJEMU (OD KUĆE ILI IZ DRUGE BOLNICE/ODELJENJA)

U periodu istraživanja učešće pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* koji su bili primljeni iz drugog odeljenja ili iz druge bolnice kretalo se od 64,1% (50/78) u 2015. godini do 71,2% (42/59) u 2013. godini (tabela 14).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učešću pacijenata koji su bili primljeni iz drugog odeljenja/druge bolnice između posmatranih godina (χ^2 test; $\chi^2=0,582$; p=0,4457).

Tabela 14. Struktura pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u periodu 2013-2015. godina prema prijemu (od kuće ili iz druge bolnice/odeljenja)

		2013		2014		2015		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Prijem	Od kuće	17	28,8	20	29,9	28	35,9	65	31,9
	Iz drugog odeljenja/bolnice	42	71,2	47	70,1	50	64,1	139	68,1
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	78	100,0	204	100,0

Ukupno posmatrano, registrovano je statistički značajno više pacijenata koji su bili primljeni iz drugog odeljenja/druge bolnice u odnosu na pacijente koji su bili primljeni od kuće (68,1% vs. 31,9%), (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=26,843$; $p=0,000$), (tabela 14).

4.6.4. STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA PRETHODNOJ HOSPITALIZACIJI

Učešće pacijenata sa prethodnom hospitalizacijom (unazad šest meseci) kretalo se od 67,9% (53/78) u 2015. godini do 73,1% (49/67) u 2014. godini (tabela 15).

Tabela 15. Prethodna hospitalizacija (unazad 6 meseci) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u periodu 2013-2015. godina

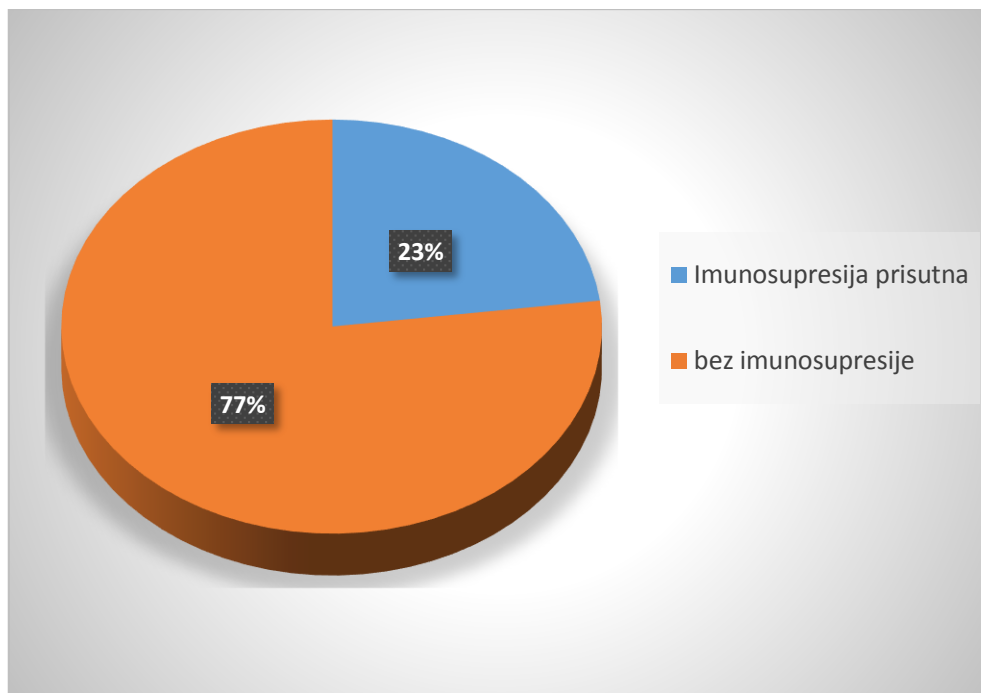
		2013		2014		2015		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Prethodna hospitalizacija	Da	43	72,9	49	73,1	53	67,9	145	71,1
	Ne	16	27,1	18	26,9	25	32,1	59	28,9
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	78	100,0	204	100,0

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učešću pacijenata sa prethodnom hospitalizacijom između posmatranih godina (χ^2 test; $\chi^2=0,464$; $p=0,4960$).

U celokupnom periodu praćenja utvrđeno je statistički značajno veće učešće pacijenata koji su bili prethodno hospitalizovani (71,1% vs. 28,9%), (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=36,255$ $p=0,000$), (tabela 15).

4.6.5. STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA IMUNOSUPRESIVNOM STATUSU NA PRIJEMU

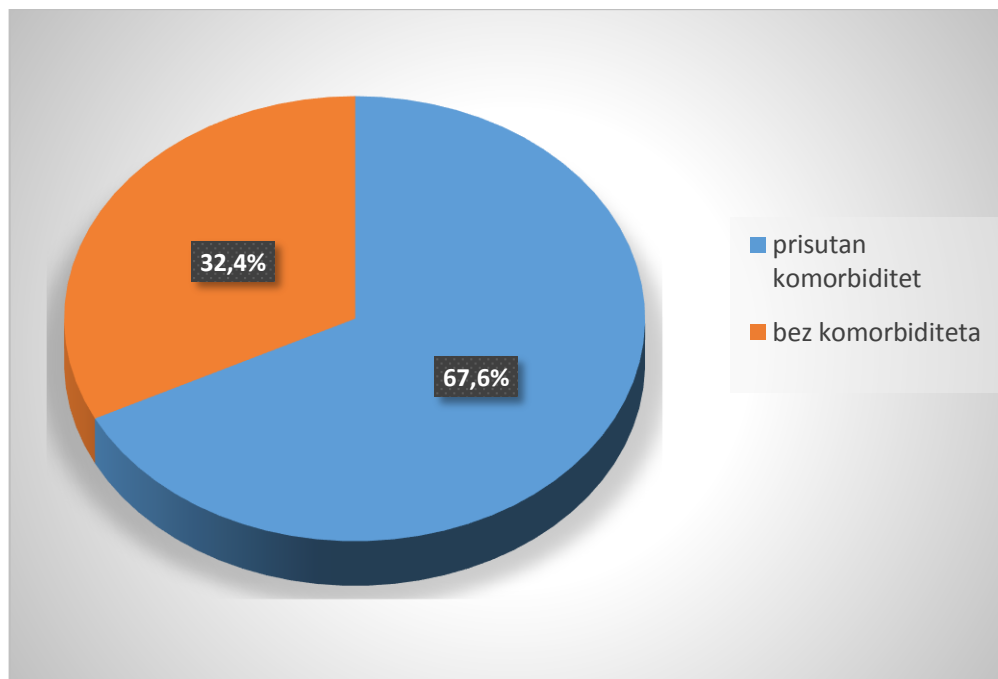
Imunosupresija na prijemu je zabeležena kod 23,0% (47/204) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* (grafikon 4).



Grafikon 4. Imunosupresija na prijemu kod pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* (%)

4.6.6. STRUKTURA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* PREMA KOMORBIDITETU NA PRIJEMU

Komorbidity na prijemu je registrovan kod 67,6% (138/204) pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura (grafikon 5).



Grafikon 5. Komorbidity na prijemu kod pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura (%)

Utvrđena je statistički značajna razlika u prisustvu komorbiditeta na prijemu kod pacijenata sa primoizolatima bakterija *Acinetobacter spp.* (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=25,412$, $p=0,000$).

U tabeli 16 je prikazana struktura komorbiditeta pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* Najčešće registrovani komorbiditeti na prijemu bili su: arterijska hipertenzija (24,0%), hematološki malignitet (21,1%), dijabetes tip I (15,7%) i hronične bolesti srca (14,7%).

Tabela 16. Struktura komorbiditeta pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.*

Komorbiditet	n, (%)
Maligne bolesti krvi	43 (21,1)
Malignitet solidnog organa	8 (3,9)
Arterijska hipertenzija	49 (24,0)
Bolest perifernih krvnih sudova	17 (8,3)
Hronične bolesti srca	30 (14,7)
Dijabetes tip I	32 (15,7)
Ulkus želuca	15 (7,4)
Stanje nakon cerebrovaskularnog inzulta	9 (4,4)
Hronična bubrežna insuficijencija	14 (6,8)
Hronična opstruktivna bolest pluća	15 (7,4)
Stanje nakon akutnog infarkta miokarda	4 (1,9)
Sistemske eritemski lupus	6 (2,9)
Ciroza jetre	9 (4,4)
Hronično virusno oboljenje (HCV, HIV)	4 (1,9)
Etilizam	7 (3,4)

4.6.7. CHARLSON SKOR ZA KOMORBIDITET

Prosečna vrednost Charlson skora za komorbiditet za ceo period posmatranja je iznosila $3,08 \pm 2,01$ (tabela 17).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima Charlson skora za komorbiditet između posmatranih godina (Kruskal Wallis test; $H=2,044$; $p=0,563$).

Tabela 17. Prosečne vrednosti Charlson skora za komorbiditet u periodu 2013-2015. godina

	n	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
2013	59	3,08	2,28	2,598	3,554	0	10
2014	67	3,09	1,97	2,563	3,625	0	7
2015	78	3,07	1,73	2,587	3,558	0	8
Ukupno	204	3,08	2,01	2,817	3,343	0	10

SD*-standardna devijacija

4.6.8. DUŽINA HOSPITALIZACIJE PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.*

U tabelama 18 i 19 prikazane su prosečna dužina trajanja hospitalizacije i prosečna dužina hospitalizacije do izolacije primoizolata *Acinetobacter spp.* iz hemokulture.

U posmatranom periodu prosečna dužina hospitalizacije pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u hemokulturi je iznosila $26,5 \pm 19,6$ dana (tabela 18).

Tabela 18. Prosečna dužina hospitalizacije pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* u hemokulturi u periodu 2013-2015. godina

	n	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
2013	59	28,4	23,1	24,04	32,85	4	121
2014	67	25,2	14,8	20,08	30,39	6	85
2015	78	25,7	19,4	20,17	31,29	4	97
Ukupno	204	26,5	19,6	23,74	29,33	4	121

SD*-standardna devijacija

Prosečne dužine trajanja hospitalizacije pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture nalazile su se u rasponu od $25,2 \pm 14,8$ dana u 2014. godini do $28,4 \pm 23,1$ dana u 2013. godini. Nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnoj dužini hospitalizacije između posmatranih godina (ANOVA, $F=2,22$; $p=0,111$).

Prosečna dužina hospitalizacije do izolacije *Acinetobacter spp.* iz hemokulture u trogodišnjem periodu je iznosila $14,9 \pm 12,6$ dana (tabela 19).

Tabela 19. Prosečna dužina hospitalizacije do izolacije *Acinetobacter spp.* iz hemokulture u periodu 2013-2015. godina

	n	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
2013	59	14,1	11,4	11,64	16,53	2	82
2014	67	16,0	10,8	13,0	18,83	1	48
2015	78	15,3	15,8	11,87	18,73	2	91
Ukupno	204	14,9	12,6	12,99	16,75	1	91

SD*-standardna devijacija

Prosečna dužina hospitalizacije do izolacije *Acinetobacter spp.* iz hemokulture kretala se u rasponu od 14,1±11,4 dana u 2013. godini do 16,0±10,8 dana u 2015. godini (tabela 19). Nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije do izolacije *Acinetobacter spp.* između posmatranih godina (ANOVA, F=0,89; p=0,41230).

4.6.9. PRIMENA INVAZIVNIH PROCEDURA PRE IZOLACIJE *ACINETOBACTER SPP.*

Prisustvo nekog od invazivnih nastavaka iz hemokulture i/ili prethodne operacije (unazad 30 dana) pre izolacije *Acinetobacter spp.* registrovano je kod 99% (202/204) pacijenata.

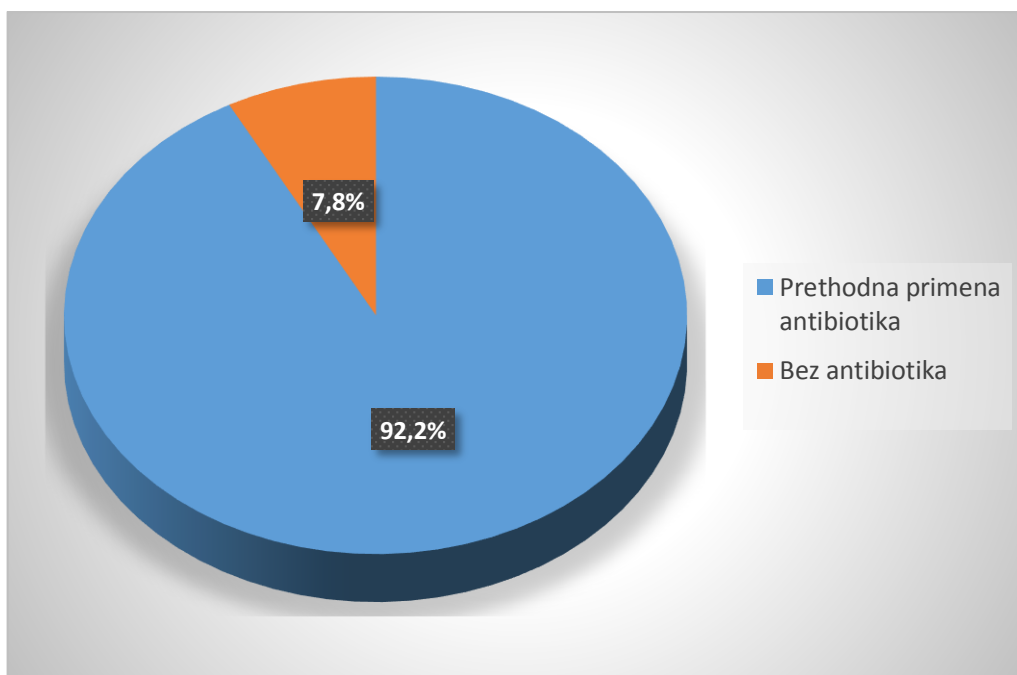
U odnosu na vrstu prethodno primenjene invazivne procedure urinarni kateter je registrovan kod 87,7%, periferni vaskularni kateter kod 87,3% i centralni vaskularni kateter kod 73,0% pacijenata sa primoizolatom *Acinetobacter spp.* iz hemokulture (tabela 20).

Tabela 20. Primena invazivnih procedura pre izolacije *Acinetobacter spp.*

Invazivne procedure		n	%
Urinarni kateter	da	179	87,7
	ne	25	12,3
Centralni vaskularni kateter	da	149	73,0
	ne	55	27,0
Periferni vaskularni kateter	da	178	87,3
	ne	26	12,7
Dijalizni kateter	da	28	13,7
	ne	176	86,3
Mehanička ventilacija	da	143	70,1
	ne	61	29,9
Operacija unazad 30 dana	da	105	51,5
	ne	99	48,5

4.6.10. PRIMENA ANTIMIKROBNE TERAPIJE PRE IZOLACIJE *ACINETOBACTER SPP.*

Primena antimikrobne terapije pre izolacije *Acinetobacter spp.* iz hemokulture je registrovana kod 92,2% (188/204) pacijenata (grafikon 6).



Grafikon 6. Primena antimikrobne terapije pre izolacije *Acinetobacter spp.* (%)

Utvrđena je statistički značajna razlika u odnosu na primenu antibiotika pre izolacije *Acinetobacter spp.* iz hemokulture ($\chi^2=145,02$, $p=0,000$).

4.6.11. ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.*

U periodu 2013-2015. godina prosečan letalitet pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* je iznosio 54,9% (112/204), (tabela 21).

Tabela 21. Ishod lečenja pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz hemokulture u periodu 2013-2015. godina

		2013		2014		2015		Ukupno	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Letalitet	Ne	28	47,5	27	40,3	37	47,4	92	45,1
	Da	31	52,5	40	59,7	41	52,6	112	54,9
	Ukupno	59	100,0	67	100,0	78	100,0	204	100,0

Nije utvrđena statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo/odsustvo letaliteta kod pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* (neparametrijski χ^2 test, $\chi^2=1,961$, $p=0,161$).

Registrovani letalitet se nalazio u rasponu od 52,5% (31/59) u 2013. godini do 59,7% (40/67) u 2014. godini (tabela 21). Nije zabeležena statistički značajna razlika u učešću pacijenata sa letalnim ishodom u posmatranom periodu ($\chi^2=0,656$, $p=0,418$).

4.7. REZULTATI KOHORTNE STUDIJE

U periodu od 01.01.2013. do 31.03.2016. godine u jedinicama intenzivnih nega (JIN) Kliničkog centra Vojvodine, Instituta za plućne bolesti Vojvodine, Opšte bolnice Pančevo i Opšte bolnice Sremska Mitrovica ukupno je primljeno 2657 odraslih pacijenata koji su bili hospitalizovani duže od 48 časova.

Na osnovu prethodno definisanih kriterijuma za uključivanje/isključivanje iz istraživanja u studijsku grupu kohortne studije uključena su 164 pacijenta, dok je kontrolnu grupu kohortne studije činilo 328 pacijenata koja su ispunjavali uslove za uključivanje u istraživanje.

Iz istraživanja je isključeno ukupno 14 pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* (četiri zbog registrovanja izolata *Acinetobacter spp.* koji su bili osetljivi na sve ispitivane antibiotike, četiri zbog prisutne bakterijemije bez kliničke manifestacije infekcije krvi, tri zbog infekcije krvi izazvane MDRA koja je bila prisutna na prijemu i tri pacijenta zbog nenalaženja adekvatnih kontrola).

4.7.1. SOCIO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA

U tabeli 22 su prikazane socio-demografske karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanih multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* (MDRA) i njihovih uparenih kontrola (bez izolata *Acinetobacter spp.* u hemokulturi).

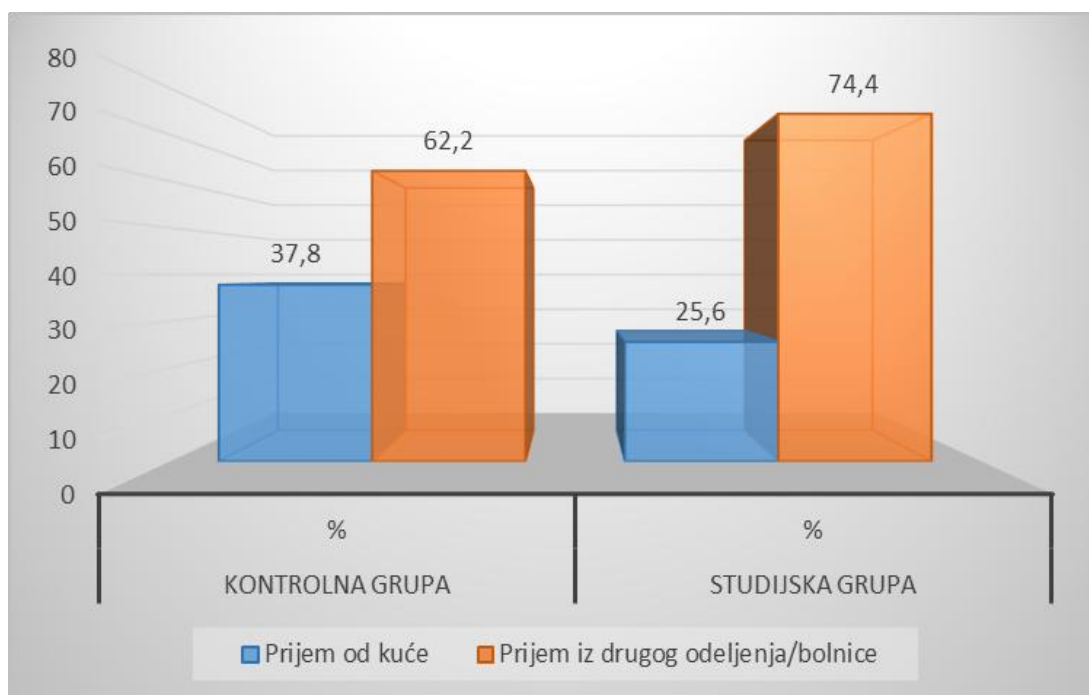
Posmatrane grupe su bile uporedive po polu, uzrastu, učešću prethodne hospitalizacije (unazad šest meseci), kolonizaciji na prijemu stafilokokama rezistentnim na meticilin (MRSA), učešću pacijenata sa prisutnim hroničnim bolestima (komorbiditetom/komorbiditetima) i po prosečnim vrednostima Charlson skora za komorbiditet (tabela 22).

Tabela 22. Socio-demografske karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanih multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* i njihovih uparenih kontrola (pacijenti bez infekcije krvi *Acinetobacter spp.*)

Socio-demografske karakteristike pacijenata na prijemu	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2 -test /T-test/ Mann-Whitney U test	p-vrednost
Pol (muški), n (%)	102 (62,2)	219 (66,8)	1,008	0,315
Uzrast, srednja vrednost \pm SD	58,7 \pm 15,7	58,7 \pm 15,2	t=0,025	0,980
Prethodna hospitalizacija unazad 6 meseci, n (%)	107 (65,2)	205 (62,5)	0,355	0,551
Primljen u JIN iz druge bolnice/oddeljenja, n (%)	122 (74,4)	204 (62,2)	7,273	0,007
Prethodna kolonizacija MRSA, n (%)	22 (13,4)	34 (10,4)	1,007	0,315
Prethodna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta MDRA, n (%)	118 (72,0)	173 (52,7)	16,693	<0,0001
Prisutna hronična bolest, n (%)	105 (64,0)	194 (59,1)	1,091	0,292
Prisutna samo jedna hronična bolest kod pacijenta, n (%)	30 (18,3)	114 (34,8)	14,315	<0,0001
Prisutno dve i/ili više hroničnih bolesti, n (%)	75 (45,7)	80 (24,4)	23,076	<0,0001
Imunosupresija na prijemu, n (%)	20 (12,2)	15 (4,6)	9,612	0,002
Prosečna vrednost Charlson skora za komorbiditet \pm SD	2,9 \pm 2,0	2,9 \pm 1,9	U=26632,0	0,945

Statistički značajna razlika između posmatranih grupa je utvrđena za sledeće socio-demografske karakteristike: prijem (od kuće/iz drugog odeljenja), prethodna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta MDRA, prisustvo dve ili više hroničnih bolesti i imunosupresivni status na prijemu (tabela 22).

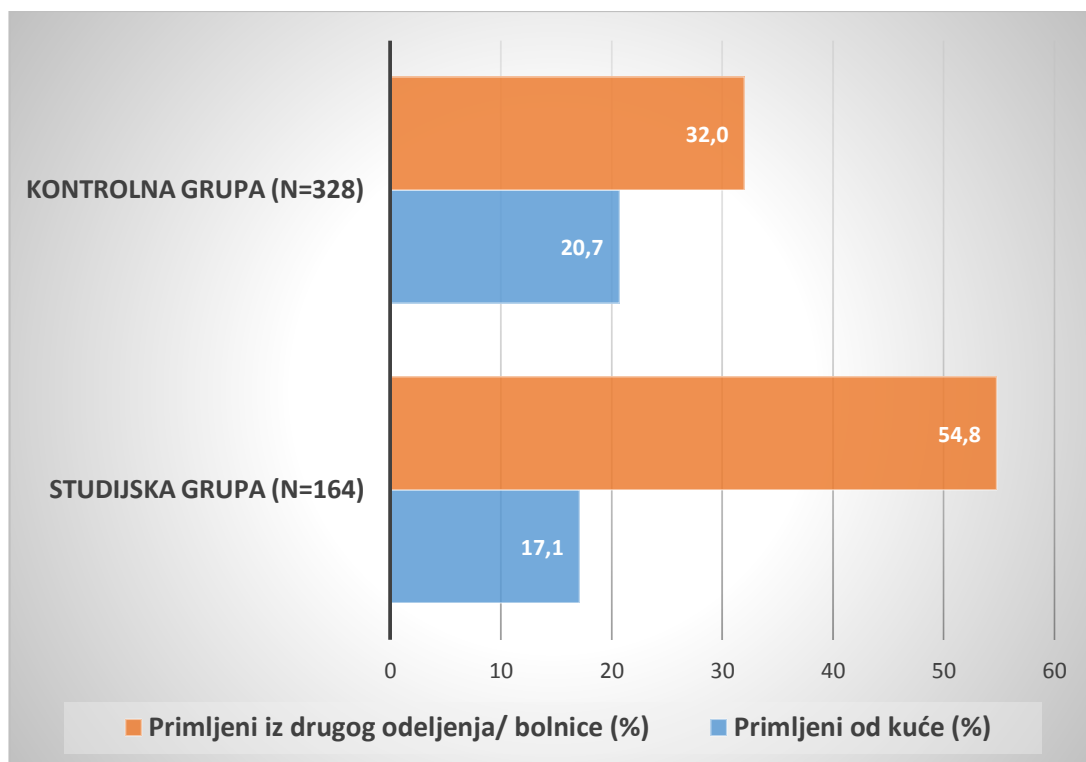
Pacijenti studijske grupe su statistički značajno češće bili primljeni u JIN iz drugog odeljenja/bolnice u odnosu na pacijente kontrolne grupe ($p=0,007$), (tabela 22, grafikon 7).



Grafikon 7. Prijem u jedinicu intenzivne nege (od kuće ili iz drugog odeljenja/bolnice) (%)

Učešće pacijenata sa kolonizacijom gornjeg respiratornog trakta (MDRA izolovan iz aspirata traheje) je bilo statistički značajno češće u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,0001$), (tabela 22).

Pacijenti studijske grupe sa registrovanom kolonizacijom gornjeg respiratornog trakta MDRA su statistički značajno češće bili primljeni u JIN iz drugog odeljenja/bolnice u odnosu na kolonizovane pacijente kontrolne grupe (54,8% vs 32%), (χ^2 test; $\chi^2=7,700$; $p=0,005$), (grafikon 8).

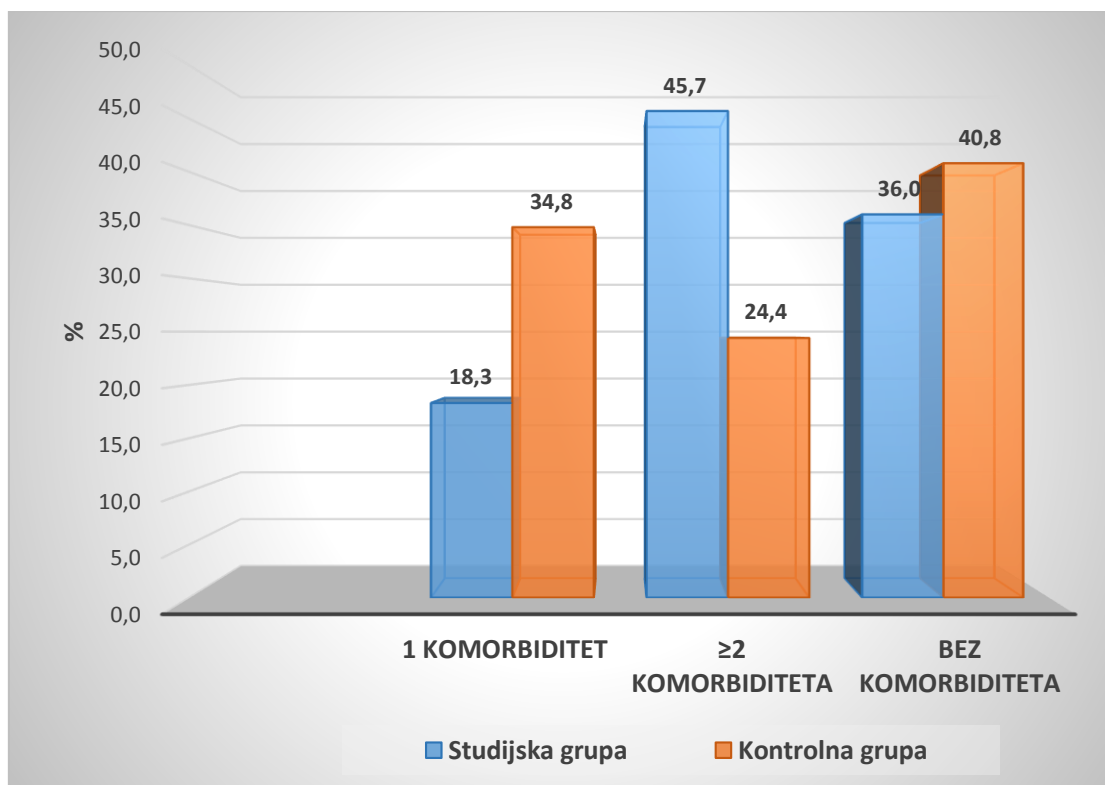


Grafikon 8. Pacijenti sa kolonizacijom gornjeg respiratornog trakta multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u studijskoj i kontrolnoj grupi u odnosu na prijem (od kuće ili iz drugog odeljenja/bolnice)

Utvrđena je statistički značajna razlika između posmatranih grupa pacijenata u odnosu na broj komorbiditeta (tabela 22, grafikon 9).

Pacijenti studijske grupe su statistički značajno češće imali dva i/ili više komorbiditeta u odnosu na pacijente kontrolne grupe ($p < 0,0001$).

Učešće pacijenata sa samo jednim registrovanim komorbiditetom je bilo statistički značajno češće u kontrolnoj u odnosu na studijsku grupu ($p < 0,0001$).



Grafikon 9. Učešće pacijenata u studijskoj i kontrolnoj grupi prema prisustvu i broju komorbiditeta (%)

U tabeli 23 je prikazana struktura komorbiditeta u studijskoj i kontrolnoj grupi.

U strukturi komorbiditeta studijske grupe najčešće su registrovane: arterijska hipertenzija (24,4%), hronična bolest srca (17,1%), malignitet solidnog organa (14%) i dijabetes tip I (12,8%).

Najčešće registrovani komorbiditeti u kontrolnoj grupi su bili isti: arterijska hipertenzija (24,1%), maligniteti solidnog organa (13,1%), hronične bolesti srca (9,8%) i dijabetes tip I (11,4%), (tabela 23).

Pacijenti studijske grupe su statistički značajno češće imali hroničnu bolest srca ($p=0,019$) i hematoloških maligniteta ($p=0,048$) u odnosu na pacijente kontrolne grupe (tabela 23).

Tabela 23. Struktura komorbiditeta u studijskoj i kontrolnoj grupi

Struktura komorbiditeta	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2	p-vrednost
Malignitet solidnog organa, n (%)	23 (14,0)	43 (13,1)	0,078	0,779
Hematološki malignitet, n (%)	7 (4,3)	4 (1,2)		0,048*
Arterijska hipertenzija, n (%)	40 (24,4)	79 (24,1)	0,005	0,941
Bolest perifernih krvnih sudova, n (%)	15 (9,1)	23 (7,0)	0,698	0,403
Hronične bolesti srca, n (%)	28 (17,1)	32 (9,8)	5,467	0,019
Dijabetes tip I, n (%)	21 (12,8)	33 (11,4)	0,843	0,358
Ulkus želuca, n (%)	15 (9,1)	20 (6,1)	1,538	0,215
Stanje nakon akutnog moždanog udara, n (%)	6 (3,7)	20 (6,1)	1,299	0,254
Hronična bubrežna insuficijencija, n (%)	6 (3,7)	14 (4,3)	0,104	0,747
Hronična opstruktivna bolest pluća, n (%)	11 (6,7)	32 (9,8)	1,274	0,259
Stanje nakon akutnog infarkta miokarda, n (%)	4 (2,4)	15 (4,6)		0,324*
Sistemske eritematozne lupus, n (%)	4 (2,4)	5 (1,5)		0,489*
Ciroza jetre, n (%)	3 (1,8)	2 (0,6)		0,339*
Latio HCV, n (%)	1 (0,6)	6 (1,8)		0,433*
Latio HIV, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)		0,333*

*Fisher exact test

Imunosupresivni status na prijemu je bio statistički značajno češće registrovan kod pacijenata studijske grupe u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,002$), (tabela 22).

4.7.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA

U tabeli 24 su prikazane kliničke karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA (studijska grupa) i njihovih uparenih kontrola (bez izolata *Acinetobacter spp.* u hemokulturi).

Tabela 24. Kliničke karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanih multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* i njihovih uparenih kontrola

Kliničke karakteristike pacijenata	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2 -test /T-test	p-vrednost	
APACHE II skor, srednja vrednost \pm SD	16,8 \pm 6,6	15,5 \pm 6,1	11911,5	0,097	
ASA skor, srednja vrednost \pm SD	3,6 \pm 0,6	3,5 \pm 0,6	U=9753,0	0,053	
Prijemne dijagnoze					
Opekotina, n (%)	7 (4,3)	5 (1,5)	3,459	0,063	
Politrama, n (%)	25 (15,2)	40 (12,2)	0,886	0,346	
Abdominalne hirurške dijagnoze, n (%)	30 (18,3)	87 (26,5)	4,087	0,043	
Vaskularne hirurške dijagnoze, n (%)	20 (12,2)	37 (11,3)	0,089	0,765	
Neurohirurške dijagnoze, n (%)	13 (7,9)	55 (16,8)	7,176	0,007	
Hirurgija glave i vrata, n (%)	2 (1,2)	3 (0,9)		1,000*	
Akutna respiratorna insuficijencija, n (%)	17 (10,4)	36 (11,0)	0,042	0,837	
Ostale pulmološke dijagnoze, n (%)	15 (9,1)	28 (8,5)	0,051	0,821	
Kardiološke dijagnoze, n (%)	8 (4,9)	10 (3,0)	1,038	0,308	
Hematološke dijagnoze, n (%)	0 (0,0)	3 (0,9)		0,554*	
Nefrološko/urološke dijagnoze, n (%)	2 (1,2)	14 (4,3)		0,104*	
Sepsa, n (%)	21 (12,8)	8 (2,4)	21,179	<0,0001	
Ostale infektološke dijagnoze, n (%)	4 (2,4)	2 (0,6)		0,098*	
Dužina boravka u JIN (dani) , srednja vrednost \pm SD	24,5 \pm 17,5	19,7 \pm 12,6	T=3,446	0,001	
Prisutna prethodna bolnička infekcija, n (%)	92 (56,1)	205 (62,5)	1,873	0,171	
Letalni ishod u toku hospitalizacije	Ne, n (%)	80 (48,8)	246 (75,0)	33,621	<0,0001
	Da, n (%)	84 (51,2)	82 (25,0)		
Letalni ishod u prvih 14 dana hospitalizacije, n (%)	38 (23,2)	31 (9,5)	17,067	<0,0001	
Letalni ishod nakon 14 dana hospitalizacije, n (%)	46 (28,0)	51 (15,5)	10,793	0,001	
Letalni ishod u prvih 14 dana od izolacije MDRA, n (%)	69 (42,1)		30,888	0,0001	
Letalni ishod nakon 14 dana od izolacije MDRA, n (%)	15 (9,1)				

*Fisher exact test

Posmatrane grupe su bile uporedive po prosečnim vrednostima APACHE II skora na prijemu, prosečnim vrednostima ASA skora i prethodnim bolničkim infekcijama (BI) pre izolacije MDRA iz hemokulture.

Statistički značajna razlika između posmatranih grupa je utvrđena za sledeće kliničke karakteristike: prijemu dijagnozu, dužinu boravka u JIN i ishod lečenja (tabela 24).

Najčešće prijemne dijagnoze u studijskoj grupi bile su: abdominalna hirurška dijagnoza (18,3%), politrauma (15,2%), sepsa (12,8%), vaskularna hirurška dijagnoza (12,2%) i akutna respiratorna insuficijencija (10,4 %). U grupi kontrola su najčešće registrovane dijagnoze na prijemu bile: abdominalna hirurška dijagnoza (26,5%), neurohirurška dijagnoza (16,8%), politrauma (12,2%), vaskularna hirurška dijagnoza (11,3%) i akutna respiratorna insuficijencija (11,0 %), (tabela 24).

Učešće pacijenata sa prijemnom dijagnozom sepse je bilo statistički značajno češće u studijskoj u odnosu na grupu kontrola ($p < 0,0001$).

Učešće abdominalne hirurške dijagnoze ($p = 0,043$) i neurohirurške prijemne dijagnoze ($p = 0,007$) je bilo statistički značajno češće u kontrolnoj grupi (tabela 24).

Pacijenti studijske grupe su u proseku boravili u jedinici intenzivne nege $24,5 \pm 17,5$ dana, dok su pacijenti kontrolne grupe u proseku bili u JIN $19,7 \pm 12,6$ dana. Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnoj dužini trajanja hospitalizacije u JIN pacijenata studijske grupe u odnosu na pacijente kontrolne grupe (T test, $t = 3,446$; $p = 0,001$), (tabela 24).

Prosečna dužina trajanja hospitalizacije u JIN do izolacije multirezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* iz hemokulture u studijskoj grupi je iznosila $12,8 \pm 8,8$ dana (tabela 25).

Tabela 25. Prosečna dužina trajanja hospitalizacije do izolacije multirezistentnih izolata *Acinetobacter spp.*

	N	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Studijska grupa	164	12,8	8,83	11,38	14,14	3	65

Ovo vreme je odgovaralo "periodu u riziku" pacijenata kontrolne grupe u odnosu na koji je računat indeks upotrebe i prethodno prisustvo svih invazivnih nastavaka.

Učešće pacijenata sa registrovanom jednom ili više prethodnih BI je bilo slično u posmatranim grupama ($p=0,171$), (tabela 24).

Pacijenti studijske grupe su statistički značajno češće imali prethodnu sistemska BI ($p=0,012$), dok je kod pacijenata kontrolne grupe statistički značajno češće registrovana prethodna BI krvi ($p=0,002$), (tabela 26).

Tabela 26. Vrste prethodnih bolničkih infekcija u studijskoj i kontrolnoj grupi

Vrste prethodnih bolničkih infekcija	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2 -test	p-vrednost
Infekcije operativnog mesta, n (%)	7 (4,3)	10 (3,0)	0,487	0,485
Infekcije urinarnog trakta, n (%)	28 (17,1)	74 (22,6)	2,00	0,157
Pneumonija, n (%)	58 (35,4)	132 (40,2)	1,097	0,295
Infekcije krvi, n (%)	20 (12,2)	79 (24,1)	9,617	0,002
Infekcije centralnog nervnog sistema, n (%)	2 (1,2)	2 (0,6)		0,604*
Infekcije sistema za varenje, n (%)	4 (2,4)	3 (0,9)		0,229*
Infekcije opekotine, n (%)	2 (1,2)	4 (1,2)		1,0000*
Sistemske infekcije, n (%)	4 (2,4)	0 (0,0)		0,012*

*Fisher exact test

Letalni ishod je zabeležen kod 51,2% (84/164) pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA, odnosno kod 25% (82/328) pacijenata kontrolne grupe. Utvrđena je statistički značajna razlika u učešću pacijenata sa letalnim ishodom u toku hospitalizacije u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,0001$), (tabela 24).

Atributivni letalitet za ceo period hospitalizacije je iznosio 26,2%. Atributivni letalitet u prvih 14 dana trajanja hospitalizacije je iznosio 13,7%, dok je nakon 14 dana bio 12,5% (tabela 24).

Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA su statistički značajno češće imali registrovan letalni ishod u oba posmatrana perioda (u prvih 14 dana hospitalizacije ($p < 0,0001$) i nakon 14-og dana od početka hospitalizacije ($p=0,001$)) u odnosu na pacijente kontrolne grupe.

Pacijenti kontrolne grupe su statistički značajno češće umirali nakon 14-og dana od početka hospitalizacije (15,5% vs. 9,5%), ($\chi^2=4,878$, $p=0,027$), dok nije zabeležena statistički značajna razlika u letalitetu pacijenata studijske grupe u posmatranom periodu (28,0% vs. 23,2%), ($\chi^2=0,762$, $p=0,383$), (tabela 24).

Posmatranjem letalnih ishoda u studijskoj grupi u odnosu na vreme od izolacije MDRA iz hemokulture utvrđeno je da su pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA statistički značajno češće imali registrovan letalni ishod u prvih 14 dana od izolacije posmatranog mikroorganizma iz hemokulture u odnosu na kasniji period ($p<0,001$), (tabela 24).

4.7.3. PRETHODNA PRIMENA INVAZIVNIH PROCEDURA KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRV I IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA

U tabeli 27 prikazane su invazivne procedure primenjene pre izolacije MDRA i prosečan broj dana sa invazivnim nastavcima u toku hospitalizacije u studijskoj i u kontrolnoj grupi.

Posmatrane grupe su bile ujednačene u odnosu na učešće prethodne operacije unazad 30 dana (65,2% vs. 65,2%) i prethodnu primenu perifernih vaskularnih katetera (42,7% vs. 41,5%).

Nije zabeležena statistički značajna razlika u odnosu na dužinu primene (prosečan broj dana nošenja) perifernih vaskularnih katetera (PVK) i dijaliznih katetera (DK) u toku hospitalizacije u posmatranim grupama (tabela 27).

Tabela 27. Invazivne procedure pre izolacije multirezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* u studijskoj i kontrolnoj grupi

Invazivne procedure	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2	p-vrednost
Prethodna operacija, n (%)	107 (65,2)	214 (65,2)	0,000	1,000
Index invazivnih procedura, n (%)	3,8±1,1	2,8±1,0	t=9,735	<0,0001
Prisutan urinarni kateter u periodu rizika, n (%)	162 (98,8)	309 (94,2)	5,596	0,018
Prisutan urinarni kateter tokom ukupnog trajanja hospitalizacije, n (%)	162 (98,8)	324 (98,8)	0,000	1,000
Broj dana sa urinarnim kateterom, srednja vrednost ± SD	25,1 ± 16,7	21,6 ± 13,0	t=2,54	0,011
Prisutan centralni vaskularni kateter u periodu rizika, n (%)	152 (92,7)	256 (78,0)	16,538	<0,0001
Prisutan centralni vaskularni kateter tokom ukupnog trajanja hospitalizacije, n (%)	152 (92,7)	299 (91,2)	0,333	0,564
Broj dana sa centralnim vaskularnim kateterom, srednja vrednost ± SD	22,4 ± 14,8	17,6 ± 9,4	t=-4,17	<0,0001
Prisutan periferni vaskularni kateter u periodu rizika, n (%)	70 (42,7)	136 (41,5)	0,067	0,796
Prisutan periferni vaskularni kateter tokom ukupnog trajanja hospitalizacije, n (%)	128 (78,0)	286 (87,2)	6,856	0,008
Broj dana sa perifernim vaskularnim kateterom, srednja vrednost ± SD	12,8 ± 15,0	10,5 ± 9,9	t=1,88	0,061
Prisutan dijalizni kateter u periodu rizika, n (%)	31 (18,9)	29 (8,8)	10,335	0,002
Prisutan dijalizni kateter tokom ukupnog trajanja hospitalizacije, n (%)	31 (18,9)	30 (9,1)	9,581	0,002
Broj dana sa dijaliznim kateterom, srednja vrednost ± SD	19,0 ± 18,0	14,0 ± 9,1	t=1,388	0,17
Prisutna mehanička ventilacija u periodu rizika, n (%)	137 (83,5)	205 (62,5)	22,831	<0,0001
Mehanička ventilacija tokom ukupnog trajanja hospitalizacije, n (%)	149 (90,9)	298 (90,9)	0,000	1,000
Broj dana na mehaničkoj ventilaciji, srednja vrednost ± SD	20,6 ± 15,6	14,8 ± 10,0	t=4,75	<0,0001

SD*- standardna devijacija

Prosečne vrednost indeksa invazivnih procedura “u periodu rizika” (vreme od početka hospitalizacije do registrovanja MDRA u hemokulturi) su bile statistički značajno više kod pacijenata studijske u odnosu na pacijente kontrolne grupe ($p < 0,0001$), (tabela 27, tabela 28).

Tabela 28. Indeks invazivnih procedura u periodu rizika u studijskoj i u kontrolnoj grupi

	N	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Kontrolna grupa	327	2,83	1,007	2,72	2,94	0	5
Studijska grupa	164	3,78	1,051	3,62	3,94	0	5
Ukupno	491	3,15	1,115	3,05	3,25	0	5

SD*- standardna devijacija

“U periodu rizika” pacijenti studijske grupe su statistički značajno češće imali plasiran urinarni kateter ($p=0,018$), centralni vaskularni kateter ($p < 0,0001$), dijalizni kateter ($p=0,001$) u odnosu na pacijente kontrolne grupe. Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti primene mehaničke ventilacije u periodu rizika kod pacijenata studijske grupe u odnosu na pacijente kontrolne grupe ($p < 0,0001$), (tabela 27).

U odnosu na prosečan broj dana primene svih posmatranih invazivnih u toku hospitalizacije utvrđena je statistički značajna razlika u dužini primene urinarnog katetera (UK) ($p=0,011$), centralnog vaskularnog katetera (CVK) ($p < 0,0001$) i mehaničke ventilacije (MV) ($p < 0,0001$) u studijskoj grupi u odnosu na kontrole (tabela 27).

Pacijenti studijske grupe su u proseku imali plasiran urinarni kateter $25,1 \pm 16,7$ dana, dok su pacijenti kontrolne grupe bili sa UK u proseku $21,6 \pm 13,0$ dana (tabela 27, 29).

Tabela 29. Prosečan broj dana sa urinarnim kateterom u studijskoj i kontrolnoj grupi

	n	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Kontrolna grupa	324	21,6	13,0	19,99	23,12	4	82
Studijska grupa	162	25,1	16,7	22,84	27,27	5	90

SD*- standardna devijacija

Postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju dana sa UK u studijskoj grupi u odnosu na grupu kontrola (T-test; $t=2,54$; $SD=14,3$; $p=0,011$).

Pacijenti studijske grupe su u proseku bili sa centralnim vaskularnim kateterom $22,4 \pm 14,8$ dana, dok su pacijenti kontrolne grupe imali plasiran CVK u proseku $17,6 \pm 9,42$ dana (tabela 27, 30).

Tabela 30. Prosečan broj dana pacijenata sa centralnim vaskularnim kateterom u studijskoj i kontrolnoj grupi

	N	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Kontrolna grupa	299	17,6	9,42	16,28	18,89	1,00	54,0
Studijska grupa	152	22,4	14,8	20,54	24,21	2,00	90,0

SD*-standardna devijacija

Postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju dana sa CVK pacijenata studijske u odnosu na pacijente kontrolne grupe (t-test; $t=-4,17$; $SD=11,5$; $p<0,0001$).

Pacijenti studijske grupe su u proseku bili na MV $20,6 \pm 15,6$ dana, dok su pacijenti kontrolne grupe bili u proseku $14,8 \pm 9,9$ dana (tabela 27, 31).

Tabela 31. Prosečan broj dana pacijenata na mehaničkoj ventilaciji u studijskoj i u kontrolnoj grupi.

	N	Prosek	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Kontrolna grupa	298	14,8	9,99	13,38	16,15	1,00	53,0
Studijska grupa	149	20,6	15,6	18,60	22,52	1,00	90,0

SD*-standardna devijacija

Postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju dana na MV u studijskoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu (T-test; $t = 4,75$; $SD = 12,2$; $DF = 445$; $p < 0,0001$).

4.7.4. PRETHODNA PRIMENA ANTIBIOTIKA KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* I NJIHOVIH UPARENIH KONTROLA

U tabeli 32 je prikazana prethodna primena antimikrobne terapije u grupi pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA i kontrolama bez infekcije krvi izazvane ovim mikroorganizmima.

Tabela 32. Prethodno primenjena antimikrobna terapija u studijskoj i u kontrolnoj grupi

Prethodna antimikrobna terapija	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2 -test	p-vrednost
Prethodna primenjena antimikrobna terapija, n (%)	158 (96,3)	324 (98,8)		0,737*
Primenjeno tri i/ili manje klasa antibiotika	107 (65,2)	281 (85,7)	27,366	<0,0001
Primenjeno četiri i/ili više klasa antibiotika	51 (31,1)	43 (13,1)	22,889	<0,0001

*Fisher exact test

Učešće pacijenata sa prethodnom primenom antibiotika je bilo slično u obe posmatrane grupe (96,3% vs. 98,8%), (tabela 32).

Utvrđena je statistički značajna razlika u broju klasa antibiotika primenjenih u prethodnoj antimikrobnoj terapiji u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu. Pacijenti studijske grupe su statistički značajno češće primali četiri i više klasa antibiotika u prethodnoj antimikrobnoj terapiji u odnosu na pacijente kontrolne grupe ($p < 0,0001$), (tabela 32).

U tabeli 33 i grafikonu 10 prikazane su klase antibiotika primenjene pre izolacije MDRA iz hemokulture u studijskoj i kontrolnoj grupi.

Tabela 33. Klase antibiotika primenjene pre izolacije multirezistentnih *Acinetobacter spp.* u studijskoj i kontrolnoj grupi

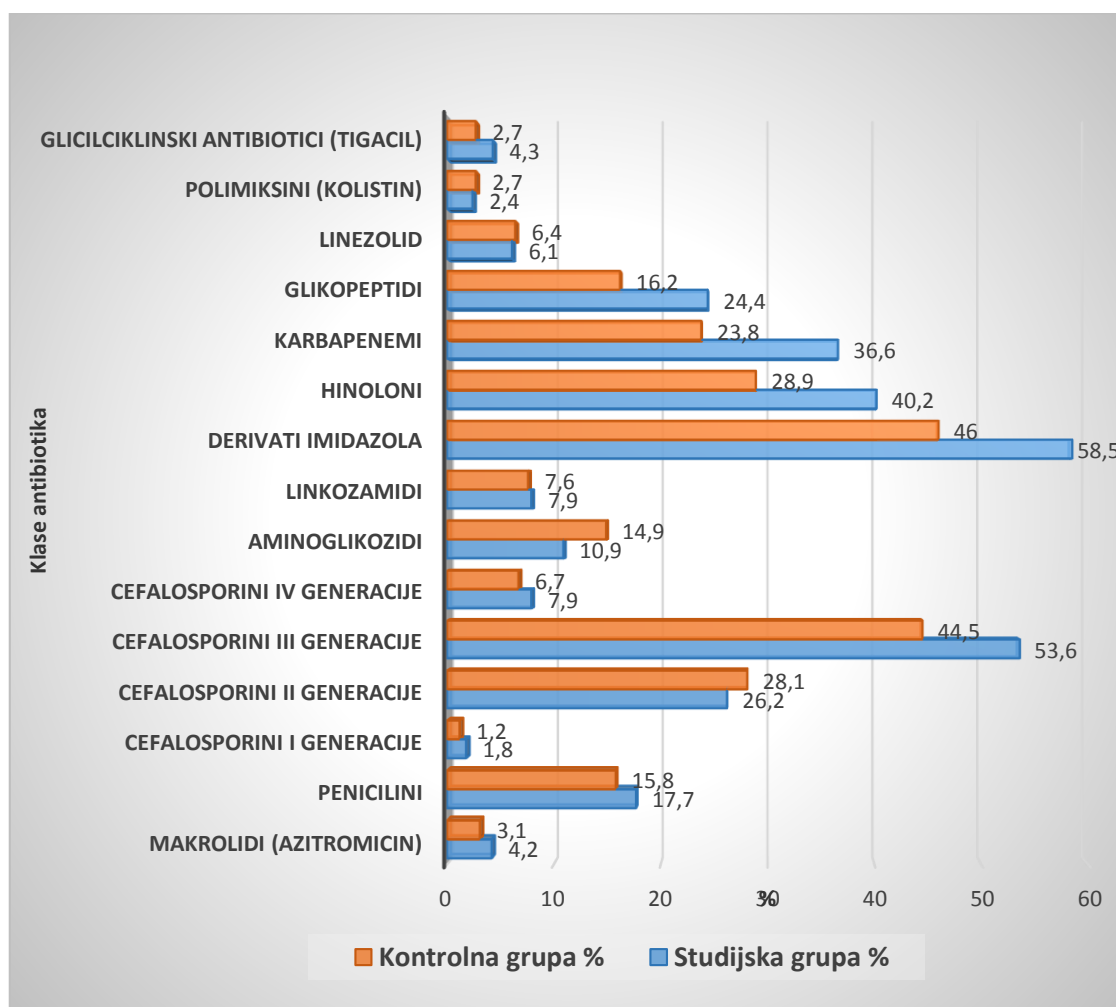
Prethodna primena antibiotika	Studijska grupa (N=164)	Kontrolna grupa (N=328)	χ^2 -test	p-vrednost
Makrolidi (azitromicin), n (%)	7 (4,2)	10 (3,1)	0,487	0,485
Penicilini, n (%)	29 (17,7)	52 (15,8)	0,266	0,606
Cefalosporini I generacije, n (%)	3 (1,8)	4 (1,2)		0,691*
Cefalosporini II generacije, n (%)	43 (26,2)	92 (28,1)	0,184	0,668
Cefalosporini III generacije, n (%)	88 (53,6)	146 (44,5)	3,667	0,055
Cefalosporini IV generacije, n (%)	13 (7,9)	22 (6,7)	0,246	0,619
Aminoglikozidi, n (%)	18 (10,9)	49 (14,9)	1,46	0,226
Linkozamidi, n (%)	13 (7,9)	25 (7,6)	0,014	0,905
Derivati imidazola, n (%)	96 (58,5)	151 (46,0)	6,833	0,009
Hinoloni, n (%)	66 (40,2)	95 (28,9)	6,319	0,012
Karbapenemi, n (%)	60 (36,6)	78 (23,8)	8,883	0,003
Glikopeptidi, n (%)	40 (24,4)	53 (16,2)	4,832	0,028
Linezolid, n (%)	10 (6,1)	21 (6,4)	0,017	0,895
Polimiksini (kolistin), n (%)	4 (2,4)	9 (2,7)		1,000*
Glicilciklinski antibiotici (tigacil), n (%)	7 (4,3)	9 (2,7)	0,807	0,368

*Fisher exact test

Pre izolacije MDRA iz hemokulture u studijskoj grupi najčešće korišćene klase antibiotika bile su: derivati imidazola (58,5%), cefalosporini III generacije (53,6%), hinoloni (40,2%) i karbapenemi (36,6%).

U periodu rizika u kontrolnoj grupi su najčešće bili korišćeni derivati imidazola (46,0%), cefalosporini III generacije (44,5%), hinoloni (28,9%) i cefalosporini II generacije (28,1%).

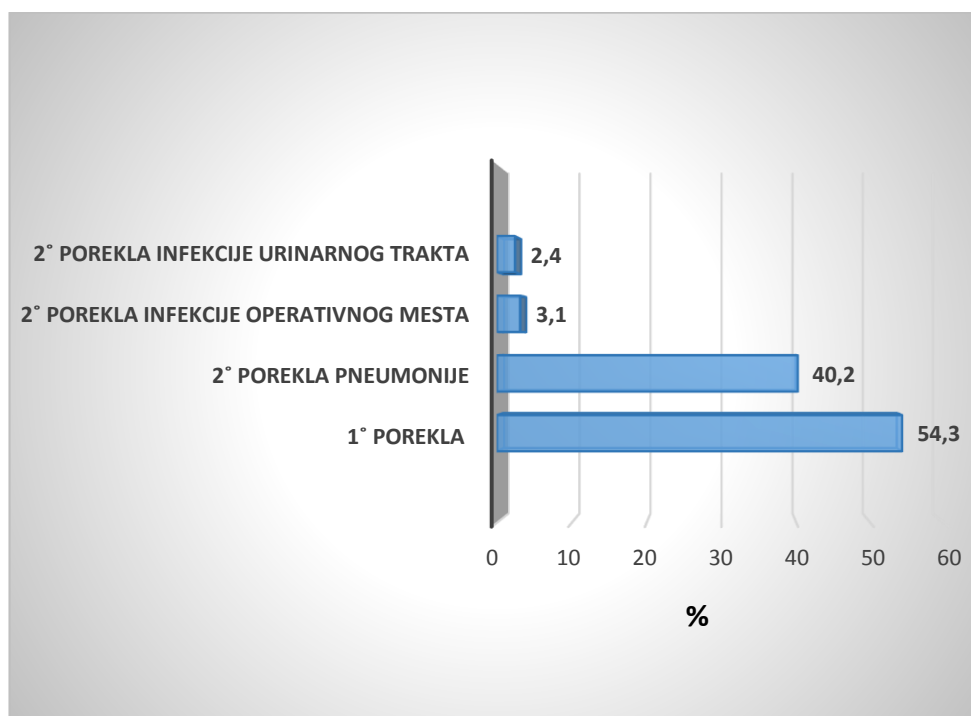
Učešće prethodne primene derivata imidazola ($p=0,009$), hinolona ($p=0,012$), karbapenema ($p=0,003$) i glikopeptidnih antibiotika ($p=0,028$) je bilo statistički značajno veće u studijskoj u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 33).



Grafikon 10. Klase antibiotika primenjene pre izolacije multirezistentnih *Acinetobacter spp.* u studijskoj i kontrolnoj grupi (%)

4.7.5. POREKLO INFEKCIJE KRVI IZAZVANE MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.*

Infekcija krvi izazvana MDRA je u 54,3% (89/164) bila primarnog porekla, dok je u 45,7% (75/164) bila sekundarnog porekla (povezana sa drugim fokusom infekcije), (grafikon 11).



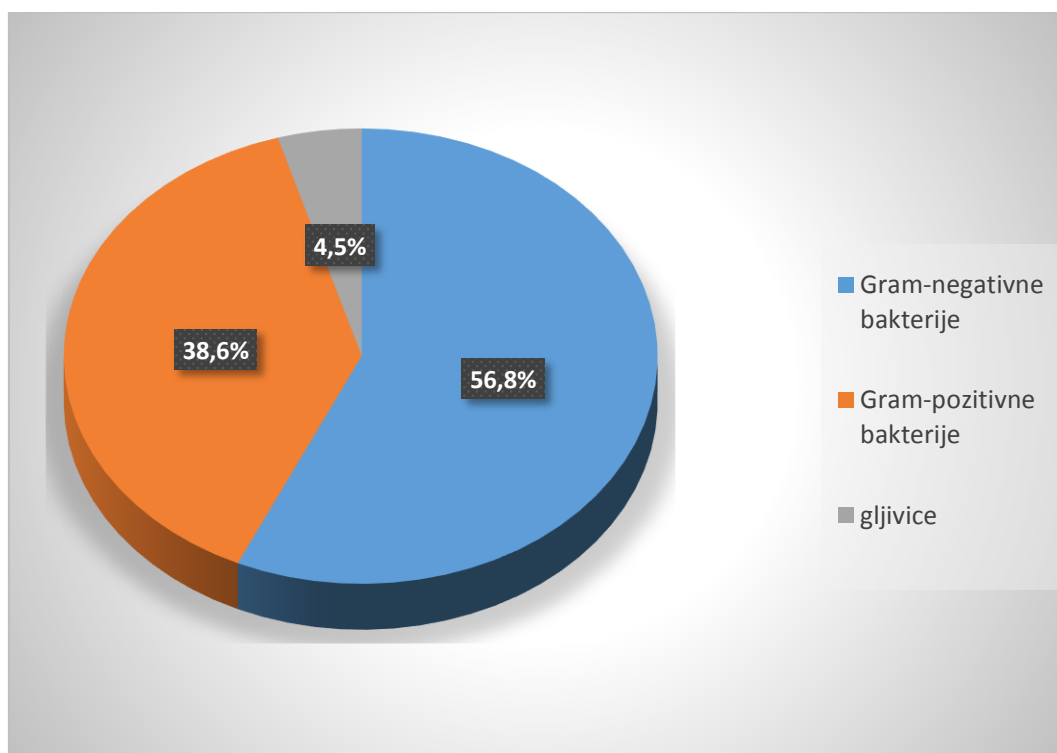
Grafikon 11. Poreklo infekcije krvi izazvane multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* (%)

Statistički značajno veći procenat pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA je imao infekciju krvi primarnog porekla (neparametrijski χ^2 -test, $\chi^2=62,061$, $df(2)$, $p=0,000$).

4.7.6. KOINFEKCIJA KOD PACIJENATA SA PRIMOIZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.*

Koinfekcija je bila registrovana kod 26,8% (44/164) pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom bakterijama roda *Acinetobacter* (tabela 34). Jedan mikroorganizam je bio izolovan kod 24,4% (40/164) pacijenata, dok je kod 2,4% (4/164) pacijenata bilo registrovano prisustvo još dva uzročnika u hemokulturi (osim *Acinetobacter spp.*).

Koinfekcije su u 56,8% (25/44) bile izazvane Gram-negativnim bakterijama, u 38,6% (17/44) Gram-pozitivnim bakterijama, dok su gljivice bile prisutne u 4,5% (2/44) (grafikon 12).



Grafikon 12. Mikroorganizmi izolovani u uzorcima hemokultura pacijenata sa izolatima *Acinetobacter spp.* (%)

U tabeli 34 je prikazana distribucija pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na prisustvo/odsustvo koinfekcije i uticaj koinfekcije na ishod lečenja.

Tabela 34. Letalitet u studijskoj grupi u odnosu na prisustvo/odsustvo koinfekcije krvi

Koinfekcija	Letalni ishod u studijskoj grupi				Ukupno	%
	Ne	%	Da	%		
Prisutna	23	14,0	21	12,8	44	26,8
Odsutna	57	34,7	63	38,4	120	73,2

Nije utvrđena statistički značajna razlika u ishodu lečenja pacijenata sa prisutnom koinfekcijom krvi (12,8% vs 14,0%), ($\chi^2=0,293$, $p=0,588$), (tabela 34).

4.7.7. MULTIVARIJANTNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK BOLNIČKE INFEKCIJE KRVI IZAZVANE MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.*

Direktna logistička regresija je bila sprovedena kako bi se ocenio uticaj više faktora na verovatnoću nastanka infekcije krvi izazvane MDRA. Ceo model sa svim prediktorima je bio statistički značajan ($\chi^2(18)=202,422$; $p<0,005$). Navedeni model u celini objašnjava između 34,0 i 47,4% (Nagelkerke R^2) varijacije u nastanku infekcije i tačno klasifikuje 79,7% slučajeva (tabela 35).

U modelu multivarijantne logističke regresije, među svim posmatranim nezavisnim promenljivim, jedinstven statistički značajan doprinos modelu dale su sledeće varijable: odakle je primljen pacijent, prijemna dijagnoza, prethodna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta MDRA, prethodna upotreba mehaničke ventilacije, indeks invazivnih procedura, prisustvo dva i više komorbiditeta na prijemu, prethodna upotreba derivata imidazola i broj klasa antibiotika primenjen pre izolacije MDRA iz hemokulture.

Najjaču prediktivnu vrednost u modelu imala je prethodna primena 1-3 klasa antibiotika koja je gotovo 10 puta smanjivala verovatnoću za nastanka BI krvi izazvane MDRA u odnosu na pacijente sa 4 i više klasa antibiotika upotrebljenih u EAT (95% CI:0,035-0,295) ($p<0,001$).

Tabela 35. Multivarijantna logistička regresiona analiza faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvana multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.*

Nezavisne promenjive	B	p-vrednost	OR (količnik verovatnoće)	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
Primljen iz druge bolnice/oddeljenja	0,670	0,034	1,955	1,051	3,635
Hirurška prijemna dijagnoza (konstanata)		0,000			
Pulmološke prijemne dijagnoze	-2,029	0,001	0,131	0,042	0,412
Ostale internističke dijagnoze	-0,851	0,176	0,427	0,124	1,464
Infektološke prijemne dijagnoze	0,963	0,158	2,619	0,688	9,961
Opekotina	1,966	0,006	7,142	1,766	28,890
Politrauma	1,259	0,001	3,521	1,635	7,583
Sepsa na prijemu odsutna	-0,425	0,420	0,654	0,233	1,836
Kolonizacija GRT MDRA (odsutna)	-0,695	0,020	0,499	0,278	0,897
Dijalizni kateter (prisutan)	0,360	0,401	1,434	0,619	3,323
Mehanička ventilacija (prisutna)	0,951	0,019	2,589	1,169	5,734
Index invazivnih procedura	1,370	0,000	3,934	2,590	5,975
Dva komorbiditet (odsutna)	-1,040	0,000	0,354	0,199	0,629
Imunosupresija (odsutna)	-0,827	0,102	0,437	0,163	1,177
Derivat imidazola (odsutan)	-0,871	0,025	0,418	0,195	0,897
Karbapenemi (odsutan)	-0,545	0,0238	0,580	0,235	1,433
Glikopeptidi (odsutan)	-0,412	0,370	0,662	0,269	1,631
Prethodna primena 4 i više klasa antibiotika u EAT (konstanta)		0,000			
Bez prethodne primene antibiotika u EAT	-1,298	0,200	0,273	0,037	1,987
1-3 klase antibiotika u EAT	-2,291	0,000	0,101	0,035	0,295
Konstanta	-1,141	0,403	0,319		

GRK-gornji respiratorni trakt

EAT-empirijska antimikrobna terapija

Pacijenti primljeni iz drugog odeljenja/bolnice imali su gotovo dva puta veću verovatnoću za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA u odnosu na pacijente primljene od kuće (OR=1,955; 95% CI: 1,051-3,635) (p=0,034).

Pacijenti sa prijemnom dijagnozom opekotine imali su 7 puta veću verovatnoću za nastanak BI krvi izazvane MDRA u odnosu na pacijente sa hirurškom prijemnom dijagnozom (OR=7,14; 95% CI: 1,766-28,890), (p=0,006). Pacijenti sa prijemnom dijagnozom politraume imali su gotovo 4 puta veću verovatnoću za nastanak BI krvi izazvane MDRA u odnosu na pacijente sa hirurškom prijemnom dijagnozom (OR=3,521; 95% CI: 1,635-7,583), (p=0,001). Pacijenti sa pulmološkom prijemnom dijagnozom imali su gotovo 8 puta manju verovatnoću za nastanak BI krvi izazvane MDRA u odnosu na pacijente sa hirurškom prijemnom dijagnozom (OR=0,131; 95% CI: 0,042-0,412), (p=0,001).

Pacijenti bez prethodne kolonizacije gornjeg respiratornog traka MDRA imali su dva puta manju verovatnoću za nastanak BI krvi u odnosu na prethodno kolonizovane pacijente (OR=0,499; 95% CI: 0,278-0,897), (p=0,02).

Pacijenti sa primenjenom MV u periodu rizika su imali gotovo tri puta veću verovatnoću za nastanak infekcije krvi u odnosu na pacijente bez MV (OR=2,589; 95% CI: 1,169-5,734), (p=0,019).

Porast indeksa invazivnih procedura za vrednost od jednog boda gotovo četiri puta je povećavao verovatnoću za nastanak infekcije krvi (OR=3,934; 95% CI:2,590-5,975), (p=0,000).

Pacijenti sa manje od dva komorbiditeta su imali gotovo tri puta manju verovatnoću za nastanak BI krvi u odnosu na pacijente sa registrovanim većim brojem komorbiditeta (dva i više), (OR=0,354; 95% CI:0,199-0,629) (p=0,000).

Pacijenti kod kojih u EAT nisu bili primenjivani derivata imidazola imali su dva puta manju verovatnoću za nastanak BI krvi u odnosu na pacijente kod koji su prethodno primenjivani ovi antibiotici (OR=0,418, 95% CI:0,195-0,897,) (p=0,025).

4.8. PREDIKTORI LETALNOG ISHODA PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* (14-DNEVNI LETALITET)

Od ukupno 164 pacijenta sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* letalni ishod u prvih 14 dana od dana izolovanja ovih mikroorganizama iz hemokulture je registrovan kod 42,1% (69/164) pacijenata.

4.8.1. SOCIO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA

U tabeli 36 su prikazane socio-demografske karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA prema ishodu lečenja.

Posmatrane grupe pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na prisustvo/odsustvo letaliteta su bile ujednačene u odnosu na pol, prethodnu hospitalizaciju (unazad šest meseci), prijem u JIN (od kuće ili iz druge bolnice/odeljenja), kolonizaciju na prijemu i imunosupresivni status na prijemu (tabela 36).

Statistički značajna razlika kod pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA i prisutnim letalitetom u prvih 14 dana od izolacije ovog mikroorganizma iz hemokulture je zabeležena za sledeće socio-demografske karakteristike: uzrast, Charlson skor za komorbiditet i prisustvo komorbiditeta na prijemu (tabela 36).

Tabela 36. Socio-demografske karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* prema prisustvu/odsustvu letaliteta

Socio-demografske karakteristike pacijenata	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2 / T-test/ Mann-Whitney	p
Pol (muški), n (%)	39 (56,5)	64 (67,4)	2,013	0,156
Uzrast, srednja vrednost \pm SD	62,1 \pm 12,8	56,3 \pm 17,2	t=2,38	0,018
Charlson comorbidity index, srednja vrednost \pm SD	3,30 \pm 1,84	2,62 \pm 2,11	U=2494,5	0,012
Prethodna hospitalizacija prisutna, n (%)	48 (69,6)	59 (62,1)	0,981	0,323
Primljen u jedinicu intenzivne nege iz druge bolnice/odeljenja, n (%)	53 (76,8)	70 (73,3)	0,2085	0,648
Prisutna kolonizacija MRSA na prijemu, n (%)	7 (10,1)	13 (13,7)	0,467	0,494
Prisutna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta MDRA, n (%)	45 (65,2)	73 (76,8)	2,676	0,102
Prisutna imunosupresija na prijemu, n (%)	11 (15,9)	9 (9,5)	1,5617	0,211
Prisustvo komorbiditeta na prijemu, n (%)	51 (73,9)	54 (56,8)	5,057	0,025
Prisutan jedan komorbiditet na prijemu, n (%)	26 (37,3)	35 (36,8)	0,012	0,913
Prisutno dve i/ili više komorbiditeta na prijemu, n (%)	25 (36,2)	19 (20,0)	5,364	0,021

*Fisher exact test

Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA i letalnim ishodom u prvih 14 dana od izolacije ovog mikroorganizma iz hemokulture su u proseku imali statistički značajno viši prosečni uzrast (62,1 \pm 12,8 godina) u odnosu na pacijente bez registrovanog letalnog ishoda (56,3 \pm 17,2 godine), (T-test; t=2,38, p=0,018), (tabela 36, 37).

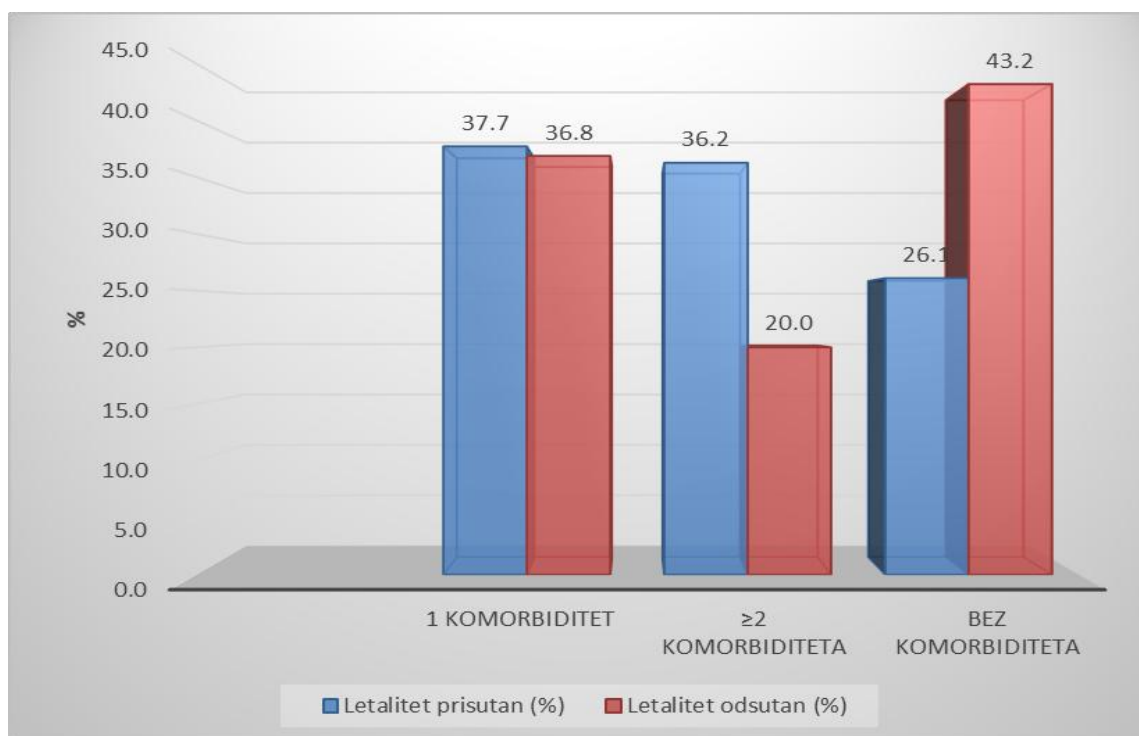
Tabela 37. Prosečan uzrast pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod

	n	Prosek	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Letalitet prisutan	69	62,1	12,8	58,47	65,82	22	83
Letalitet odsutan	95	56,3	17,2	53,18	59,45	18	89
Ukupno	164	58,7	15,7	56,35	61,19	18	89

SD*-standardna devijacija

Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA i prisutnim letalitetom su statistički značajno češće imali registrovan komorbiditet na prijemu u odnosu na pacijente bez letalnog ishoda ($p=0,025$), (tabela 36).

Prisustvo dva i više komorbiditeta je statistički značajno češće registrovano kod pacijenata sa letalitetom u odnosu na pacijente bez letaliteta ($p=0,021$), (tabela 36, grafikon 13).



Grafikon 13. Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA prema broju komorbiditeta i ishodu lečenja (%)

Najčešće registrovani komorbiditeti u grupi pacijenata sa letalnim ishodom bili su: hipertenzija (26,1%), dijabetes tip I (21,7%) i hronična bolest srca (18,8%).

U grupi bez letalnog ishoda u prvih 14 dana od izolacije MDRA iz hemokulture najčešće registrovani komorbiditeti bili su: hipertenzija (23,2%), hronična bolest srca (15,8%) i malignitet solidnog organa (12,6%), (tabela 37).

Tabela 37. Struktura komorbiditeta pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja

Komorbiditeti	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2	p
Malignitet solidnog organa, n (%)	11 (15,9)	12 (12,6)	0,364	0,547
Hematološki malignitet, n (%)	1 (1,4)	6 (6,3)		0,240*
Arterijska hipertenzija, n (%)	18 (26,1)	22 (23,2)	0,186	0,666
Bolest perifernih krvnih sudova, n (%)	7 (10,1)	8 (8,4)	0,143	0,705
Hronična bolest srca, n (%)	13 (18,8)	15 (15,8)	0,263	0,608
Dijabetes tip I, n (%)	15 (21,7)	6 (6,3)	8,516	0,003
Ulkus želuca, n (%)	8 (11,6)	7 (7,4)	0,854	0,354
Stanje nakon akutnog moždanog udara, n (%)	5 (7,2)	1 (1,1)		0,083*
Hronična bubrežna insuficijencija, n (%)	2 (2,9)	4 (4,2)		1,000*
Hronična opstruktivna bolest pluća, n (%)	4 (5,8)	7 (7,4)		0,762*
Stanje nakon akutnog infarkta miokarda, n (%)	3 (4,3)	1 (1,1)		0,311*
Sistemski lupus eritematodes, n (%)	1 (1,4)	3 (3,2)		0,639*
Ciroza jetre, n (%)	1 (1,4)	2 (2,1)		1,000*
Latio HCV, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)		1,000*
Latio HIV, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)		0,421*

*Fisher exact test

Utvrđeno je statistički značajno češće prisusvo dijabetesa tipa I u grupi pacijenata sa prisutnim letalitetom u odnosu na pacijente bez letalnog ishoda ($p=0,003$), (tabela37).

Prosečna vrednost Charlson skora za komorbiditet (*Charlson comorbidity index*) u grupi pacijenata sa letalnim ishodom je iznosila $3,30 \pm 1,84$, dok je u grupi bez letalnog ishoda bila $2,62 \pm 2,11$ (tabela 36, 38).

Tabela 38. Prosečne vrednosti Charlson skora za komorbiditet u odnosu na ishod lečenja

	n	Prosek	SD	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Letalitet prisutan	69	3,30	1,84	2,829	3,780	0	8
Letalitet odsutan	95	2,62	2,11	2,209	3,025	0	10
Ukupno	164	2,91	2,02	2,606	3,210	0	10

SD*-standardna devijacija

Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima Charlson skora za komorbiditet između posmatranih grupa (Mann-Whitney test; $U=2494,5$; $z=-2,51236$, $p=0,012$).

4.8.2. KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA ACINETOBACTER SPP. U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA

U tabeli 39 su prikazane kliničke karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA prema ishodu lečenja (prisustvo/odsustvo letaliteta).

Posmatrane grupe su bile ujednačene po prosečnim vrednostima ASA skora, prethodnim BI, kao i po prosečnoj dužini hospitalizacije do izolacije MDRA iz hemokulture.

Statistički značajna razlika u posmatranim grupama prema ishodu lečenja zabeležena je za sledeće kliničke karakteristike: prosečne vrednosti APACHE II skora, prijemne dijagnoze i poreklo infekcije krvi (tabela 39).

Tabela 39. Kliničke karakteristike pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja

Kliničke karakteristike pacijenata	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2 / T test/ U test	p-vrednost
APACHE II skor, srednja vrednost \pm SD	18,7 \pm 7,39	15,9 \pm 6,06	U=1388	0,002
ASA skor, srednja vrednost \pm SD	3,73 \pm 0,66	3,58 \pm 0,615	U=1168	0,211
Prijemna dijagnoza				
Opekotina, n (%)	5 (7,2)	2 (2,1)		0,133*
Politrama, n (%)	6 (8,7)	19 (20,0)	3,953	0,047
Abdominalne hirurške dijagnoze, n (%)	13 (18,8)	17 (17,9)	0,024	0,877
Vaskularne hirurške dijagnoze, n (%)	8 (11,6)	12 (12,6)	0,040	0,841
Neurohirurške dijagnoze, n (%)	7 (10,1)	6 (6,3)	0,803	0,370
Hirurgija glave i vrata, n (%)	0 (0,0)	2 (2,1)		0,509*
Akutna respiratorna insuficijencija, n (%)	11 (15,9)	6 (6,3)	3,986	0,046
Ostale pulmološke dijagnoze, n (%)	0 (0,0)	15 (15,8)		0,0002*
Kardiološke dijagnoze, n (%)	5 (7,2)	3 (7,2)		0,283*
Nefrološko/urološke dijagnoze, n (%)	0 (0,0)	2 (2,1)		0,509*
Sepsa, n (%)	12 (17,4)	9 (9,5)	2,244	0,134
Ostale infektološke dijagnoze, n (%)	2 (2,9)	2 (2,1)		1,000*
Ukupna dužina hospitalizacije u JIN (dani), srednja vrednost \pm SD	16,5 \pm 10,6	30,4 \pm 19,0	t=-5,51	<0,001
Dužina hospitalizacije do izolacije MDRA (dani), srednja vrednost \pm SD	12,2 \pm 9,31	13,1 \pm 8,5	t=-0,665	0,51
Poreklo infekcije krvi izazvane MDRA				
Izvor infekcije krvi 2° porekla, n (%)	38 (55,1)	37 (38,9)	4,187	0,041
Izvor infekcije 1° porekla, n (%)	31 (44,9)	58 (61,1)		
Prisutna prethodna bolnička infekcija	56 (81,2)	69 (72,6)	1,604	0,205
Infekcija operativnog mesta, n (%)	3 (4,3)	4 (4,2)		1,000*
Infekcija urinarnog trakta, n (%)	13 (18,8)	15 (15,8)	0,263	0,608
Pneumonija, n (%)	27 (39,1)	31 (32,6)	0,738	0,391
Infekcija krvi, n (%)	6 (8,7)	14 (14,7)	1,362	0,243
Infekcija centralnog nervnog sistema, n (%)	1 (1,4)	1 (1,1)		1,000*
Infekcija sistema za varenje, n (%)	1 (1,4)	3 (3,2)		0,639*
Infekcija opekotine, n (%)	2 (2,9)	0 (0,0)		0,175*
Sistemska infekcija, n (%)	3 (4,3)	1 (1,1)		0,311*

* Fisher exact test

Prosečne vrednosti APACHE II skora pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na ishod lečenja su prikazane u tabeli 40.

Tabela 40. Prosečne vrednosti APACHE II skora pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na ishod lečenja

	n**	Prosek APACHE II skor	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Letalitet prisutan	43	18,7	7,39	16,68	20,62	2	33
Letalitet odsutan	86	15,9	6,06	14,53	17,31	5	30
Ukupno	129	16,8	6,63	15,74	17,92	2	33

SD*-standardna devijacija

n**dostupan

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima APACHE II skora u grupi pacijenata sa letalnim ishodom u odnosu na grupu bez registrovanog letalnog ishoda (Mann Whitney test, $U=1388$, $z=-2,3$, $p=0,002$).

Najčešće prijemne dijagnoze u grupi pacijenata sa letalnim ishodom bile su: abdominalna hirurška dijagnoza (18,8%), sepsa (17,4%) i akutna respiratorna insuficijencija (15,9%). Kod pacijenata bez registrovanog letalnog ishoda najčešće su registrovane: politrauma (20,0%), abdominalna hirurška dijagnoza (17,9%) i vaskularna hirurška dijagnoza (12,6%), (tabela 39).

Pacijenti sa registrovanim letalnim ishodom u prvih 14 dana od izolacije MDRA iz hemokulture su statistički značajno češće na prijemu imali akutnu respiratornu insuficijenciju (ARI), ($p=0,046$), dok su u grupi pacijenata bez letalnog ishoda u posmatranom periodu statistički značajno češće bile prisutne ostale pulmološke dijagnoze ($p=0,0002$) i politrauma ($p=0,047$), (tabela 39).

U tabeli 41 je prikazana distribucija infekcije krvi izazvane MDRA prema poreklu i ishodu lečenja.

Infekcija krvi primarnog porekla je statistički značajno češće bila registrovana u grupi bez registrovanog letalnog ishoda ($p=0,041$).

Infekcija krvi sekundarnog porekla je statistički značajno češće bila prisutna u grupi pacijenata sa letalnim ishodom ($p=0,041$), ali bez registrovane statistički značajne razlike u odnosu primarni fokus (pneumonija, infekcija operativnog mesta, infekcija urinarnog trakta), (tabela 41).

Tabela 41. Poreklo infekcije krvi izazvane multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja

Poreklo infekcije krvi izazvane MDRA	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2	P
1° poreklo, n (%)	31 (44,9)	58 (61,1)	4,187	0,041
2° poreklo pneumonije, n (%)	31 (44,9)	35 (36,8)	1,086	0,297
2° poreklo infekcije operativnog mesta, n (%)	3 (4,3)	2 (2,1)		0,651*
2° poreklo infekcije urinarnog trakta, n (%)	3 (4,3)	1 (0,0)		0,311*
2° ukupno, n (%)	38 (55,1)	37 (38,9)	4,187	0,041

* Fisher exact test

4.8.3. PRETHODNA PRIMENA INVAZIVNIH PROCEDURA KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRV I IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA

U tabeli 42 je prikazana prethodna primena invazivnih procedura (pre izolacije MDRA), kao i prosečan broj dana primene invazivnih nastavaka u toku hospitalizacije pacijenata sa infekcijom krvi u odnosu na ishod lečenja.

Tabela 42. Prethodna primena invazivnih procedura kod pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja

Invazivne procedure	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	$\chi^2 /$ T-test	p-vrednost
Prisustvo invazivne procedure, n (%)	68 (98,6%)	94 (98,9)	0,052	0,819
Index invazivnih procedura, srednja vrednost \pm SD	3,80 \pm 1,08	3,80 \pm 1,04	t=0.715E-02	0,99
Prethodna primena urinarnog katetera, n (%)	68 (98,6)	94 (98,9)	0,052	0,819
Broj dana sa urinarnim kateterom, srednja vrednost \pm SD	16,9 \pm 10,7	30,9 \pm 17,9	t=-5,75	<0,001
Prethodna primena centralnog vaskularnog katetera, n (%)	64 (92,8)	88 (92,6)	0,001	0,976
Broj dana sa centralnim vaskularnim kateterom, srednja vrednost \pm SD	15,3 \pm 10,3	27,5 \pm 15,5	t=-5,49	<0,001
Prethodna primena perifernog vaskularnog katetera, n (%)	52 (75,4)	76 (80,0)	0,502	0,479
Broj dana sa perifernim vaskularnim kateterom, srednja vrednost \pm SD	9,0 \pm 8,0	15,5 \pm 18,0	t=-2,46	<0,001
Prethodna primena dijaliznog katetera, n (%)	17 (24,6)	14 (14,7)	2,556	0,109
Broj dana sa dijaliznim kateterom, srednja vrednost \pm SD	11,2 \pm 7,5	28,6 \pm 22,4	t=-3,01	0,005
Prethodna primena mehaničke ventilacije, n (%)	61 (88,4)	88 (92,6)	0,859	0,354
Broj dana na mehaničkoj ventilaciji, srednja vrednost \pm SD	14,9 \pm 10,5	24,5 \pm 17,4	t=-3,82	0,0002
Operacija unazad 30 dana, n (%)	43 (62,3)	64 (67,4)	0,449	0,503

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima indeksa invazivnih procedura pre izolacije MDRA iz hemokulture, niti je utvrđena statistički značajna razlika u primeni pojedinačno posmatranih invazivnih procedura u periodu rizika u posmatranim grupama pacijenata (tabela 42).

U grupi pacijenata bez registrovanog letalnog ishoda zabeležena je statistički značajno duža upotreba (u danima) svih invazivnih nastavaka u odnosu na grupu sa prisutnim letalitetom (tabela 42).

4.8.4. PRETHODNA PRIMENA ANTIMIKROBNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA

U tabeli 43 je prikazana prethodna primena antimikrobnih lekova kod pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na ishod lečenja. Posmatrane grupe su bile uporedive u odnosu na učestalost prethodne primene antibiotika (unazad 14 dana od izolacije MDRA iz hemokulture), (95,6% vs. 96,8%), kao i u odnosu na broj klasa antibiotika upotrebljenih u empirijskoj antimikrobnoj terapiji (EAT), (tabela 43).

Tabela 43. Prethodna primena antimikrobnih lekova kod pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja

Prethodna primena antibiotika u EAT*	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2	p-vrednost
Prisutna prethodna primena antibiotika, n (%)	66 (95,6)	92 (96,8)		0,697*
Jedna do tri klase antibiotika u IEAT, n (%)	44 (63,7)	63 (66,3)	0,114	0,735
Četiri i/ ili više klasa antibiotika u IEAT, n (%)	22 (31,8)	29 (30,5)	0,034	0,853

EAT*-empirijska antimikrobna terapija

U tabeli 44 prikazane su klase antibiotika upotrebljene u EAT pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na ishod lečenja.

Najčešće korištene klase antibiotika u EAT su bile iste u posmatranim grupama (cefalosporini III generacije, derivati imidazola, hinoloni i karbapenemi), (tabela 44).

Tabela 44. Klase antibiotika upotrebljene u empirijskoj antimikrobnoj terapiji pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja

Klase antibiotika upotrebljene u empirijskoj anitimikrobnoj terapiji	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2	p-vrednost
Penicilini, n (%)	13 (18,8)	16 (16,8)	0,109	0,741
Cefalosporini I generacije, n (%)	1 (1,4)	2 (2,1)		1,000*
Cefalosporini II generacije, n (%)	14 (20,3)	29 (30,5)	2,137	0,144
Cefalosporini III generacije, n (%)	39 (56,5)	49 (51,6)	0,393	0,531
Cefalosporini IV generacije, n (%)	10 (14,5)	3 (3,2)		0,016*
Aminoglikozidi, n (%)	9 (13,0)	9 (9,5)	0,521	0,470
Linkozamidi, n (%)	5 (7,2)	8 (8,4)		1,000*
Hinoloni, n (%)	27 (39,1)	39 (41,1)	0,061	0,804
Derivati imidazola, n (%)	37 (53,6)	59 (62,1)	1,185	0,276
Karbapenemi, n (%)	23 (33,3)	37 (38,9)	0,543	0,461
Glikopeptidi, n (%)	16 (23,2)	24 (25,3)	0,093	0,760
Linezolid, n (%)	5 (7,2)	5 (5,3)		0,744*
Azitromicin, n (%)	2 (2,9)	5 (5,3)		0,700*
Glicilciklinski antibiotici (tigacil), n (%)	5 (7,2)	2 (2,1)		0,133*
Polimiksini (kolistin), n (%)	1 (1,4)	3 (3,2)		0,639*

* Fisher exact test

Statistički značajna razlika je registrovana samo u odnosu na prethodnu primenu cefalosporina IV generacije u grupi pacijenata sa letalnim ishodom ($p=0,016$), (tabela 44).

U tabeli 44 prikazana je adekvatnost primenjene EAT u odnosu na rezultate antibiograma.

Neadekvatna EAT je bila registrovana kod 56,5% (39/69) pacijenata sa letalnim ishodom, odnosno kod 43,2% (41/95) pacijenata bez registrovanog letalnog ishoda u posmatranom periodu.

Adekvatna EAT je registrovana kod 10,1% (7/69) pacijenata sa letalnim ishodom, odnosno kod 12,6% (12/95) pacijenata bez letalnog ishoda (tabela 44).

Tabela 44. Empirijska antimikrobna terapija prema rezultatima antibiograma

Empirijska antimikrobna terapija prema rezultatima antibiograma	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2	p-vrednost
Adekvatna, n (%)	7 (10,1)	12 (12,6)	0,241	0,623
Neadekvatna, n (%)	39 (56,5)	41 (43,2)	2,856	0,091
Nije testirano antibiogramom, n (%)	20 (29,0)	39 (41,1)	2,527	0,112
Bez antimikrobne terapije, n (%)	3 (4,3)	3 (3,2)		0,697*

* Fisher exact test

Nije utvrđena statistički značajna razlika u posmatranim grupama u odnosu na adekvatnost upotrebe EAT prema antibiogramu.

4.8.4.1. ANTIMIKROBNA TERAPIJA NAKON IZOLACIJE MULTIREZISTENTNIH BAKTERIJA *ACINETOBACTER SPP.* U ODNOSU NA ISHOD LEČENJA

Nakon izolacije MDRA iz hemokulture 52,2% (36/69) pacijenata sa prisutnim letalitetom je primalo neadekvatnu antimikrobnu terapiju, dok je 27,5% (19/69) primalo adekvatnu terapiju prema antibiogramu (tabela 45).

U grupi pacijenata bez registrovanog letaliteta 51,5% (49/95) pacijenata je primalo adekvatnu, dok je 24,2% (23/95) bilo sa neadekvatnom antimikrobnom terapijom nakon dobijanja rezultata antibiograma (izolacije MDRA iz hemokulture), (tabela 45).

Tabela 45. Antimikrobna terapija nakon izolacije multirezistentnih *Acinetobacter spp.* u odnosu na ishod lečenja (prema antibiogramu)

Antimikrobna terapija nakon izolacije multirezistentnih <i>Acinetobacter spp.</i> (prema antibiogramu)	Letalitet prisutan (N=69)	Letalitet odsutan (N=95)	χ^2	p-vrednost
Neadekvatna terapija prema antibiogramu, n (%)	36 (52,2)	23 (24,2)	13,569	0,0002
Adekvatna terapija prema antibiogramu, n (%)	19 (27,5)	49 (51,5)	9,519	0,002
Nije testirano antibiogramom, n (%)	14 (20,3)	22 (23,2)	0,192	0,661
Bez terapije, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)		1,000*

* Fisher exact test

Pacijenti bez registrovanog letaliteta u prvih 14 dana od izolacije MDRA iz hemokulture su statistički značajno češće primali adekvatnu antimikrobnu terapiju u odnosu na pacijente sa registrovanim letalitetom ($p=0,002$).

Pacijenti sa letalnim ishodom su statistički značajno češće imali uključenu neadekvatnu antimikrobnu terapiju nakon izolacije MDRA u odnosu na pacijente bez registrovanog letaliteta ($p=0,0002$), (tabela 45).

Prosečan broj dana u JIN od izolacije MDRA do završetka hospitalizacije je za pacijente sa registrovanim letalnim ishodom i primenjenom neadekvatnom antimikrobnom terapijom iznosio $3,22 \pm 3,02$ dana, dok su pacijenti bez letaliteta u proseku boravili $13,0 \pm 14,7$ dana (tabela 46).

Tabela 46. Prosečan broj dana hospitalizacije od izolacije multirezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* do završetka hospitalizacije u jedinici intenzivne nege kod pacijenata sa neadekvatnom antimikrobnom terapijom

	N	Prosek	SD*	95% Interval poverenja		Minimum	Maksimum
				Donja granica	Gornja granica		
Letalitet prisutan	36	3,22	3,02	0,051	6,393	0	13
Letalitet odsutan	23	13,0	14,7	8,903	16,84	0	52

SD*-standardna devijacija

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnom broju dana hospitalizacije od izolacije MDRA iz hemokulture do završetka hospitalizacije kod pacijenata sa letalnim ishodom i ordiniranom neadekvatnom antimikrobnom terapijom ($t=-3,80$, $p=0,0003$).

4.8.5. MULTIVARIJANTNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA FAKTORA RIZIKA ZA LETALNI ISHOD PACIJENATA SA INFEKCIJOM KRVI IZAZVANOM MULTIREZISTENTNIM IZOLATIMA *ACINETOBACTER SPP.* (14-DNEVNI LETALITET)

U tabeli 47 prikazani su rezultati multivarijantne logističke regresione analize faktora rizika za letalni ishod (14-dnevi letalitet) pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA.

Direktna logistička regresija je bila sprovedena kako bi se ocenio uticaj više faktora na verovatnoću letalnog ishoda pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA. Ceo model sa svim prediktorima je bio statistički značajan ($\chi^2(9) = 30,858$, $p < 0,0001$). Model u celini objašnjava između 21,4% i 29,7% (Nagelkerke R^2) varijacije u ishodu i tačno klasifikuje 75,8% slučajeva (tabela 47).

U modelu multivarijantne logističke regresije, među svim posmatranim nezavisnim varijablama, samo su tri nezavisne promenjive dale jedinstven statistički značajan doprinos modelu (uzrast, prijemna dijagnoza akutne respiratorne insuficijencije i neadekvatna antimikrobna terapija).

Najjači prediktori u modelu su bili prijemna dijagnoza akutne respiratorne insuficijencije i primena neadekvatne antimikrobne terapije nakon izolacije MDRA iz hemokulture.

Sa porastom godina života za jednu godinu verovatnoća za letalan ishod se povećavala za 3,4% (OR=1,034; 95% CI: 1,002-1,067, $p=0,037$).

Pacijenti sa prijemnom dijagnozom akutne respiratorne insuficijencije imaju 5 puta veću verovatnoću za letalan ishod u odnosu na pacijente sa hirurškom prijemnom dijagnozom (OR=5,192; 95% CI: 1,301-20,728, $p=0,020$).

Primena neadekvatne antimikrobne terapije (prema antibiogramu) gotovo 5 puta povećava verovatnoću za letalan ishod u odnosu na pacijente koji su primali adekvatnu antimikrobnu terapiju (OR=4,900; 95% CI: 1,567-15,324, $p=0,006$).

Tabela 47. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize faktora rizika za letalni ishod pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom multirezistentnim izolatima *Acinetobacter spp.*

Nezavisne promenjive	B	SD*	Wald	df	p-vrednost	OR (količnik verovatnoće)	95% Interval poverenja	
							Minimum	Maksimum
Uzrast	0,033	0,016	4,332	1	0,037	1,034	1,002	1,067
Izvor infekcije krvi	0,677	0,496	1,861	1	0,173	1,968	0,744	5,208
Hirurška prijerna dijagnoza (konstanta)			12,141	5	0,033			
Internistička	-0,897	0,663	1,829	1	0,176	0,408	0,111	1,496
Infektološka	0,412	0,667	0,382	1	0,537	1,510	0,409	5,576
Politrauma	-0,920	0,758	1,472	1	0,225	0,399	0,090	1,762
Opekotina	1,379	1,427	0,934	1	0,334	3,972	0,242	65,151
ARI**	1,647	0,706	5,439	1	0,020	5,192	1,301	20,728
Adekvatna antibiotska terapija (konstanta)			7,612	2	0,022			
Neadekvatna antibiotska terapija	1,589	0,582	7,462	1	0,006	4,900	1,567	15,324
Antibiotska terapija nije testirana antibiogramom	0,641	0,589	1,182	1	0,277	1,897	0,598	6,020
Konstanta	-3,816	1,094	12,163	1	0,000	0,022		

ARI**-akutna respiratorna insuficijencija

SD*-standardna devijacija

5. DISKUSIJA

Bakterije roda *Acinetobacter* su striktno aerobne Gram-negativne kokoidne bakterije, široko rasprostranjene u spoljašnjoj sredini. Članovi ovoga roda su tokom poslednjih decenija su od relativno bezopanih postali izuzetno značajni uzročnici različitih BI sa potencijalom brzog razvoja rezistencije na sve do sada upotrebljene antibiotike za njihovo lečenje (1-9, 255-256).

Prevalencije BI izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* se razlikuju u zavisnosti od geografske lokacije i socio-demografskih karakteristika hospitalizovanih (257-261). U studiji preseka koja je 2007. godine sprovedena u JIN u 75 zemalja registrovana prevalencija BI izazvanih ovim uzročnicima iznosila je 19,2% u Aziji, 17,1% u Istočnoj Evropi, 14,8% u Africi, 13,8% u Centralnoj i Južnoj Americi, 5,6% u Zapadnoj Evropi, 4,4% u Okeaniji i 3,7% u Severnoj Americi (261).

BI izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* najčešće se registruju u JIN i hirurškim odeljenjima, što je povezano sa oportunističkom prirodom ovog mikroorganizma (115, 255, 257). U JIN u Evropi 21,8% pneumonija, 17,1% infekcija krvi i 11,9% infekcija urinarnog trakta je izazvano bakterijama *Acinetobacter spp.* (261). Rezultati nadzora nad BI u AP Vojvodini u periodu 2012-2015. godina takođe pokazuju da ove bakterije najčešće izazivaju pneumoniju (40,5%) i infekciju krvi (34,7%), dok se ređe registruju kao uzročnici infekcije urinarnog trakta (9,5%) i infekcije operativnog mesta (7,2%), (262).

Poslednjih decenija beleži se rast učešća ovih mikroorganizama u strukturi BI krvi širom sveta (10, 12, 13, 15, 27, 35, 36, 38). U periodu 1995-2002. godina u SAD vrsta *A. baumannii* je bila na 10-om mestu i činila 1,3% svih monomikrobnih BI krvi. Registrovana incidencija BI krvi izazvanih bakterijama *Acinetobacter spp.* u svim odeljenjima u SAD je tada iznosila 0,6/10.000 prijema (38, 263). U poslednjih deset godina u SAD učešće BI krvi izazvanih *Acinetobacter spp.* se kreće od 10% do 30% u različitim zdravstvenim ustanovama, dok incidencija u svim odeljenjima bolnica iznosi oko 1/10.000 prijema (263).

U AP Vojvodini je takođe registrovan rast učešća bakterija *Acinetobacter spp.* u strukturi uzročnika BI krvi. U III nacionalnoj studiji preseka BI sprovedenoj 2011. godine bakterije *Acinetobacter spp.* su činile 11,5% laboratorijski potvrđenih uzročnika BI krvi u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa u AP Vojvodini (264). Rezultati nadzora nad BI u

AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina pokazuju da se bakterije *Acinetobacter spp.* nalaze na trećem mestu u strukturi uzročnika BI krvi sa prosečnim učešćem od 12,5% (174/1397) (262).

Učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura ima rastući trend u većini zemljama, mada se prevalencije razlikuju od zemlje do zemlje, u odnosu na tip zdravstvene ustanove (nivou zdravstvene zaštite) i vrstu odeljenja. U tercijarnim zdravstvenim ustanovama učešće izolata *Acinetobacter spp.* (*A. baumannii*) u strukturi hemokultura kreće se od 4,9% u Južnoj Indiji, 9,3% u Iraku do 16,2% u Severoistočnom Tajlandu (265-267). Najviše učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura registruje se u JIN širom sveta (20,2% u Rumuniji, 13,6% u Maroku, 13,3% u Slovačkoj, 12,8% u Estoniji, 12,7% u Indiji, 9,2% u Italiji), (127, 257, 267).

U periodu 2013-2015. godina učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u Vojvodini iznosilo 13,9%. U ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite učešće posmatranih mikroorganizama u strukturi hemokultura je bilo značajno više u odnosu na sekundarni nivo zdravstvene zaštite (14,0% vs. 6,1%), ($p < 0,0001$).

Izolati *Acinetobacter spp.* su u periodu 2013-2015. godina činili 14,7% u strukturi pozitivnih hemokultura pacijenata Kliničkog centra Vojvodine, dok su u istraživanju sprovedenom u periodu 2008-2011. godina učestvovali sa 7,8% (21), što ukazuje na značajan rast učešća ovih mikroorganizama u strukturi hemokultura pacijenata hospitalizovanih u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite.

Gotovo svi primoizolati *Acinetobacter spp.* (96,1% (196/204)) iz uzoraka hemokultura u našem istraživanju su bili registrovani u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite. Distribucija primoizolata u odnosu na nivo zdravstvene zaštite je u saglasnosti sa podacima pasivnog nadzora nad laboratorijski potvrđenim uzročnicima iz hemokultura u AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina. Najviše prijava (78,7%) laboratorijski potvrđenih uzročnika *Acinetobacter spp.* iz hemokultura je registrovano u Južnobačkom okrugu, gde su skoncentrisane sve ustanove tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u AP Vojvodini, dok u Severnobanatskom i Srednjobanatskom okrugu nije prijavljen niti jedan izolat *Acinetobacter spp.* iz hemokulture (zdravstvene ustanove sekundarnog nivoa), (262). Registrovana distribucija primoizolata *Acinetobacter spp.* u istraživanju posledica je neadekvatnog (neujednačenog i nedovoljnog) uzorkovanja hemokultura u zdravstvenim ustanovama

sekundarnog nivoa, kao i organizacije našeg zdravstvenog sistema gde se značajan deo teških pacijenata koji zahtevaju lečenje u JIN, odnosno hirurško zbrinjavanje transportuje u ustanove tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite.

Incidencije BI krvi izazvanih bakterijama *Acinetobacter spp.* se razlikuju u zavisnosti od geografske oblasti (procenat rezistentnih izolata), epidemiološke situacije u zdravstvenoj ustanovi (epidemija/endemija), njenih karakteristika (veličina bolnice, vrsta odeljenja) i od primenjenih mera prevencije i kontrole BI (126, 268). Incidencija bakterijemija izazvanih *Acinetobacter spp.* u periodu 2013-2015. godina u tercijarnim zdravstvenim ustanovama u Vojvodini je u proseku iznosila 13,3 /10.000 prijema godišnje što je u skladu sa zabeleženom incidencijom u državama Južne Evrope (40).

Vrsta *A. baumannii* pokazuje impresivnu sposobnost brzog razvoja i širenja rezistencije na gotovo sve antibiotike primenjene u njihovom lečenju, što se objašnjava dugotrajnom evolutivnom izloženošću ovih bakterija mikroorganizmima u zemlji koji produkuju antibiotike (114). Osim urođene rezistencije na mnoge uobičajeno korišćene antibiotike (na većinu β -laktamskih antibiotika, prvu i drugu generacija cefalosporina), (21, 25, 100, 101), bakterije *Acinetobacter spp.* procesima horizontalnog transfera gena rezistencije mogu veoma brzo razviti mehanizme rezistencije na nove antibiotike širokog spektra (43, 269).

Prevalencija rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na gotovo sve testirane antibiotike raste u većini zemljama, mada su prisutne značajne geografske razlike, koje su pre svega posledica različite prakse primene antibiotika širokog spektra (selektivni pritisak antibiotika), (43, 269). Porast rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na karbapeneme na svetskom nivou registruju sistemi nadzora nad AMR od početka 21-og veka. Još tada su rezultati nadzora nad AMR izolata *A. baumannii* iz svetske kolekcije (SENTRY- *Antimicrobial Surveillance Program*) pokazali da postoji značajna razlika u njihovoj osetljivosti na karbapeneme na globalnom nivou. Najviši procenat izolata osetljivih na karbapeneme (oko 90%) tada je zabeležen u Severnoj Americi, dok su izolati smanjene osetljivosti (rezistentni) bili registrovani u Evropi, Aziji i u Latinskoj Americi (oko 26%), (269, 270). Prema rezultatima SENTRY programa u periodu 2001-2004. godina prosečna rezistencija izolata *A. baumannii* na karbapeneme na svetskom nivou je iznosila oko 15%, da bi u periodu 2005-2009. godina dostigla 50% (269, 270). Rast rezistencije na karbapeneme izolata *A. baumannii* registrovali su i nacionalni sistemi nadzora nad AMR u zemljama Jugoistočne Azije. U Tajvanu je u periodu 2002-2010. godina registrovan rast rezistencije na imipenem od 55,3% (269), dok je u Koreji u periodu

2006-2011. godina zabeležen rast rezistencije na imipenem od 40,8% (271). U zemljama Latinske Amerike prema rezultatima SENTRY programa u periodu 1997-2010. godina rezistencija na karbapeneme se kretala od 6,8% do 84,9% (271, 272). Slične rezultate pokazuju i rezultati nadzora nad AMR u SAD gde je u periodu 1999-2013. godina registrovan rast rezistencije na karbapeneme od 5,9% do 63% (119, 273, 274). Samo se u nekim zemljama (Holandija, Norveška, Finska i Japan) sa niskom prevalencijom MDRA (<1%) ne registruje porast učešća MDRA u strukturi BI (114, 118, 275, 276).

Osim delova Južne i Jugoistočne Evrope, ostale geografske oblasti sa visokom prevalencijom izolata *A. baumannii* rezistentnih na karbapeneme su Južna i Jugoistočna Azija, Južna Amerika i Bliski Istok (276, 277).

Prema rezultatima MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*) programa koji je obuhvatio 11 evropskih zemalja rezistencija izolata *A. baumannii* na imipenem i meropen je u periodu 1997-2000. godina iznosila 16%, odnosno 18%, da bi 2006. godine dostigla 42,5% na imipenem i 43,4% na meropenem (109, 278, 279).

U Evropi je još početkom 21-og veka bila očigledna razlika u geografskoj distribuciji izolata *Acinetobacter spp.* rezistentnih na karbapeneme sa rastućom prevalencijom idući ka jugu evropskog kontinenta (270), što su kasnije potvrdili i rezultati evropskog sistema nadzora (*EARS-Net data call*) nad AMR (276). Bakterije roda *Acinetobacter* izolovane iz primarno sterilnih bioloških materijala (krv, likvor) su uključene u evropski sistem nadzora nad antimikrobnom rezistencijom i potrošnjom antibiotika od 2013. godine (270). Najčešći fenotip rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* u 2014. godini je bila kombinovana rezistencija na hinolone, aminoglikozide i karbapeneme, registrovana u gotovo 50% prikupljenih izolata (276). U 2014. godini najviša učestalost MDRA zabeležena je u baltičkim zemljama (Estonija, Litvanija) i u zemljama Južne i Jugoistočne Evrope (Španija, Italija, Grčka, Kipar, Hrvatska, Rumunija), dok je najniži procenat MDRA (<1%) zabeležen na Severu Evrope (Finska, Danska, Holandija, Belgija i Luksemburg), (276). Veoma slična epidemiološka situacija u pogledu distribucije multirezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* u državama članicama EU je zabeležena i u 2015. godini (280).

Visok procenat (71,4%-95,1%) multirezistentnih izolata *A. baumannii* potvrđuju i rezultati istraživanja sprovedenih u JIN u državama Južne i Jugoistočne Evrope (Italija, Grčka, Španija, Portugalija, Turska, Bugarska), kao i u zemljama u neposrednom okruženju (Hrvatska, Rumunija), (281-286). U Hrvatskoj u periodu 2002-2007. godina registrovana rezistencija na

imipenem nije prelazila 10%, odnosno 20% na meropenem. U periodu 2009-2011. godina procenti rezistencije na imipenem i meropenem se izjednačavaju i pokazuju rast od 23% do 64%, da bi poslednjih godina u većim hrvatskim bolnicama rezistencija na karbapeneme dostigla 90% (287).

Sličan trend rasta rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* beleži se i u Republici Srbiji, odnosno u Vojvodini gde je 2002. godine samo 3,8% izolata bilo rezistentno na karbapeneme (288) da bi 2011. godina rezistencija dostigla 70% (21). Naša zemlja je od 2013. godine uključena u CESAR program (*Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance*) u kom se po istim metodološkim principima kao i u evropskoj mreži prikupljaju podaci o AMR. Rezultati ispitivanja antimikrobne osetljivosti izolata *Acinetobacter spp.* iz primarno sterilnih bioloških materijala 2013. godine u Republici Srbiji su pokazali da je procenat rezistencije na karbapeneme iznosio 93%, na aminoglikozide 91% i na fluorohinolone 91% (119, 289, 290).

Prema rezultatima CDDEP (*Center for Disease Dynamics, Economics & Policy*) rezistencija izolata *Acinetobacter spp.* iz uzoraka primarno sterilnih bioloških materijala u periodu 2012-2014. godina kretala se u rasponu od 43% (SAD) do 93% (Srbija) na karbapeneme, od 31% (SAD) do 81% (Indija) na amikacin, od 32% (SAD) do 91% (Srbija, Indija) na aminoglikozide i od 50% (SAD) do 91% (Srbija) na fluorohinolone (119). Prosečna rezistencija izolata *Acinetobacter spp.* na polimiksin (kolistin) u Evropi je 2014. godine iznosila 4% i ovi panrezistentni izolati su najčešće registrovani u državama Južne Evrope (Grčka, Italija), (276). Izolati rezistentni na kolistin iz uzoraka primarno sterilnih bioloških materijala su registrovani širom sveta (Indija (3%), Južna Afrika (4%)), (119).

Prema rezultatima različitih istraživanja rezistencija izolata *A. baumannii* se kreću od 31,8% do 92,1% na ceftazidim, od 8,8% do 89,9% na imipenem, od 12,2% do 89,9% na piperacilin/ tazobaktam, od 28,8% do 91,6% na fluorohinolone i od 30,0% do 90,3% na aminoglikozide (257, 258, 291). Rezistencija na kolistin iz različitih uzoraka biološkog materijala je različita (5,3% u SAD, 2,7% u Južnoj Africi, 1,2% u Indiji, 0,9% u Tunisu i 0,5% u Saudijskoj Arabiji), (257-259). U većini studija u Aziji, Evropi, Severnoj i Južnoj Americi prosečna rezistencija na kolistin ne prelazi 7%, mada su zabeležene i značajno više prevalencije u nekim istraživanjima u Bugarskoj (16,7%) i u Španiji (19,1%), (260).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je 96,1% (196/204) primoizolata *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura pacijenata starijih od 18 godina u zdravstvenim

ustanovama u Vojvodini pokazivalo smanjenu osetljivost na najmanje tri grupe antibiotika, odnosno bilo je multirezistentno. U istraživanju je utvrđen veoma visok procenat rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* (>90%) na gotovo sve ispitivane antibiotike: na kombinaciju piperacilin/tazobaktam (97,3%), ceftazidim (96,5%), cefepim (94,6%), gentamicin (94,9%), amikacin (93,4%), ciprofloksacin (96,1%), imipenem (93,1%), meropenem (93,1%) i doripenem (93,6%). Nešto niži procenat rezistentncije zabeležen je na ampicilin/sulbaktam (84,4%), dok je najniži procenat rezistencije registrovan na tobramicin (59,2%). Svi izolati *Acinetobacter spp.* u periodu našeg istraživanja su bili osetljivi na kolistin.

Analizom kretanja procenta rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura na pojedinačne antibiotike u trogodišnjem periodu istraživanja nije registrovan njihov statistički značajan porast, odnosno nije potvrđena nulta hipoteza u istraživanju. U pojedinim godinama istraživanja broj testiranih izolata na određene antibiotike je bio nedovoljan (< 30 izolata po antibiotiku), što ukazuje da je za validnu analizu trenda rezistencije na pojedinačne antibiotike potreban duži period praćenja. U istraživanju je ustanovljeno statistički značajno smanjenje procenta rezistencije samo na cefepim (od 98,5% u 2014. godini do 83,3% u 2015. godini), ($p=0,025$).

U istraživanju je zabeležena statistički značajna razlika u učestalosti rezistencije primoizolata *Acinetobacter spp.* na ampicilin/sulbaktam (94,5% vs. 73,5%), ($p=0,004$) i na cefepim (87,8% vs. 98,1%), ($p=0,028$) u različitim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u AP Vojvodini. Registrovana je i razlika u rezistenciji izolata *Acinetobacter spp.* na karbapeneme (imipenem, meropenem) i na doripenem, ali bez utvrđene statistički značajne razlike. Uočene razlike su posledica strukture pacijenata hospitalizovanih u posmatranim JIN, odnosno razlika u primenjivanim antibioticima.

Poređenjem procenta rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na pojedine ispitivane antibiotike u našem istraživanju sa rezultatima studije koja je sprovedena u Kliničkom centru Vojvodine u periodu 2009-2011. godina uočava se rast rezistencije na cefepim (od 88,2% do 94,6%), kombinaciju piperacilin/tazobaktam (od 90,2% do 98,1%), gentamicin (od 89,8% do 95,0%), iminepem i meropenem (od 69% do 93,8%) i ampicilin/ sulbaktam (od 71,3% do 94,5%), (21).

Prosečna rezistencija na karbapeneme izolata *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura u našem istraživanju je bila viša od rezistencije prikazane u izveštajima sistema nadzora nad AMR u Evropi, Americi, zemljama Azije, kao i od rezultata mnogih istraživanjima

široj svetu (263, 276-283, 292, 293). U istraživanju sprovedenom u jednoj tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi u Zapadnoj Kini u periodu 2009-2013. godina zabeležen je veoma visok procenat rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* iz hemokultura na gotovo sve ispitivane antibiotike (>90%), izuzev na amikacin (52,0%), tobramicin (87,4%) i trimetoprim/sulfametoksazol (69,3%), (138).

Veoma visoke procenat rezistencije navode i istraživači u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi u Saudijskoj Arabiji u periodu 2005-2010. godina, gde su svi izolati *Acinetobacter spp.* iz hemokultura bili rezistentni na najmanje tri klase antibiotika, dok je 73,3% (44/60) izolata pokazivalo smanjenu osetljivost na čak pet klasa antibiotika. U ovom istraživanju zabeleženo je 1,7% (1/60) izolata smanjene osetljivosti na polimiksin (277). U nekim zemljama Južne Evrope (Italija) beleži se viši procenat rezistencije na karbapeneme (96,6%), mada je u tim istraživanjima prikazana ukupna rezistencija izolata *Acinetobacter spp.* dobijena iz različitih uzoraka bioloških materijala, uključujući i briseve gornjeg respiratornog trakta (115).

Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa nedavno objavljenim rezultatima studije sprovedene u Kliničkom centru Srbije (2013. godina), koja je pokazala veoma visoko učešće MDRA (98,3% (174/177)) u strukturi primoizolata *Acinetobacter spp.* iz hemokultura, kao i visok procenat rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na gotovo sve ispitivane antibiotike (289). Značajno niže učešće izolata *Acinetobacter spp.* (69,35%) registrovano je i u istraživanju sprovedenom u periodu 2011-2015. godina u JIN u Kliničkom centru u Kragujevcu (239).

Prevalencija rezistentnih izolata *A. baumannii* u zdravstvenoj ustanovi zavisi od uticaja više faktora: selektivnog pritiska antibiotika širokog spektra, klonalnog širenja rezistentnih mikroorganizama, prisustva rezervoara u bolničkoj sredini i stepena primene mera prevencije i kontrole BI (98, 99). Srbija je jedna od evropskih zemalja sa visokom prevalencijom rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* na gotovo sve ispitivane antibiotike i sa relativno visokom upotrebom antibiotika u hospitalnim i drugim zdravstvenim ustanovama (117, 294). Međutim, osim visokog selektivnog pritiska određenih klasa antibiotika koje su najčešće odgovorne za razvoj rezistencije, održavanju visoke prevalencije rezistentnih izolata značajno doprinose i propusti u primeni mera prevencije i kontrole BI, što je moguće potvrditi jedino primenom molekularnih metoda tipizacije (40, 67, 199, 200, 295).

JIN se označavaju "epicentrima BI" zbog osetljive populacije pacijenata i povećanog rizika za sticanje infekcije usled primene različitih invazivnih procedura u dijagnostici i terapiji. JIN su i epicenter razvoja antimikrobne rezistencije, odnosno predstavljaju "fabrike za

proizvodnju, diseminaciju i umnožavanje antimikrobne rezistencije” (296). Infekcije krvi izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* najčešće se javljaju kod pacijenata hospitalizovanih u JIN, hirurškim odeljenjima i hematološkim odeljenjima (40, 257, 258, 267, 292), u kojima se takođe registruju viši procenti MDRA u odnosu na ostala odeljenja bolnica (40, 138, 275, 292, 293, 297). Ovakva distribucija pacijenata ukazuje da teško oboleli i operisani pacijenti predstavljaju vulnerabilne kategorije za nastanak infekcije izazvane oportunističkim uzročnicima zbog supresije imunog sistema i povećane potrebe za primenom različitih invazivnih procedura u dijagnostici i terapiji (138). Rezultati našeg istraživanja su potvrdili tipičnu topografsku distribuciju ovih uzročnika u odeljenjima zdravstvenih ustanova u AP Vojvodini. Više od 70% pacijenata sa primoizolatima *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture bilo hospitalizovano u JIN (71,1% (145/204)), dok je 28,9% (59/204) pacijenata bilo smešteno u svim ostalim odeljenjima ($p < 0,0001$).

U zemljama sa drugačijom organizacijom zdravstvenog sistema (SAD) vrsta *A. baumannii* više nije ograničena samo na bolnice u klasičnom smislu (ustanove za akutno zbrinjavanje pacijenata). Sve veći broj osoba se smešta u ustanove za dugotrajnu negu u kojima se zbog karakteristika populacije i čestog transfera pacijenata iz bolnica u ove ustanove registruje rast prevalencije MDRA. Ustanove za dugotrajnu negu stoga mogu predstavljati važan rezervoar MDRA u budućnosti (298).

Prethodnih decenija istraživanja su bila usmerena na izučavanje faktora rizika za nastanak kolonizacije, odnosno infekcije izazvane vrstom *A. baumannii*. Međutim, zbog porasta učešća rezistentnih izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi BI, poslednjih desetak godina istraživanja se sprovode sa ciljem utvrđivanja faktora koji predisponiraju nastanak infekcije, odnosno utiču na ishod lečenja pacijenata sa infekcijom izazvanom MDRA (40, 133, 142, 145, 297, 299-302). Rezultati ovih istraživanja pokazuju da produženo trajanje hospitalizacije, boravak u JIN, primena MV, hirurška intervencija unazad 30 dana, prethodna primena invazivnih procedura, težina osnovne bolesti, prethodna upotreba antibiotika širokog spektra (najčešće karbapenema, cefalosporina III generacije, ređe fluorohinolona, aminoglikozida, metronidazola), pritisak kolonizacije i stepen kontaminacije bolničke sredine predstavljaju faktore rizika za nastanak infekcije izazvane MDRA (40, 133, 142, 145, 297, 299-302).

Na nastanak BI krvi izazvane MDRA utiču brojni endogeni (individualni faktori pacijenata) i egzogeni (prostorno-vremenski ili ekološki) faktori. Individualne karakteristike

pacijenata praćene u našem istraživanju bile su: pol, uzrast, prethodno prisustvo komorbiditeta, vrednosti Charlson skora za komorbiditet, težina bolesti na prijemu (APACHE II skor, ASA skor za operisane pacijente), prethodne operacija, prethodne hospitalizacije unazad 6 meseci i razlog prijema (prijemna dijagnoza). Faktori bolničke sredine su brojni i obuhvataju: karakteristike zdravstvene ustanove (veličina, tip ustanove), invazivne procedure upotrebljene u dijagnostici, odnosno u terapiji, uticaj prethodne antimikrobne terapije, pritisak kolonizacije MDRA u bolnici/odeljenju, odnos broja medicinskih sestra/pacijenata i primenu mera prevencije i kontrole BI. U istraživanju su od faktora bolničke sredine praćeni: primena invazivnih procedura u periodu rizika (indeks invazivnih procedura) i uticaj prethodne primene antibiotika na nastanak infekcije krvi izazvane MDRA.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da se BI krvi izazvana MDRA u JIN češće registruje kod osoba muškog pola (62,2%), ali bez potvrđene statistički značajne razlike u polnoj strukturi pacijenata sa MDRA bakterijemijom i njihovih kontrola bez bakterijemije izazvane ovim mikroorganizmima. Prosečan uzrast pacijenata sa registrovanom BI krvi izazvanom MDRA je iznosio 59 godina ($58,7 \pm 15,7$ godina). Kako su ispitanici u našem istraživanju bili mećovani u odnosu na uzrast, ova varijabla nije posmatrana kao faktor rizika za nastanak MDRA infekcije krvi. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja u kojima se infekcije krvi izazvane MDRA češće registruju kod osoba muškog pola (bez statistički značajne razlike u odnosu na polnu strukturu) starijeg životnog doba (u proseku od 54 do 70 godina), (133, 138, 140, 257, 273, 303). Objavljeni su i rezultati istraživanja u kojima je faktor rizika za nastanak BI krvi izazvanih MDRA bio ženski pol i nešto niži prosečan uzrast pacijenata (oko 47 godina), (140, 299).

Neke studije su pokazale da je prethodna hospitalizacija (unazad tri meseca) faktor rizika za nastanak MDRA bakterijemije (138). U našem istraživanju nije potvrđena navedenu povezanost. U obe posmatrane grupe (sa i bez infekcije krvi izazvane MDRA) preko 60% pacijenata je bilo hospitalizovano unazad šest meseci od aktuelne hospitalizacije (65,2% vs 62,5%), ($p=0,551$). Slični rezultati dobijeni su i u nekim drugim studijama (138, 233). Osim metodoloških razlika (studije koje su obuhvatile sva odeljenja bolnice), jedan od mogućih razloga odsustva uticaja prethodne hospitalizacije na nastanak MDRA BI krvi je u opredeljenju da ovu varijablu pratimo unazad 6 meseci. Neke studije koje su pratile prethodnu hospitalizaciju u kraćem intervalu (do tri meseca) su pokazale navedenu povezanost, što je u

skladu sa procenjenom prosečnom dužinom trajanja kolonizacije multirezistentnim Gram-negativnim bakterijama (oko 140 dana), (167).

Prijem iz drugog odeljenja/bolnice u JIN je prema rezultatima našeg istraživanja predstavljao statistički značajan faktor rizika za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA. U multivarijantnoj analizi je ova varijabla dva puta povećavala rizik za nastanak MDRA infekcije krvi (OR=1,955, 95% CI: 1,051-3,635, p=0,034). Prijem iz drugog odeljenja/bolnice ukazuje na duže ukupno trajanje hospitalizacije do izolacije MDRA iz hemokulture, odnosno na veću mogućnost da pacijent tokom boravka u kontaminiranoj bolničkoj sredini bude prvo kolonizovan, a zatim i da razvije infekciju (239). *Rosa* i saradnici navode da su pacijenti koji su bili eksponirani kontaminiranoj bolničkoj sredini u gotovo tri puta većem riziku za nastanak infekcije bakterijom *A. baumannii* rezistentnom na karbapeneme u odnosu na neeksponirane pacijente (304). Izučavanjem epidemija je utvrđeno da je jedan od potencijalnih faktora rizika za kolonizaciju/infekciju MDRA i internacionalna transmisija, odnosno prijem pacijenata iz geografskih oblasti sa visokom prevalencijom rezistencije ovih mikroorganizama. Prethodni boravak u zdravstvenim ustanovama sa visokom prevalencijom je faktor rizika opisan u različitim istraživanjima (57, 167). Navodi se da su pacijenti lečeni u zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji, a zatim primljeni u evropske bolnice bili uključeni u internacionalnu transmisiju izolata *A. baumannii* rezistentnih na karbapeneme u Evropi (305). Stoga se u međunarodnim preporukama za prevenciju i kontrolu širenja MDR mikroorganizama preporučuje primena skrininga na prijemu u JIN i primena mera kontaktne izolacije za ove pacijente (57,167). Rezultati nekih istraživanja ukazuju na višu prevalenciju MDR kod pacijenata primljenih u JIN koji su prethodno samo boravili u zemljama sa visokom prevalencijom (nisu bili hospitalizovani u tim zemljama, niti su koristili antibiotike), (306). Ratni sukobi i priliv migranata iz oblasti sa visokom prevalencijom MDRA (Irak, Avganistan, Ukrajina, Sirija) takođe mogu uticati na internacionalnu transmisiju izolata MDRA (307, 308). Istraživanja sprovedena u našoj zemlji su pokazala da postoje razlike u učestalosti kolonizacije/infekcije izazvane *Acinetobacter spp.* u periodu rata i mira (309).

U relativno malom broju istraživanja se navodi uticaj različitih prijemnih dijagnoza na nastanak infekcije krvi izazvane MDRA, a rezultati se razlikuju zbog razlika u strukturi posmatranih populacija (40, 138, 142). U našem istraživanju je u univarijantnoj analizi sepsa kao prijemna dijagnoza bila statistički značajan faktor za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA (p<0,0001), što je u saglasnosti sa rezultatima nekih istraživanja (40, 142). Rezultati

multivarijantne analize su pokazali uticaj nekih prijemnih dijagnoza (opekotina, politrauma) na veći rizik za nastanak BI krvi MDRA ($p < 0,001$).

Prethodna kolonizacije gornjeg respiratornog trakta MDRA (pozitivan aspirat traheje) je prema rezultatima našeg istraživanja bila faktor rizika za nastanak BI krvi izazvane ovim uzročnicima. Rezultati multivarijantne analize su pokazali da kolonizacija respiratornog trakta MDRA dva puta povećava rizik za nastanak infekcije krvi ($p = 0,020$). Prethodna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta kod pacijenata na MV je potvrđen faktor rizika za nastanak pneumonije (258, 295). Prethodna istraživanja su pokazala da su najčešći fokusi infekcije krvi izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* pneumonija povezana sa MV i intravaskularni kateteri (35, 38, 133, 150, 271). U našem istraživanju 54,3% pacijenata sa registrovanom BI krvi izazvanom MDRA je imalo primarnu infekciju krvi, dok je u strukturi infekcija krvi sekundarnog porekla 40,2% bilo porekla prethodne pneumonije. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa objavljenim studijama (35, 38, 133, 147, 150, 271, 292, 310).

Posmatrana populacija pacijenata u JIN u našem istraživanju je bila relativno ujednačena u pogledu težine bolesti na prijemu (APACHE II skor, ASA skor) i prisustva komorbiditeta (Charlson skor za komorbiditet). Ove varijable u našem uzorku nisu predstavljale faktore rizika za nastanak BI krvi izazvane MDRA.

Prosečne vrednosti APACHE II skora su bile slične u grupama sa i bez infekcije krvi izazvane MDRA ($16,8 \pm 6,3$ vs. $15,5 \pm 6,1$), ($p = 0,097$), što je u saglasnosti sa rezultatima nekih istraživanja (293, 303). Međutim, objavljene su i studije u kojima je pokazan uticaj viših prosečnih vrednosti APACHE II skora kao faktora rizika za nastanak MDRA bakterijemije. U ovim istraživanjima su odabirane kontrole sa senzitivnim fenotipom izolata *Acinetobacter spp.* ili su studije koje su potvrdile navedenu povezanost pratile vrednosti APACHE II skora ne samo na prijemu pacijenta u JIN (u prva 24 časa), nego i na dan registrovanja MDRA iz hemokulture (133). Kako su vrednosti APACHE II skora u našem istraživanju bile praćene samo u prva 24 časa po prijemu u JIN, one su bile statistički značajan prediktor 14-dnevnog hospitalnog letaliteta, ali ne i rizika za nastanak MDRA bakterijemije (144).

U istraživanju nije utvrđen uticaj više prosečne vrednosti Charlson skora za komorbiditet na veći rizik za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA, što je u saglasnosti sa rezultatima nekih studija (140, 273, 311). Istraživanja u kojima se navodi uticaj više prosečne vrednosti Charlson skora kao faktor rizika su posmatrala faktore rizika za nastanak svih BI izazvanih MDRA u JIN (ne samo BI krvi), ili je u istraživanjima bio praćen uticaj faktora rizika za nastanak BI krvi u

grupama pacijenata sa rezistentnim i osetljivim izolatima *A. baumannii* na karbapeneme (12, 293). Metodološke razlike uočene u različitim istraživanjima otežavaju interpretaciju i poređenje rezultata.

Prisustvo većeg broja komorbiditeta (dva i više) je u multivarijantnoj analizi gotovo tri puta povećavalo rizik za nastanak BI krvi izazvane MDRA ($p < 0,0001$), što je u saglasnosti sa drugim objavljenim rezultatima (10, 140, 303, 316). Od pojedinačnih komorbiditeta u registrovano je veće učešće hronične bolesti srca ($p = 0,019$) i hematoloških maligniteta ($p = 0,048$) kod pacijenata sa infekcijom krvi, mada ove varijable nisu dale statistički značajan doprinos u multivarijantnoj analizi. Uticaj hematoloških i ostalih maligniteta opisan je i u drugim istraživanjima (138, 140, 142, 233, 303, 316). Međutim, različita istraživanja pokazala su uticaj različitih komorbiditeta kao faktora rizika za nastanak MDRA bakterijemije. U studiji sprovedenoj na Tajlandu hronična bubrežna insuficijencija je bila faktor rizika za nastanak MDRA bakterijemije (133), dok su prema rezultatima studije sprovedene u Južnoj Koreji faktori rizika za nastanak MDRA bakterijemije bili su: poremećaji centralnog nervnog sistema, maligniteti solidnog organa, hematološki malignitet i prethodna transplantacija solidnog organa ili koštane srži (142).

Prema rezultatima našeg istraživanja pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA su statistički značajno češće prethodno primali imunosupresivnu terapiju (pre aktuelne hospitalizacije) u odnosu na pacijente bez infekcije krvi ($p = 0,002$). Uticaj imunosupresije na prijemu i češće prisustva hematološkog maligniteta kod pacijenata sa BI krvi izazvanom MDRA je povezano sa oportunističkom prirodom ovog mikroorganizma i u saglasnosti je sa rezultatima drugih istraživanja (138, 140, 142, 233).

Rezultati mnogih istraživanja pokazuju da pacijenti sa infekcijama izazvanim MDRA imaju duže ukupno trajanje hospitalizacije, kao i duže trajanje hospitalizacije u JIN u poređenju sa pacijentima inficiranim senzitivnim izolatima *A. baumannii*, odnosno pacijentima bez infekcije. Duže trajanje hospitalizacije značajno povećava troškove lečenja ovih pacijenata (12, 13, 25, 132, 133, 136, 137, 140, 234, 239, 293, 299, 303, 312, 313). Infekcije izazvane ovom bakterijom produžavaju ukupno trajanje hospitalizacije za $25,23 \pm 10,59$ dana, dok se procenjeni dodatni troškovi bolničkog lečenja za 902 BI registrovane u SAD u toku 2006-2007. godine kreću od 7,4 miliona do 26,1 miliona USD (136).

Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u našem istraživanju su statistički značajno duže boravili u JIN (u proseku $24,5 \pm 17,5$ dana) u odnosu na kontrole bez infekcije krvi izazvane ovim

mikroorganizmima ($19,7 \pm 12,6$ dana), ($p=0,001$). Infekcija krvi izazvana MDRA je produžavala boravak u JIN za oko 5 dana u proseku, što je jedan od pokazatelja njihovog javnozdravstvenog značaja. U istraživanju, u kom je primenom analitičkog kompjuterskog modela izvršena procena dodatnih troškova lečenja BI izazvanih vrstom *A. baumannii* po danima hospitalizacije, navodi se da dodatni troškovi za pet dana hospitalizacije u JIN iznose 4.738 ± 1.567 USD (136). Rezultati drugih istraživanja su pokazali da su troškovi lečenja infekcija izazvanih MDRA bili za oko 4.484 USD viši u poređenju sa infekcijama izazvanim senzitivnim fenotim ove bakterije (314). U studiji sprovedenoj u JIN u Južnoj Koreji infekcije krvi izazvane vrstom *A. baumannii* su produžavale trajanja hospitalizacije u JIN za oko 9 dana, ukupnu dužina trajanja hospitalizacije u bolnici za oko 19 dana, dok je razlika u ukupnim troškovima bolničkog lečenja ovih pacijenata iznosila 8.480 US \$ (316). Lee i saradnici su takođe pokazali da MDRA bakterijemija produžava trajanje hospitalizacije u proseku za 13 dana, odnosno da povećava troškove bolničkog lečenja za 3.758 US \$ po pacijentu, u poređenju sa bakterijemijom izazvanom senzitivnim fenotipom *A. baumannii* (137).

Vrsta *A. baumannii* ima sposobnost formiranja biofilma na površini svih invazivnih nastavaka, unutar kog je ovaj mikroorganizam zaštićen od delovanja antibiotika i dezinfekcionih sredstava. Propusti u primeni mera prevencije i kontrole BI kreiraju povoljne uslove za kolonizaciju invazivnih nastavaka, formiranje biofilma i sledstvenu infekciju (239, 316, 317). Na ovaj proces, posebno u JIN, deluje mnogo faktora zbog mnogostrukih manipulacija koje prethode operaciji, kao i češće prethodne primene MV, intravaskularnih i UK (138, 140, 239, 299, 303, 315). Rezultati našeg istraživanja su potvrdili uticaj prethodne primene različitih invazivnih procedura kao faktora rizika za nastanak BI krvi izazvane MDRA. Indeks invazivnih procedura u "periodu rizika" je bio statistički značajno viši u grupi pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA ($3,8 \pm 1,1$) u odnosu na kontrolu grupu ($2,8 \pm 1,0$), ($p < 0,0005$). Rezultati multivarijantne analize su pokazali da prisustvo svakog novog invazivnog nastavka u periodu rizika gotovo četiri puta povećava rizik za nastanak BI krvi izazvane MDRA ($p < 0,0005$). Garcia-Garmendia i saradnici su još 2001. godine pokazali da prosečno viši indeks invazivnih procedura predstavlja faktora rizika za nastanak infekcije krvi izazvane *A. baumannii* (140).

U našem istraživanju je analiziran je i pojedinačni uticaj prethodne primene različitih vrsta invazivnih nastavaka na nastanak MDRA bakterijemije. Registrovana je statistički značajna razlika, odnosno češće primena u "periodu rizika" CVK ($p < 0,0001$), DK ($p = 0,002$), UK

($p=0,02$) i MV ($p<0,0001$) u grupi pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u odnosu na kontrole. U multivarijantnoj analizi prethodna primena MV je gotovo tri puta povećavala rizik za nastanak BI krvi ($p=0,019$). Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa objavljenim istraživanjima u kojima se naglašava da prethodna primena CVK, UK, MV i nazogastrične sonde povećava rizik za nastanak infekcije krvi izazvane bakterijama *Acinetobacter spp.* (38, 239, 316).

Operacija unazad 30 dana od dana registrovanja MDRA u hemokulturi u našem istraživanju nije bila faktor rizika za nastanak MDRA bakterijemije. Registrovano je podjednako učešće pacijenata sa prethodnom operacijom (65,2%) u posmatranim grupama. Odsustvo povezanosti uticaja prethodne operacije na rizik za nastanak MDRA infekcije krvi je u strukturi pacijenata obuhvaćenih istraživanjem (preko 70% pacijenata u obe posmatrane grupe je bilo hospitalizovano u hirurškim JIN). Dobijeni rezultat je u saglasnosti sa rezultatima nekih drugih istraživanja (133, 138, 239, 299).

Studije sprovedene u različitim delovima sveta (Turska, Grčka, Italija, Indija, Tajvan) potvrdile su povezanost učestalosti primene antibiotika i prevalencije rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* (115, 196, 222, 258). Prethodna izloženost antibioticima širokog spektra predstavlja jedan je od najznačajnijih faktora rizika za nastanak infekcije izazvane MDRA, mada su klase antibiotika u istraživanjima bile različite (115, 129, 133, 138, 140, 145, 299). Najčešće se kao faktor rizika navodi prethodna izloženost karbapenemima ili cefalosporinima III generacije, mada su studije pokazale i uticaj aminoglikozida, fluorohinolona i metronidazola na nastanak infekcije sa MDRA (129, 133, 138, 145, 299, 318). Istraživanja su pokazala postojanje pozitivne korelacije između porasta upotrebe karbapenema i porasta procenta izolata *A. baumannii* rezistentnih na imipenem i meropenem. Porast upotrebe karbapenema je praćen i visokom rezistencijom na druge vrste antibiotika (piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefepim, amikacin i levofloksacin), (21, 25, 108). Objavljene su i studije koje su pokazale pozitivan efekat restriktivne primene karbapenema na snižavanje prevalencije infekcija izazvanih MDRA u JIN. Naravno, i u ovim studijama se naglašava potreba za istovremenom primenom kompleksnih mera prevencije i kontrole BI u cilju snižavanja učestalosti infekcija izazvanih ovim mikroorganizmima (196, 222).

Visok procenat MDRA pozitivno korelira sa visokim procentom upotrebe antibiotika, što je potvrđeno i rezultatima našeg istraživanja. Oko 96% izolata *Acinetobacter spp.* u istraživanju je bilo multirezistentno, dok je učešće pacijenata sa prethodnom antimikrobnom terapijom iznosilo preko 90% u obe posmatrane grupe. Rezultati našeg istraživanja su pokazali

da prethodna izloženost većem broju klasa antibiotika (četiri i više) predstavlja faktor rizika za nastanak BI krvi izazvane MDRA. Broj klasa antibiotika primenjenih pre izolacije MDRA je prema rezultatima multivarijantne analize bio naj snažniji prediktor za nastanak infekcije krvi izazvane ovim mikroorganizmima. Primena manjeg broja antibiotika (do tri klase) u EAT je 10 puta smanjivala rizik od nastanka infekcije krvi u poređenju sa pacijentima koji su upotrebljavali četiri i više klasa antibiotika ($p < 0,0005$). Dobijeni rezultati su u skladu sa drugim istraživanjima sprovedenim u JIN u kojima se navodi da upotreba tri i više klasa antibiotika predstavlja faktor rizika za nastanak infekcije izazvane MDRA (133, 293, 319).

Najčešće primenjivane klase antibiotika pre izolacije MDRA iz hemokulture bile iste u obe posmatrane grupe (derivati imidazola, cefalosporini III generacije, hinoloni, karbapenemi), što ukazuje na visokog selektivni pritisak upotrebe antibiotika širokog spektra, odnosno klasa antibiotika koje su prema rezultatima drugih istraživanja najčešće navedene kao faktori rizika za nastanak infekcije izazvane MDRA (129, 133, 145, 299, 318). Utvrđena je statistički značajna razlika, odnosno češća prethodna primena karbapenema ($p = 0,003$), derivata imidazola ($p = 0,009$), hinolona ($p = 0,012$) i glikopeptidnih antibiotika ($p = 0,028$) u grupi pacijenata sa infekcijom krvi u odnosu na neinficirane kontrole. U multivarijantnoj analizi je prethoda primena derivata imidazola 2,4 puta povećavala rizik za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA ($p = 0,025$). Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja (132, 133, 138, 239, 303). Poznato je da upotreba antibiotika širokog spektra može uticati na izmenu fiziološke gastrointestinalne flore pacijenata, što olakšava kolonizaciju i razvoj infekcije vrstom *A. baumannii* (293). Međutim način na koji metronidazol povećava predispoziciju za nastanak BI izazvanih MDRA nije potpuno jasan. Pretpostavlja se da smanjenje opterećenja anaerobnim bakterijama kreira "prazan prostor" za invaziju multirezistentnih mikroorganizmima, kao što je MDRA (239).

A. baumannii je jedan od najčešćih uzročnika infekcije krvi u JIN koja je praćena letalnim ishodom (25, 35). Rezultati istraživanja su potvrdili da infekcije krvi izazvane vrstom *A. baumannii* utiču na porast letaliteta (261, 320, 321). Sistematski pregledi istraživanja navode da se atributivni letalitet pacijenata sa bakterijemijom izazvanom *A. baumannii* kreće od 7,8% do 43%. Najviši je kod pacijenata hospitalizovanih u JIN (od 10% do 43%), dok je značajno niži kod pacijenata ostalih odeljenja bolnice (od 7,8% do 23%), (321, 322).

Uticaj infekcije krvi izazvane MDRA na porast letaliteta je potvrđen u mnogim istraživanjima (13, 133, 134, 137, 138, 313, 321-325). Letalitet pacijenata sa infekcijama

izazvanim MDRA je visok i kreće se od 26% do 63% (12, 44, 133, 135, 234, 235). U našem istraživanju je utvrđeno da su pacijenti sa BI krvi izazvanom MDRA imali statistički značajno viši letalitet u toku hospitalizacije u odnosu na kontrole bez infekcije krvi izazvane ovim mikroorganizmima (51,2% vs. 25%) ($p < 0,0001$). Atributivni letalitet za ceo period trajanja hospitalizacije u JIN je iznosio 26,1%, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja (133, 138, 234, 264, 294).

U istraživanju smo se opredelili da pratimo prediktore letalnog ishoda u prvih 14 dana od dana izolacije MDRA iz hemokulture. Smatrali smo da je period od 30 dana praćenja suviše dug za teško obolele pacijente u JIN i da ishod lečenja u tom periodu može biti pod uticajem mnogih remetilčkih činilaca, dok je period od 7 dana isuviše kratak za praćenje efekta uticaja antimikrobne terapije (233, 234). Takođe, utvrđena distribucija letalnih ishoda u toku hospitalizaciju, odnosno statistički značajno viši letalitet pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA u prvih 14 dana od dana izolacije MDRA iz hemokulture u odnosu na kasniji period (42,1% vs. 9,1%), ($p < 0,001$) u kohortnoj studiji, predstavljali su dodatne razloge za ovakvu analizu.

Pripadnost određenom polu pacijenata sa MDRA infekcijom krvi nije bio statistički značajan prediktor letalnog ishoda u prvih 14 dana od početka infekcije, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja (234, 235, 272, 294).

Pacijenti sa BI krvi izazvanom MDRA i letalnim ishodom su u proseku bili starijeg uzrasta ($62,1 \pm 12,8$) u odnosu na pacijente bez letalnog ishoda ($56,3 \pm 17,2$), ($p = 0,018$). Rezultati multivarijante analize su takođe pokazali da je stariji uzrast pacijenta statistički značajan prediktor letalnog ishoda ($p = 0,037$), što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja (139, 153, 272).

Letalitet pacijenata sa infekcijom izazvanom bakterijama *Acinetobacter spp.* može biti posledica kako prethodnog komorbiditeta, tako i infekcije ovim uzročnikom, a oba faktora se češće javljaju kod teških pacijenata u JIN (140, 316). Rezultati našeg istraživanja su pokazali statistički značajno češće prisustvo komorbiditeta kod pacijenata sa MDRA infekcijom krvi i letalnim ishodom (73,9% vs. 56,8%), ($p = 0,025$). Pacijenti sa letalnim ishodom su statistički značajno češće boluju od dijabetesa (21,7% vs. 6,3%), ($p = 0,003$), što je u saglasnosti sa rezultatima nekih istraživanja (272). Komorbiditeti povezani sa letalnim ishodom pacijenata sa MDRA bakterijemijom su u različitim istraživanjima bili različiti, što je posledica razlika u strukturi posmatranih populacija (235). Međutim, bez obzira na uočene razlike u vrsti

komorbiditeta, većina istraživača je pokazala da su više prosečne vrednosti Charlson skora za komorbiditet povezane sa većim rizikom od letalnog ishoda pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom MDRA (140, 150-153). U našem istraživanju su takođe pacijenti sa BI krvi izazvanom MDRA i letalnim ishodom imali više prosečne vrednosti Charlson skora za komorbiditet u odnosu na pacijente bez letaliteta ($3,30 \pm 1,84$ vs. $2,62 \pm 2,11$), ($p=0,012$).

APACHE II skor je scoring sistem kreiran kao prediktor letaliteta pacijenata u JIN (241). U našem istraživanju su pacijenti sa MDRA infekcijom krvi i letalnim ishodom u prvih 14 dana imali statistički značajno više prosečne vrednosti APACHE II skora u odnosu na kontrolnu grupu ($18,7 \pm 7,39$ vs. $15,9 \pm 6,06$), ($p=0,002$). Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja (2, 140, 150-153, 234, 272, 294, 326, 327).

U istraživanju smo posmatrali i uticaj prijemne dijagnoze na ishod lečenja. Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA i prijemnom dijagnozom akutne respiratorne insuficijencije (ARI) su imali statistički značajno češće letalni ishod u prvih 14 dana ($p=0,046$). U multivarijantnoj analizi ova prijemna dijagnoza je 5,2 puta povećavala rizik za letalni ishod ($p=0,020$). Neki od istraživača takođe navode povezanost ARI na prijemu i većeg rizika od letalnog ishoda u prvih 14 dana (140). Pacijenti sa respiratornom disfunkcijom na prijemu su zbog neophodnosti primene MV skloniji bržoj kolonizaciji respiratornog trakta, što povećava rizik od nozokomijalne pneumonije, koja je jedan od najznačajnijih fokusa za nastanak infekcije krvi izazvane vrstom *A. baumannii* (134, 140, 148, 264, 328).

U istraživanju je utvrđeno da su BI krvi izazvane MDRA sekundarnog porekla statistički značajno češće registrovane kod pacijenata sa letalnim ishodom (55,1% vs. 38,9%), ($p=0,041$), dok je primarno poreklo infekcije krvi povezano sa prethodnom upotrebom CVK bilo češće kod pacijenata bez registrovanog letaliteta (9,5% vs. 1,4%), ($p=0,046$). Rezultati prethodnih istraživanja takođe navode da su infekcije krvi povezane sa CVK praćene nižim letalitetom, dok je sekundarno poreklo infekcije krvi češće bilo povezano sa letalnim ishodom (2, 148, 150).

Prethodna primena invazivnih procedura prema rezultatima našeg istraživanja nije bila faktor rizika za letalni ishod u prvih 14 dana, što je u saglasnosti sa rezultatima nekih istraživanja (2, 154, 234, 235, 272, 316). Mada, postoje i studije koje su ukazale na povezanost prethodne primene MV i CVK na viši letalitet (16, 148, 235).

Prosečna dužina trajanja hospitalizacije u JIN do izolacije MDRA iz hemokulture je bila slična u obe posmatrane grupe (($12,2 \pm 9,3$ dana) vs. ($13,1 \pm 8,5$ dana)), odnosno nije uticala na

veći rizik od letalnog ishoda pacijenata sa infekcijom krvi, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja (234, 272).

Pokazano je da primena adekvatne EAT utiče na povoljan ishod lečenja, dok je neadekvatna EAT i/ili odlaganje njenog započinjanja praćeno težom kliničkom slikom i lošijom prognozom pacijenata sa infekcijom krvi (sepsom), (134, 135, 234, 235, 264, 326, 329, 330). Adekvatna EAT infekcija izazvanih MDRA podrazumeva primenu antibiotika na kojeg izolati *Acinetobacter spp.* pokazuju osetljivost. Međutim, zbog razvoja rezistencije, veoma je ograničen spektar antibiotika koji se mogu primeniti u lečenju infekcija izazvanih ovih bakterijama (polimiksini, glicilciklinski antibiotici), (133). Sa druge strane, sve je ređa sinteza novih antibiotika koji deluju na Gram-negativne multirezistentne mikroorganizme. U SAD je trenutno 37 novih antibiotika u različitim fazama istraživanja, od čega samo pet antibiotika u fazi III kliničkog ispitivanja ima potencijal za lečenje infekcija izazvanih multirezistentnim Gram-negativnim uzročnicima (uključujući i MDRA), (331, 332). Razlozi za smanjenu sintezu novih antibiotika su višestruki; od visokih troškova koji se po odobrenom leku kreću od 400-800 miliona USD, pa do nedovoljne isplativosti investiranja u antibiotike (znatno kraća primena u poređenju sa lekovima za hronične bolesti), (333). Sva profesionalna udruženja naglašavaju nedostatak novih antibiotika za lečenje infekcija izazvanih multirezistentnim Gram-negativnim mikroorganizama (uključujući i MDRA), (334, 335). Zbog postojećih terapijskih ograničenja i SZO je u februaru 2017. godine izolate *A. baumannii* rezistentne na karbapeneme svrstala na vodeće mesto u strukturi prioriternih multirezistentnih uzročnika za istraživanje i razvoj novih antibiotika (336).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su gotovo svi pacijenti sa BI krvi izazvanom MDRA primali prethodnu antimikrobnu terapiju (EAT). Nije utvrđena razlika u broju grupa antibiotika primenjenih u EAT u odnosu na ishod lečenja pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom ovim mikroorganizmima. Prethodna primena cefalosporina IV generacije je bila statistički značajno češća u grupi pacijenata sa letalnim ishodom ($p=0,016$), mada ovaj prediktor nije potvrđen rezultatima multivarijantne analize. Pacijenti sa registrovanim letalnim ishodom na prijemu su bili lošijeg opšeg stanja (viši APACHE II skor) i sa češće prisutnim komorbiditetima (viši Charson skor za komorbiditet), što je moglo uticati na češći odabir ove klase antibiotika u EAT. U istraživanja nije potvrđen uticaj primene adekvatne EAT (10,1% vs. 12,6%) na snižavanje letaliteta, niti je pokazan uticaj prethodne neadekvatne

antimikrobne terapije (56,5% vs. 43,2%) na porast letaliteta pacijenata sa MDRA infekcijom krvi. Objašnjenje dobijenog rezultata je u veoma visokoj rezistenciji primoizolata *Acinetobacter spp.* na gotovo sve ispitivane antibiotike, izuzev na kolistin i tobramicin koji su retko korišteni u EAT. Slično našim rezultatima, učestalost adekvatne EAT je bila niska (19,7%) u studiji sprovedenoj u Turskoj kod pacijenata sa infekcijom krvi izazvanom bakterijom *A. baumannii* rezistentnom na karbapeneme (277). Visoki procenti neadekvatne EAT zabeleženi u studiji sprovedenoj na Tajvanu (53,5%), (277).

U istraživanju je utvrđena statistički značajna razlika u ishodu lečenja u prvih 14 dana od početka BI krvi u zavisnosti od adekvatnosti antimikrobne terapije (prema antibiogramu) primenjene nakon izolacije uzročnika iz hemokulture. Nedekvatna antimikrobna terapija je bila statistički značajno češće primenjivana kod pacijenata sa registrovanim letalitetom (51,5% vs. 27,5%), ($p=0,002$), dok je adekvatna antimikrobne terapije bila statistički značajno češća kod pacijenata bez letaliteta (52,2% vs. 24,2%), ($p=0,0002$). U multivarijantnoj analizi je primena neadekvatne antimikrobne terapija gotovo pet puta povećavala rizik od smrtnog ishoda ($p=0,006$). Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa drugim istraživanjima (2, 150, 329).

U našem istraživanju je registrovan značajan procenat pacijenata sa primenjenom neadekvatnom antimikrobnom terapijom (nakon izolacije MDRA iz hemokulture). Dobijeni rezultat je posledica veoma visoke rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na gotovo ispitivane antibiotike i manje učestale primene kolistina u prvim godinama sprovođenja istraživanja (u toku 2013. i 2014. godine), što je u skladu sa rezultatima nekih istraživanja sprovedenih u zemljama sa visokom prevalencijom MDRA (154, 234). Drugi razlog značajno češće primene neadekvatne antimikrobne terapije je vezan za prosečno vreme boravka u JIN od izolacije MDRA iz hemokulture do završetka hospitalizacije (bilo zbog smrtnog ishoda ili premeštaja u drugu zdravstvenu ustanovu ili drugo odeljenje). Pacijenti sa letalnim ishodom i primenjenom neadekvatnom antimikrobnom terapijom nakon izolacije MDRA iz hemokulture su statistički značajno kraće boravili u JIN ($3,22\pm 3,02$ dana) u odnosu na preživeli ($13,0\pm 14,7$ dana), ($p=0,0003$), što je onemogućavalo uvođenja adekvatne antimikrobne terapije. Ovaj rezultat ukazuje da je u cilju snižavanja letaliteta u situaciji ekstremne rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* i prevalencije MDRA više od 25% u odeljenju u terapiji sepse/septičkog šoka potrebno u EAT razmotri upotrebu kombinovane terapije sa kolistinom (330).

Polimikrobna bakterijemija (prisustvo drugih bakterija osim *Acinetobacter spp.* u hemokulturi) je relativno čest nalaz (od 19% do 35%), što je potvrđeno i rezultatima našeg

istraživanja (140). Kod ukupno 26,8% (44/164) pacijenata je osim bakterija *Acinetobacter spp.* u hemokulturi izolovan još jedan mikroorganizam. Najčešće su izolovane Gram-negativne bakterije (56,8%), nešto ređe Gram-pozitivne bakterije (38,6%), dok su gljivice bile prisutne u 4,5%. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa objavljenim istraživanjima (293, 140). U našem istraživanju prisustvo koinfekcije nije uticalo na ishod lečenja pacijenata sa MDRA infekcijom krvi ($p=0,588$). Slične rezultate navode i drugi istraživači (139, 234, 303).

5.1. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

U našem istraživanju nije sprovedena identifikacija pripadnika roda *Acinetobacter* do nivoa vrste zbog zahtevne metodologije molekularne dijagnostike i materijalnih ograničenja. Međutim, s ozirom da se multirezistentni izolati predominantno registruju kod *A. baumannii*, kao i da su rezultati prethodnih istraživanja sprovedenog u istoj tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi potvrdili da je 92,8% primoizolata *Acinetobacter spp.* pripadalo vrsti *A. baumannii*, možemo pretpostaviti da multirezistentni izolati iz uzoraka hemokultura u našem istraživanju pripadaju vrsti *A. baumannii* (21).

Prostorno-vremenski faktori nesumnjivo igraju važnu ulogu u širenju rezistentnih mikroorganizama. U istraživanju su ovi faktori kontrolisani dizajnom studije, odnosno uparivanjem studijske grupe kohortne studije i njihovih kontrola bez infekcije krvi izazvane MDRA u odnosu na vrstu JIN, dužinu trajanja hospitalizacije pre izolacije MDRA u hemokulturi ("vreme u riziku kontrola") i kalendarski mesec prijema u JIN. Remetilački činioci su mogli biti uvedeni u studiju faktorima koji nisu bili kontrolisani, kao što je pritisak kolonizacije MDRA i stepen pridržavanja mera prevencije i kontrole BI. U periodu istraživanja u posmatranim JIN nisu registrovane epidemije izazvane MDRA, a nisu sprovedene ni interventne mere u smislu restrikcije propisivanja određenih antibiotika, niti su registrovane promene u primeni mera prevencije i kontrole BI (procedurama plasiranja i nege invazivnih nastavaka, odnosno u proceduri čišćenja i dezinfekcije bolničke sredine, odnosno primeni mera kontaktne izolacije), pa se može smatrati da su uslovi bolničke sredine bili nepromenjeni, odnosno da nisu značajnije uticali na rezultate istraživanja.

Istraživanja je planirano u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, odnosno u svim JIN na području AP Vojvodine u kojima su registrovani

primoizolati *Acinetobacter spp.* Međutim, gotovo svi izolati *Acinetobacter spp.* u uzorcima hemokultura su bili registrovani u tercijarnim zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini. Stoga se rezultati istraživanja prevashodno odnose na karakteristike pacijenata i uslove bolničke sredine u JIN u tercijarnim zdravstvenim ustanovama i ne mogu biti reprezentativni za JIN u opštim bolnicama.

6. ZAKLJUČCI

- Učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura pacijenata uzrasta 18 i više godina hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina iznosilo je 13,9%. U ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite učešće izolata *Acinetobacter spp.* u strukturi hemokultura je bilo statistički značajno više u odnosu na ustanove sekundarnog nivoa.
- Primoizolati *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokultura pacijenata hospitalizovanih u zdravstvenim ustanovama u AP Vojvodini u periodu 2013-2015. godina su u visokom procentu bili multirezistentni (96,1%). Visok procenat rezistencije (preko 90%) registrovan je na gotovo sve ispitivane antibiotike (kombinaciju piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefepim, gentamicin, amikacin, ciprofloksacin, imipenem, meropenem i doripenem). U posmatranom periodu niti jedan primoizolat *Acinetobacter spp.* nije bio rezistentan na kolistin. Posmatrano po godinama istraživanja, visok procenat rezistencije izolata *Acinetobacter spp.* na ispitivane antibiotike nije pokazivao promene ni u smislu povećanja, niti smanjenja za većinu antibiotika, osim cefepima, gde se beleži smanjenje rezistencije u 2015. godini u odnosu na 2014. godinu.
- Multirezistentni izolati *Acinetobacter spp.* iz uzoraka hemokulture su najčešće registrovani kod pacijenata hospitalizovanih u jedinicama intenzivne nege.
- Kao pojedinačni faktori rizika za nastanak bolničke infekcije krvi izazvane MDRA univarijantnom analizom izdvojili su se: prijem iz drugog odeljenja/bolnice, prijemna dijagnoza sepse, imunosupresija na prijemu (prethodna primena imunosupresivne terapije pre početka aktuelne hospitalizacije), prisustvo dva i više komorbiditeta, kolonizacija gornjeg respiratornog trakta MDRA, prethodna primena centralnog vaskularnog katetera, urinarnog katetera, dijaliznog katetera, prethodna primena mehaničke ventilacije, viši indeks invazivnih procedura, prethodna primena četiri i više klasa antibiotika (karbapenema, hinolona, derivata imidazola i glikopeptidnih antibiotika). Multivarijantnom analizom izdvojili su se sledeći nezavisni prediktori za nastanak infekcije krvi izazvane MDRA: prijem iz drugog odeljenja/bolnice, prijemne dijagnoze politrauma i opekotina, prethodna kolonizacija gornjeg respiratornog trakta

MDRA, prisustvo dva i više komorbiditeta, prethodna primena mehaničke ventilacije, viši indeks invazivnih procedura, prethodna primena derivata imidazola i prethodna primena četiri i više klasa antibiotika.

- Pacijenti sa infekcijom krvi izazvanom MDRA su značajno duže boravili u jedinicama intenzivne nege i značajno češće su imali letalan ishod u odnosu na pacijente bez infekcije krvi izazvane ovim mikroorganizmima.
- Univarijantnom analizom značajan pojedinačni doprinos letalnom ishodu pacijenata sa MDRA infekcijom krvi dali su: stariji uzrast pacijenta (u proseku 62 godine), viši Charlson indeks za komorbiditet (u proseku 3,3 boda), dijabetes tipa I, viši APACHE II skor (u proseku 18,7 bodova), prijemna dijagnoza akutne respiratorne insuficijencije, sekundarno poreklo infekcije krvi, primena cefalosporina IV generacije u empirijskoj antimikrobnoj terapiji i primena neadekvatne antimikrobne terapije nakon izolacije uzročnika iz hemokulture (prema antimbiogramu). Multivarijantnom analizom kao nezavisni prediktori letalnog ishoda pacijenata izdvojili su se: starija životna dob, prijemnom dijagnoza akutne respiratorne insuficijencije i primena neadekvatne antimikrobne terapije nakon izolacije uzročnika iz hemokulture.
- Utvrđivanje faktora rizika doprinosi identifikaciji pacijenata koji su u većem riziku od razvoja infekcije krvi i letalnog ishoda i koji zahtevaju primenu mera kontrole upotrebe antibiotika u empirijskoj antimikrobnoj terapiji i istovremeno strogo poštovanje indikacija za primenu invazivnih nastavaka, aseptične procedure pri njihovom plasiranju, postupcima održavanja i nege i njihovo uklanjanje čim se za to steknu uslovi. Poseban značaj ima adekvatno sprovođenje higijene usne duplje kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji u cilju prevencije kolonizacije usne duplje koja je često uvod u infekciju istim uzročnikom.
- Iako su faktori rizika za nastanak infekcija krvi izazvane MDRA u jedinicama intenzivne nege i prediktori letalnog ishoda pacijenata sa ovom infekcijom u velikoj meri određeni individualnim karakteristikama koje su nepromenjive i na koje ne možemo uticati, učestalost i struktura ostalih faktora rizika je ukazala da je snižavanje prevalencije i snižavanje letaliteta moguće ostvariti kombinovanom primenom mera koje obuhvataju racionalnu upotrebu antibiotika širokog spektra u empirijskoj

antimikrobnoj terapiji i striktno poštovanje procedura vezanih za primenu invazivnih nastavaka.

7. LITERATURA

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3): 538–582.
2. Liu CP, Shih SC, Wang NY, Wu AY, Sun FJ, Chow SF, et al. Risk factors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49 (6):934-940.
3. Atrouni A, Joly-Guillou ML, Hamze M, Kempf M. Reservoirs of non-*baumannii* *Acinetobacter* species. *Frontiers in Microbiology.* 2016;7:49.
4. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhories H, Joly-Guillou ML. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e802-805. Available from: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00156-2/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00156-2/fulltext).
5. Chopra T, Marchaim D, Awali RA, Krishna A, Johnson P, Tansek R, et al. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6270-6275.
6. Pailhoriès H, Belmonte O, Kempf M, Lemarié C, Cuziat J, Quinqueneau C et al. Diversity of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in humans, companion animals, and the environment in Reunion Island: an exploratory study. *Int J Infect Dis.* 2015;37:64-69.
7. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009;73 (4): 355–363.
8. Gonzalez-Villoria AM, Valverde-Garduno V. Antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* increasing success remains a challenge as a nosocomial pathogen. *Journal of Pathogens.* 2016;(2016):10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jpath/2016/7318075/abs/>.
9. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Awali RA, Doshi H, Chalana I, et al. Risk factors and outcomes for patients with bloodstream infection due to *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (8):4630-4635.
10. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(1):22-29.
11. Mihu MR, Martinez LR. Novel therapies for treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* skin infections. *Virulence.* 2011; 2 (2): 97-102.
12. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(1):97-103.
13. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu J.W. et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: e764–e769. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201->

9712(10)02358-1/fulltext.

14. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castaneda C et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (5): 416–423.

15. Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases.* 2014; 2(12): 787–814.

16. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev.* 2013; 37 (2):130-155.

17. Farid S, Abouelela A, Eliwa M. Doxycycline and Co-trimethoxazole: A new combination for treatment of MDR *Acinetobacter baumannii*. Does it work? *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2016; 5(1): 157-164.

18. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes Environ.* 2011; 26 (2): 101–112. Aviable from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsme2/26/2/26_ME10179/_pdf.

19. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(2):148-65.

20. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41(1):11-19.

21. Medić D. Učestalost oksacilinaza i metalobetalaktamaza kod kliničkih izolata *Acinetobacter baumannii* rezistentnih na karbapeneme. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, 2013.

22. Aleksić V. Osetljivost multiplo rezistentnih sojeva *A. baumannii* na nekonvencionalne antimikrobne agense. Doktorska disertacija. Prirodno-matematički fakultet Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, 2016.

23. Bouvet PJ, Grimont PA. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov, *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov, *Acinetobacter johnsonii* sp. nov and *Acinetobacter junii* sp. nov and emended description of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol.* 1986; 36(2):228–240.

24. Kuo SC, Chen TL. *Acinetobacter* species. *Antimicrobe.* Aviable from: <http://www.antimicrobe.org/b71.asp>.

25. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park KH, Jang HC. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J.* 2014; 50(2): 37–44.

26. Euzéby JP. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the Internet. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1997, **47**, 590-592. (List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. [cited 2017 February 9]. Aviable from: <http://www.bacterio.net>.

27. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016.

28. Kurcik-Trajkowska B. *Acinetobacter* spp. – a serious enemy threatening

hospitals worldwide. *Maced J Med Sci.* 2009; 2(2):157–162.

29. Zhang H, Zhang J, Qiao L. The *Acinetobacter baumannii* group: a systemic review. *Wor J Emerg Med.* 2013; 4(3):169-174.

30. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(11):2819-2825.

31. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJK, Bernardts AT, Nemec A, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(4):329–332.

32. Chu YW, Leung CM, Houang ET, Ng KC, Leung CB, Leung HY, Cheng AF. Skin carriage of acinetobacters in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 1999; 37(9):2962-2967.

33. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26: 857–868. Available from: <http://www.antimicrobe.org/h04c.files/history/EJCMID%20Community%20acquired%20acinetobacter%20infections.pdf>.

34. Hershman AA, Yogeesh Babu K V, Jayanth S S, Manjula R. Role of carriers of *Acinetobacter species* in transmission of nosocomial infections in intensive care units. *Int J Health Syst Disaster Manage.* 2014;2:210-5.

35. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 (3): 309–317.

36. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012;3(3):243-250.

37. Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Domínguez MA, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1996; 23(2):329-334.

38. Zhou HY, Yuan Z, Du YP. Prior use of four invasive procedures increases the risk of *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia among patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014; 22:25-30.

39. Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2001;39(1):228-234.

40. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8(11):687–693.

41. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. National nosocomial infections surveillance system; seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987–1996. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5): 1133-1137.

42. Espinal P, Marti S, Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Hosp. Infect.* 2012; 80(1): 56–60.

43. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(8):1254–1263.

44. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival

of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(7):1938-1941.

45. van den Broek PJ, Arends J, Bernardts AT, De Brauwier E, Mascini EM, van der Reijden TJ, et al. Epidemiology of multiple *Acinetobacter* outbreaks in The Netherlands during the period 1999–2001. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9):837-843.

46. Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 (5): 692-699.

47. Schafer JJ, Mangino JE. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis from Iraq. *Emerg Infect Dis.* 2008;14 (3):512-514.

48. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4114-4123.

49. Peter J, Sebeny, Mark S. Riddle, Kyle Petersen. *Acinetobacter baumannii* skin and soft-tissue infection associated with war trauma. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):444-449.

50. Scott P, Deye G, Srinivasan A, Murray C, Moran K, Hulten E, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis.* 2007;44 (12):1577-1584.

51. Farrugia DN, Elbourne LDH, Hassan KA, Eijkelkamp BA, Tetu SG, Brown MH, et al. The complete genome and phenome of a community-acquired *Acinetobacter baumannii*. *PLoS ONE.*2013;8(3):e58628. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602452/>

52. Vangnai AS, Petchkroh W. Biodegradation of 4-chloroaniline by bacteria enriched from soil. *FEMS Microbiol Lett.* 2007; 268(2):209–216.

53. Byrne-Bailey KG, Gaze WH, Kay P, Boxall AB, Hawkey PM, Wellington EM. Prevalence of sulfonamide resistance genes in bacterial isolates from manured agricultural soils and pig slurry in the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(2): 696–702.

54. Hrenovic J, Goic-Barisic I, Kazazic S, Kovacic A, Ganjto M, Tonkic M. Carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in a municipal wastewater treatment plant, Croatia, 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(15):pii=30195.

55. Ferreira AE, Marchetti DP, DeOliveira LM, Gusatti CS, Fuentefria DB, Corção G. Presence of OXA-23-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in wastewater from hospitals in southern Brazil. *Microb Drug Resist.* 2011;17(2):221-227.

56. Zhang C, Qiu S, Wang Y, Qi L, Hao R, Liu X, et al. Higher isolation of NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* from the sewage of the hospitals in Beijing. *PLoS One.*2013;8(6):e64857. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064857>.

57. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. First isolation of the blaOXA-23 carbapenemase gene from an environmental *Acinetobacter baumannii* isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (1):578-9.

58. Hrenovic J, Durn G, Goic-Barisic I, Kovacic A. Occurrence of an environmental *Acinetobacter baumannii* strain similar to a clinical isolate in paleosol from Croatia. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80 (9):2860-2866.

59. Rafei R, Hamze M, Pailhoriès H, Eveillard M, Marsollier L, Joly-Guillou M-

L, et al. Extrahuman epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Lebanon. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(7):2359-2367.

60. van der Kolk JH. *Acinetobacter baumannii* as an underestimated pathogen in veterinary medicine. *Veterinary Quarterly*. 2015; 35(3): 123-124. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01652176.2015.1066137>.

61. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, Bertschy I, Rossano A, Koch C. et al. *Acinetobacter baumannii* isolates from pets and horses in Switzerland: molecular characterization and clinical data. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(10): 2248–2254.

62. Zordan S, Prenger-Berninghoff E, Weiss R, van der Reijden T, van den Broek P, Baljer G et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in veterinary clinics, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(9): 1751–1754.

63. La Scola B, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* in Human Body Louse. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(9):1671-1673.

64. Sunantaraporn S, Sanprasert V, Pengsakul T, Phumee A, Boonserm R, Tawatsin A, et al. Molecular survey of the head louse *Pediculus humanus capitis* in Thailand and its potential role for transmitting *Acinetobacter spp.* *Parasit Vectors*. 2015;8:127.

65. Kempf M, Abdissa A, Diatta G, Trape J-F, Angelakis E, Mediannikov O, et al. Detection of *Acinetobacter baumannii* in human head and body lice from Ethiopia and identification of new genotypes. *Int J Infect Dis*. 2012;16(9):e680-e683. Available from: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(12\)01176-9/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(12)01176-9/fulltext).

66. Dancer SJ. Controlling hospital-acquired infection: focus on the role of the environment and new technologies for decontamination. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(4): 665-690.

67. Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings. An APIC Guide. 2010. Available from: <http://www.apic.org/resource//b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf>. Accessed on 2016 Apr 19.

68. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future microbiology*. 2009;4 (3):273-278.

69. He X, Lu F, Yuan F, Jiang D, Zhao P, Zhou J, et al. Biofilm formation caused by clinical *Acinetobacter baumannii* isolates is associated with overexpression of the AdeFGH efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (8):4817–4825.

70. Chabane YN, Marti S, Rihouey C, Alexandre S, Hardouin J, Lesouhaitier O, et al. Characterisation of Pellicles Formed by *Acinetobacter baumannii* at the Air-Liquid Interface. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e111660. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111660>.

71. Marti S, Nait Chabane Y, Alexandre S, Coquet L, Vila J, Jouenne T, et al. Growth of *Acinetobacter baumannii* in pellicle enhanced the expression of potential virulence factors. *PLoS ONE*. 2011; 6(10): e26030. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0026030>.

72. Stanley NR, Lazizzera BA. Environmental signals and regulatory pathways that influence biofilm formation. *Mol Microbiol*. 2004; 52(4): 917–924.

73. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(8): 1387-1392.

74. Lee HW, Koh YM, Kim J, Lee JC, Lee YC, Seol SY, et al. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and

- adhere to epithelial cell surfaces . *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 (1): 49–54.
75. Tomaras AP, Flagler MJ, Dorsey CW, Gaddy JA, Actis LA. Characterization of a two-component regulatory system from *Acinetobacter baumannii* that controls biofilm formation and cellular morphology. *Microbiology.* 2008;154: 3398–3409.
 76. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis.* 2014; 71 (3): 292-301.
 77. Loehfelm TW, Luke NR, Campagnari AA. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. *J Bacteriol.* 2008;190 (3):1036-1044.
 78. Choi AH, Slamti L, Avci FY, Pier GB, Maira-Litrán T. The *pgaABCD* locus of *Acinetobacter baumannii* encodes the production of poly- β -1-6-N-acetylglucosamine, which is critical for biofilm formation. *J Bacteriol.* 2009;191 (19):5953-5963.
 79. Sechi LA, Karadenizli A, Deriu A, Zanetti S, Kolayli F, Balikci E, et al. PER-1 type beta-lactamase production in *Acinetobacter baumannii* is related to cell adhesion. *Med Sci Monit.* 2004; 10(6): 180–184.
 80. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, Actis LA. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperoneusher pili assembly system. *Microbiology.* 2003; 149: 3473–3484.
 81. Eijkelkamp BA, Hassan KA, Paulsen IT, Brown MH. Investigation of the human pathogen *Acinetobacter baumannii* under iron limiting conditions. *BMC Genomics.* 2011;12: 126.
 82. Mussi MA, Gaddy JA, Cabruja M, Viale AM, Rasia R, Actis LA. The opportunistic human pathogen *Acinetobacter baumannii* senses and responds to light. *J Bacteriol.* 2010; 192(24): 6336–6345.
 83. Hu D, Liu B, Dijkshoorn L, Wang L, Reeves PR. Diversity in the major polysaccharide antigen of *Acinetobacter Baumannii* assessed by DNA sequencing, and development of a molecular serotyping scheme. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e70329. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070329>.
 84. Smith MG, Gianoulis TA, Pukatzki S, Mekalanos JJ, Ornston LN, Gerstein M, et al. New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev.* 2007;21:601–614.
 85. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberman SL, MacDonald U, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun.* 2010;78(9):3993- 4000.
 86. Munford RS. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharides: a Human Disease Determinant? *Infect. Immun.* 2008; 76(2): 454-465.
 87. Erridge C, Moncayo-Nieto OL, Morgan R, Young M, Poxton IR. *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling. *J Med Microbiol.* 2007;56 (2):165-171.
 88. Choi CH, Lee EY, Lee YC, Park TI, Kim HJ, Hyun SH, et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2005; 7(8):1127-38.
 89. Gaddy JA, Tomaras AP, Actis LA. The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. *Infect Immun.* 2009; 77(8):3150-60.

90. Eijkelkamp BA, Stroehler UH, Hassan KA, Paulsen IT, Brown MH. Comparative analysis of surface-exposed virulence factors of *Acinetobacter baumannii*. *BMC Genomics*. 2014;15:1020.
91. Hasan T, Choi CH, Oh MH. Genes Involved in the Biosynthesis and Transport of Acinetobactin in *Acinetobacter baumannii*. *Genomics Inform*. 2015;13(1):2-6.
92. World Health Organisation. Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014. [Internet]. [cited 2016 december 15] Aviable from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>.
93. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug resistant and extensively drug resistant bacteria: a study. *Journal of Pathogens*. 2016; 2016:1-5.
94. World Health Organisation. European Strategic Action Plan on Antibiotic Resistance. 2011. [Internet]. [cited 2016 May 11] Aviable from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf?ua=1.
95. ECDC/EMA Joint technical report. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm. 2009. [Internet]. [cited 2016 december 15] Aviable from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. [Internet]. [cited 2016 October 15] Aviable from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
97. Erdeljić V. Utjecaj primjene antimikrobne terapije na selekciju mikroorganizama koji produciraju beta-laktamaze proširenog spectra (AmpC i ESBL) i ishod liječenja bolesnika. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2012. Aviable from: <http://medlib.mef.hr/1561>.
98. Goel N, Wattal C, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1625–30.
99. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14(3):113.
100. Pagano M, Martins AF, Barth AL. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Braz J Microbiol*. 2016 ; 47(4):785-792.
101. Da Silva GJ, Domingues S. Insights on the horizontal gene transfer of carbapenemase determinants in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2016;4(3):1-29.
102. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet*. 2006; 2(1): e7. Aviable from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1326220/>.
103. Castaneheira M, Mendes RE, Jones RN. Update on *Acinetobacter*

species: Mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary in vitro activity of minocycline and other treatment options. *Clin Infect Dis*. 2014;56 (6):367-373.

104. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(9):826-36.

105. Lee K, Lee WG, Uh Y, Ha GY, Cho J, Chong Y, et al. VIM- and IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:868-871.

106. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:4485-91.

107. European Centre for Disease Prevention and Control. Updated risk assessment on the spread of NDM and its variants within Europe. Stockholm: ECDC; 2011.

108. Cao J, Song W, Gu B, Mei YN, Tang JP, Meng L, et al. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a University-Affiliated Hospital in China Hong Zhou. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(1): 96-102.

109. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J Global Infect Dis*. 2010; 2(3):291-304.

110. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–281.

111. Zilahi G, Artigas A, Martin-Loeches M. What's new in multidrug-resistant pathogens in the ICU? *Ann. Intensive Care*. 2016; 6 (69):1-11.

112. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:533–539.

113. Kim DH, Choi JY, Kim HW, Kim SH, Chung DR, Peck KR, et al. Spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 2 in Asia and AbaR-type resistance islands. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):5239–5246.

114. European Centre for Disease Prevention and Control Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2013

115. Agodi A, Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, Aldisio E, Marchese AE, et al. Antibiotic trends of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* resistance indicators in an intensive care unit of Southern Italy, 2008–2013. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4: 43.

116. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries*. 2009; 3(5): 335-341.

117. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilov V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014;14 (5):381-388.

118. Kulauzov M, Medić D, Jovanović J, Mihajlović-Ukropina M, Stefan-Mikić S, Sević S. Rezistencija na antimikrobne lekove bakterija izolovanih iz hemokultura tokom 2007 godine. *Med Pregl.* 2008;61(1):21-26.
119. The Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP). Resistance map: *Acinetobacter baumannii* overview. [Internet]. [cited 2016 Jan 8] Available from: http://www.cddep.org/projects/resistance_map/acinetobacter_baumannii_overview.
120. CESAR-Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual Report 2014. World Health Organization 2015. [Internet]. [cited 2016 Jan 8] Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/285405/CAESAR-Surveillance-Antimicrobial-Resistance2014.pdf?ua=1.
121. Richet H, Mohammed J, McDonad L, Jarvis W. Building communication networks: International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2): 319-322.
122. Lee HY, Huang CW, Chen CL, Wang YH, Chang CJ, Chiu CH. Emergence in Taiwan of novel imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST455 causing bloodstream infection in critical patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Dec; 48(6):588-96.
123. Djurdjević Mirković T, Gvozdenović LJ, Majstorović-Stražmešter G, Knežević V, Čelić D, Mirković S et al. An experience with colistin applied in treatment of immunocompromised patients with peritonitis on peritoneal dialysis. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(4):379–382.
124. Dexter C, Murray GL, Paulsen IT, Peleg AY. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(5):567-573.
125. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest.* 2006; 129:102-9.
126. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 874–879.
127. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
128. Shih MJ, Lee NY, Lee HC, Chang CM, Wu CY, Chen PL, et al. Risk factors of multidrug resistance in nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41:118-123.
129. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Hyong KT, Chung JW, Woo JH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2004;48(1):224-228.
130. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martinez JA, Marco F, et al. Bacteremia in adults due to glucose non-fermentative gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. *QJM.* 2003;96(3):227-234.
131. Rungruanghiranya S, Somboonwit C, Kanchanapoom T. *Acinetobacter* infection in the intensive care unit. *J Infect Dis Antimicrob Agents.* 2005;22(2):77-92.
132. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M, et al. Clinical

importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis.* 2015; 38: 32-35.

133. Anunnatsiri S, Tonsawan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia at a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(3):693-703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706949#>.

134. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:525-30.

135. Camp C, Tatum OL. A review of *Acinetobacter baumannii* as a highly successful pathogen in times of war. *Lab Med.* 2010;41(11):649-657.

136. Lee BY, McGlone SM, Doi Y, Bailey RR, Harrison LH. Economic impact of *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31 (10):1087-1089.

137. Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6):713-9.

138. Liu Q, Li W, Du X, Li W, Zhong T, Tang Y, et al. Risk and prognostic factors for multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* complex bacteremia: a retrospective study in a tertiary hospital of West China. *PLoS ONE.* 2015;10(6): e0130701. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471170/>.

139. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(47):pii=19045. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19045>

140. García-Garmendia J-L, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez F-J, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (7): 939-946.

141. Huang ST, Chiang MC, Kuo SC, Lee YT, Chiang TH, Yang SP, et al. Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45 (5):356-362.

142. Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, Lim JE, Lee SK, Lee SH, Lee KJ, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2010;10:228.

143. Ng TM, Teng CB, Lye DC, Apisarnthanarak A. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:49-55.

144. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM. Infections Caused by *Acinetobacter baumannii* in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol.* 2014;4:186.

145. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006;64:7-15.

146. Chuang YC, Sheng WH, Li SY, Lin YC, Wang JT, Chen YC, et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(3):352-360.

147. Park SY, Choo JW, Kwon SH, Yu SN, Lee EJ, Kim TH, et al. Risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Chemother*. 2013; 45 (3):325–330.
148. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005; 38(2):127–36.
149. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Tseng FC, Chen TL, Fung CP. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(2):209–215.
150. Choi JY, Park YS, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, et al. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J*. 2005;35(10):599–603.
151. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection*. 2010; 38 (3):173–180.
152. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(8):1311-1333.
153. Chiang DH, Wang CC, Kuo HY, Chen HP, Chen TL, Wang FD, et al. Risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection with genotypic species identification. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:397-402.
154. Chen CH, Lin LC, Chang YJ, Chen YM, Chang CY, Huang CC. Review infection control programs and antibiotic control programs to limit transmission of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: evolution of old problems and new challenges for institutes. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12: 8871-8882.
155. Septimus E, Weinstein RA, Perl TM, Goldmann DA, Yokoe DS. Commentary: Approaches for preventing healthcare-associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(7):797-781.
156. Derde LP, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJ, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):31–39.
157. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, Angelis GD, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (1): 1–55.
158. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:611–622.
159. WHO. World Alliance for Safer Health Care. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. WHO 2009. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf.
160. Boyce JM, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guidelines for Hand

Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Oct 25;51 (16):1-45.

161. Morgan DJ, Rogawski E, Thom KE, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, *et al*. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Crit Care Med*. 2012; 40(4): 1045–1051.

162. Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli bolničkih infekcija. Zagreb. Medicinska naklada; 2015.

163. CDC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multi-drug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; 2007. [Internet]. [cited 2016 december 15] Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroguideline2006>.

164. Royal College of Physicians of Ireland. Guidelines for the prevention and control of multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding mrsa in the healthcare setting; 2012. [Internet]. [cited 2016 Jan 8] Available from: <http://www.hpsc.ie/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/File,12922,en.pdf>.

165. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Linda C. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. [Internet]. [cited 2016 december 15] Available from: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf.

166. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007. [Internet]. [cited 2016 december 15] Available from: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf.

167. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata EMC. Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(10): 1375–1381.

168. Paavilainen T, Alanen M, Mäkelä M, *et al*. Infrequent isolation of multiresistant *A. baumannii* from the staff tending a colonized patient with severe burns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:388-91.

169. Ling ML, Ang A, Wee M, Wang GC. A nosocomial outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* originating from an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22: 48–49.

170. Allen KD, Green HT. Hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter anitratus*: an airborne mode of spread? *J Hosp Infect*. 1987;9(2):110-119.

171. Fajardo-Aquino Y, Arheart KL, Cleary T, DePascale D, Pizano L, *et al*. Aerosolization of *Acinetobacter baumannii* in a trauma ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1915-1918.

172. Maragakis LL, Tucker MG, Miller RG, Carroll KC, Perl TM. Incidence and prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter* using targeted active surveillance cultures. *JAMA*. 2008;299(21):2513-2514.

173. Barbolla RE, Centron D, Maimone S *et al*. Molecular epidemiology

of *Acinetobacter baumannii* spread in an adult intensive care unit under an endemic setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36: 444–452.

174. Lee H, Lee H. Clinical and economic evaluation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization in the intensive care unit. *Infect Chemother*. 2016;48(3):174-180.

175. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(12): 751–762.

176. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 2003; 52(10): 1–48.

177. Šeguljev Z, Ćosić G. Bolničke infekcije. In: Radovanović Z. Epidemiologija, 2 nd ed. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2008. p.285-299.

178. Xia Y, Lu CL, Zhao J, Han G, Chen Y, Wang F, et al. A bronchofiberscopy-associated outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit in Beijing, China. *BMC Infectious Diseases*.2012;12:335-345.

179. Aygun G, Demirkiran O, Utku T, Mete B, Urkmez S, Yilmaz M, et al. Environmental contamination during a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2002; 52(4):259-262.

180. Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, Kim D, Rosenbaum P, Ciesla N, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA*. 2004;292(24):3006-3011.

181. Mah MW, Memish ZA, Cunningham G, Bannatyne RM. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit associated with tracheostomy. *Am J Infect Control*. 2001; 29(5):284-288.

182. Gojić-Barišić I. Multiplorezistentni *Acinetobacter baumannii* (MRAB) – deset godina nakon pojave prvih izolata u Hrvatskoj. *Croatian Journal of Infection*.2012; 32(2):67–70.

183. Wilks M, Wilson A, Warwick S, Price E, Kennedy D, Ely A, et al. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(7):654-658.

184. Garner JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(1):53–80.

185. Troche G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JF. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 161–165.

186. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 1551–1555.

187. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 760–767.

188. Rodriguez-Bano J, Garcia L, Ramirez E et al. Long-term control of

hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive “bundle” approach. *Am J Infect Control*. 2009; 37:715–722.

189. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(12):1473–1481.

190. Mandal J, Kate A, Parija SC. Microbicidal effect of electrolysed detergent water. *J Hosp Infect*. 2010;76(1): 94–95.

191. Song L, Wu J, Xi C. Biofilms on environmental surfaces: evaluation of the disinfection efficacy of a novel steam vapor system. *Am J Infect Control*. 2012; 40: 926–930.

192. Otter JA, Yezli S, Schouten MA, van Zanten AR, Houmes-Zielman G, Nohlmans-Paulssen MK. Hydrogen peroxide vapor decontamination of an intensive care unit to remove environmental reservoirs of multidrug-resistant Gram-negative rods during an outbreak. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 754–756.

193. Sharma M, Hudson JB. Ozone gas is an effective and practical antibacterial agent. *Am J Infect Control*. 2008; 36: 559–563.

194. Falagas ME, Thomaidis PC, Kotsantis IK, Sgouros K, Samonis G, Karageorgopoulos DE. Airborne hydrogen peroxide for disinfection of the hospital environment and infection control: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2011; 78(3): 171–177.

195. Ray A, Perez F, Beltramini AM, et al. Use of vaporized hydrogen peroxide decontamination during an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1236–41.

196. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Ho SW, Luh KT. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):827-832.

197. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*. 2001;29 (4):64-8.

198. Saeed S, Fakhri MG, Reiderer K, Shah AR, Khatib R. Interinstitutional and intrainstitutional transmission of a strain of *Acinetobacter baumannii* detected by molecular analysis: comparison of pulsed-field gel electrophoresis and repetitive sequence-based polymerase chain reaction. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27(9):981–993.

199. Hawkey P, Bergogne-Berezin E. *Acinetobacter spp.* In: Gillespie SH, Hawkey PM. Principles and Practice of Clinical Bacteriology. 2 nd ed. England: John Wiley&Sons, 2005.p.231-44.

200. Wisplinghoff H, Sefert H. Molecular Epidemiology of *Acinetobacter Species*. In: Bergogne-Berezin E, Friedman H, Bendinelli M, eds. *Acinetobacter Biology and Pathogenesis*. New York, USA: Springer Science+Business Media, 2010.p.61-83.

201. Chmielarczyk A, Higgins PG, Wojkowska-Mach J, Synowiec E, Zander E, Romaniszyn D, et al. Control of an outbreak of *Acinetobacter baumannii* infections using vaporized hydrogen peroxide. *J Hosp Infect*. 2012;81(4):239-45.

202. McAllister TA, Lucas CE, Mocan H et al. *Serratia marcescens* outbreak in a paediatric oncology unit traced to contaminated chlorhexidine. *Scott Med J*. 1989; 34: 525–528.

203. Wishart MM, Riley TV. Infection with *Pseudomonas maltophilia* hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust* 1976; 2: 710–712.

204. La Forgia C, Franke J, Hacek DM, Thomson RB Jr, Robicsek A, Peterson LR. Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: A 38-month report. *Am J Infect Control*. 2010;38(4):259-63.
205. Cookson B. The working party guidance on the control of multi-resistant *Acinetobacter* Outbreaks. [Internet]. [Cited 2016 April 3]. Available from: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Acinetobacter/Guidelines/>.
206. Birgand G, Leroy C, Nerome S, Nguyen LBL, Lolom I, Armand-Lefevre L, et al. Costs associated with implementation of a strict policy for controlling spread of highly resistant microorganisms in France. *BMJ Open*. 2016;6:e009029. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/1/e009029.full.pdf>
207. Carbonne A, Naas T, Blanckaert K, Couzigou C, Cattoen C, Chagnon JL, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting. *J Hosp Infect*. 2005;60:14-18.
208. De Jong G, Duse A, Richards G, Marais E. Back to basics--optimizing the use of available resources during an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter* spp. *J Hosp Infect*. 2004;57:186-187.
209. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey PM, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004;56:106-110.
210. Kraniotaki E, Manganelli R, Platsouka E, Grossato A, Paniara O, Palu G. Molecular investigation of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, with characterisation of class 1 integrons. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:193-199.
211. Ayraud-Thevenot S, Huart C, Mimoz O, Taouqi M, Laland C, Bousseau A, et al. Control of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks in an intensive care unit: feasibility and economic impact of rapid unit closure. *J Hosp Infect*. 2012;82(4):290-2.
212. Fierobe L, Lucet J-C, Decre D, et al. An Outbreak of Imipenim-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Critically Ill Surgical Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(1):35-40.
213. Garlantézec R, Bourigault C, Boles JM, Prat G, Baron R, Tonnelier JM, et al. Cost-analysis of an intensive care unit closure due to an imipenem-resistant oxa-23 *Acinetobacter baumannii* outbreak. *J Hosp Infect*. 2011; 77(2):174-175.
214. Bassetti M, Righi E. SDD and colistin resistance: end of a dream? *Intensive Care Med*. 2014; 40(7):1066-1067.
215. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(10): 4264-4269.
216. Tacconelli E, Cataldo MA, De Pascale G, Manno D, Spanu T, Cambieri A, et al. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5): 1130-1137.
217. Goossens H. European strategies to control antibiotic resistance and

use. *Ann Clin Microbiol*. 2014;17(1):1-8.

218. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):211-216.

219. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med*. 2011; 39(8):1859-1865.

220. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.

221. Apisarnthanarak A, Danchaiwijitr S, Khawcharoenporn T, Limsrivilai J, Warachan B, Bailey TC, et al. Victoria J. Effectiveness of education and an antibiotic-control program in a tertiary care hospital in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(6): 768-775.

222. Ogutlu A, Guclu E, Karabay O, Utku AC, Tuna N, Yahyaoglu M. Effects of Carbapenem consumption on the prevalence of *Acinetobacter* infection in intensive care unit patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:7. Available from: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-0711-13-7>.

223. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, de Backe D, et al. The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the international multicentre prevalence study on sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015; 41(9):1620–1628.

224. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A, Marquez-Vaaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med*. 2005; 31:649–655.

225. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Fernández-Delgado A, López-Sánchez JM. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care*. 2015;19:302.

226. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):63.

227. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136(5):1237-1248.

228. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18(6):596.

229. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2015; 41:776–795.

230. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 (2):1223–1230.

231. Horan T, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition

of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5): 309-32.

232. Drndarević D, Janković S. Bolničke infekcije. Definicije. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut";2008.

233. Nutman A, Glick R, Temkin E, Hoshen M, Edgar R, Braun T, et al. A case-control study to identify predictors of 14-day mortality following carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(12):1028-34.

234. Gu Z, Han Y, Meng T, Zhao S, Zhao X, Gao C, et al. Risk factors and clinical outcomes for patients with *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Medicine*. 2016;95(9):e2943.

235. European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units – HAI-Net ICU protocol, version 1.02. Stockholm: ECDC; 2015.

236. Lin J-N, Lai C-H, Chen Y-H, Chang L-L, Lu P-L, Tsai S-S, et al. Characteristics and outcomes of polymicrobial bloodstream infections in the emergency department: a matched case–control study. *Acad Emerg Med*. 2010; 17 (10): 1072-1079.

237. Šuljagić V, Mirović V. Osnovne epidemiološke karakteristike bolničkih infekcija krvi i njihovih uzročnika. *Vojnosanit Pregl*. 2006; 63(2): 124–131.

238. Han Z, Liang SY, Marschall J. Current strategies for the prevention and management of central line-associated bloodstream infections. *Infect Drug Resist*. 2010;3:147-63.

239. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Janković SM. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10(10):1073-1080.

240. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.

241. Chiavone PA, Sens YA. Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(2):53-57.

242. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676–682.

243. Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson index score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Services Research*. 2009;9:129.

244. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49:239-43. Available from: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>

245. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press, 2003. p. 749-779.

246. Thomson RB, JR, Miller JM. Specimen Collection, Transport and Processing: Bacteriology. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 286-330.

247. Winn W Jr, Allen S, Jandc W, Koneman E, Procop G, Schreekenberger P et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Chapter 2. Introduction to Microbiology Part II: Guidelines for the Collection, Transport, Processing, Analysis, and Reporting of Cultures from Specific Specimen Sources. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 67-110.
248. Boroumand MA, Akhyani H, Shekhvatan M, Hekmat Yazdi S, Saboorian R, Hashemi SH, Firouzkouhi F. Evaluation of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* to imipenem, ciprofloxacin and ceftazidime using E test. *Iranian J Publ Health*. 2009;38:130-133.
249. Winn W Jr., Allen S, Jandc W, Koneman E, Procop G, Schreekenberger P et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Chapter 2. Introduction to Microbiology Part II: Guidelines for the Collection, Transport, Processing, Analysis, and Reporting of Cultures from Specific Specimen Sources. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 67-110.
250. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:723-727.
251. Tsakris A, Ikonomidis A, Pournaras S, Tzouveleki LS, Sofianou D, Legakis NJ et al. VIM-1 metallo- β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:981-983.
252. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
253. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>.
254. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>.
255. Bose S, Barapatre R, Ghosh AK. Emergence of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in an ICU. *NJIRM*. 2013; 4(2):11-15.
256. Doan TN, Kong DC, Marshall C, Kirkpatrick CM, McBryde ES. Modeling the impact of interventions against *Acinetobacter baumannii* transmission in intensive care units. *Virulence*. 2016; 7(2): 141-152.
257. Uwingabiye J, Frikh M, Lemnouer A, Bssaibis F, Belefquih B, Maleb A, et al. *Acinetobacter* infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: comparative study of intensive care units versus other hospital units. *Pan Afr Med J*. 2016;23:191.
258. Jaggi N, Sissodia P, Sharma L. *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance. *J Microbiol Infect Dis*. 2012;2(2):57-63.
259. Obeidat N, Jawdat F, Al-Bakri AG, Shehabi AA. Major biologic characteristics of *Acinetobacter baumannii* isolates from hospital environmental and patients' respiratory tract sources. *Am J Infect Control*. 2014;42(4):401-4.
260. Yilmaz GR, Dizbay M, Guven T, Pullukcu H, Tasbakan M, Guzel OT et al. Risk factors for infection with colistin-resistant gram-negative microorganisms: a multicenter study. *Ann Saudi Med*. 2016; 36(3): 216-222.

261. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323–2329.
262. Institut za javno zdravlje Vojvodine. [Zarazne bolesti u Vojvodini, 2015. Godišnji izveštaj]. Novi Sad: Institut za javno zdravlje Vojvodine; 2016.p 100-107. Available from: http://www.izjzv.org.rs/publikacije/ZarazneBolesti/ZB_2015.pdf.
263. Chiang T, Pastagia M, Huang DB. Bacteremia Caused by *Acinetobacter baumannii*: Epidemiologic Features, Antimicrobial Susceptibility, and Outcomes. *Advances in Infectious Diseases*. 2014; 4 (1): 66-71.
264. Ćosić G, Đekić J, Petrović M, Krtinić G, Karać T, Jandrić-Kočić J, Marković-Denić Lj. The most frequent hospital infections related to medical interventions in hospitals in Vojvodina Province. *Arch Biol Sci*. 2014;66(2):523-535.
265. Hussein NH, Al-Mathkhury HJF, Sabbah MA. Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from patients and hospitals environment in Baghdad, Iraq. *Journal of Science*. 2013; 54 (4):803-812.
266. Hongsuwan M, Srisamang P, Kanoksil M, Luangsanatip N, Jatapai A, Day NP, et al. Increasing incidence of hospital-acquired and healthcare-associated bacteremia in Northeast Thailand: a multicenter surveillance Study. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e109324.
267. Gupta N, Gandham N, Jadhav S, Mishra RN. Isolation and identification of *Acinetobacter* species with special reference to antibiotic resistance. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):159-162.
268. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 377(9761):228–241.
269. Kuo SC, Chang SC, Wang HY, Lai JF, Chen PC, Shiao YR, et al. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis*. 2012;12:200.
270. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(10): 3471-3484.
271. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci*. 2012 May;27(5):471-475.
272. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results of from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73: 354-360.
273. Ellis D, Cohen B, Liu J, Larson E. Risk factors for hospital-acquired antimicrobial-resistant infection caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4: 40.
274. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=59>.

275. Van den Broek PJ, van der Reijden T J K, van Strijen E, Helmig-Schurter AV, Bernardis AT, Dijkshoorn L. Endemic and epidemic *Acinetobacter* species in a university hospital: an 8-year survey. *J Clin Microbiol*. 2009; 47 (11): 3593-3599.
276. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015.
277. Al-Dorzi HM, Asiri AM, Shimemri A, Tamim HM, Al Johani SM, Dabbagh TA, Arabi YM. Impact of empirical antimicrobial therapy on the outcome of critically ill patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Ann Thorac Med*. 2015;10 (4): 256-262.
278. Turner PJ, Greenhalgh JM, MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(6):563–567.
279. Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2006 results. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;60(2):185–92.
280. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
281. Stoeva T, Higgins PG, Bojkova K, Seifert H. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-23-positive *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(7):723-727.
282. Liakopoulos A, Miriagou V, Katsifas EA, Karagouni AD, Daikos GL, Tzouveleakis LS et al. Identification of OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* in Greece, 2010 to 2011. *Euro Surveill*. 2012;17 (11):pii=20117.
283. Di Popolo A, Giannouli M, Triassi M, Brisse S, Zarrilli R. Molecular epidemiological investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(2):197-201.
284. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-usePPS.pdf>. Stockholm: ECDC; 2013.
285. Goic-Barisic I, Bedenic B, Tonkic M, Katic S, Kalenic S, Punda-Polic V. First report of molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in different intensive care units in University hospital Split, Croatia. *J Chemother*. 2007;19 (4):416-418.
286. Goic-Barisic I, Bedenic B, Tonkic M, Novak A, Katic S, Kalenic S et al. Occurrence of OXA-107 and ISAb₁ in carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* from Croatia. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3348-3349.
287. Gojić-Barišić I. Multiplorezistentni *Acinetobacter baumannii* (MRAB) – deset godina nakon pojave prvih izolata u Hrvatskoj. *Croatian Journal of Infection*. 2012; 32(2): 67–70.
288. Jovanović J, Sević S, Dreher-Doroški H, Medić D, Cvjetković D, Đorđević-Aleksić M et al. Struktura uzročnika izolovanih iz hemokultura i rezistencija na antimikrobne lekove najčešće izolovanih mikroorganizama. *Pharm Jugoslav* 3003;41(1-2):25-31.

289. Djuric O, Jovanovic S, Stosovic B, Tosic T, Jovanovic M, Markovic- Denic Lj. Antimicrobial resistance of selected invasive bacteria in a tertiary care center: results of a prospective surveillance study. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(12):1325-1331.
290. Jelesic Z, Medic D, Mihajlovic Ukropina M, Radosavljevic B, Dragovac G. Antimicrobial resistance of invasive isolates in Serbia – Participation in WHOCAESAR Network. Abstract book.p 137. The 6th Eurasia congress of infectious diseases.
291. Xu J, Sun Z, Li Y, Zhou Q. Surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of *Acinetobacter baumannii* complex in a tertiary care hospital in Northeast China, 2003–2011. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:1462–1473.
292. Al-Mously N, Hakawi A. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in a tertiary hospital: Antimicrobial resistance surveillance. *Int J Infect Control*. 2013; 9(2):1-8.
293. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Zarkadas P, Toska A, Veldekis D, Tsilidis K. Risk factors and attributable mortality of carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* infections. *Health science jurnal*. 2014 ;8:1.
294. Brkić J, Tasić Lj, Jokić I. Racionalna upotreba antibiotika u bolničkim uslovima: studija slučaja. *Arh.farm*. 2015; 65: 58 – 71.
295. Villalón P, Valdezate S, Cabezas T, Ortega M, Garrido N, Vindel A, et al. Endemic and epidemic *Acinetobacter baumannii* clones: a twelve-year study in a tertiary care hospital. *BMC Microbiology*. 2015;15:47.
296. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med*. 1994; 20(4):S2–6.
297. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:117–119.
298. Sengstock DM, Thyagarajan R, Apalara J, Mira A, Chopra T, Kaye KS. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging pathogen among older adults in community hospitals and nursing homes. *Clin Infect Dis*. 2010: 15;50(12):1611-1616.
299. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P , Akıncı E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):16-21.
300. Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* pneumonia: a review. *MedGenMed*. 2007;9 (3):4.
301. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D, Martin M. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit Care Nurse*. 2008;28:15–25.
302. Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulette RB. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:196.
303. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK et al. Risk factors for occurrence and 30-Day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):939-947.
304. Rosa R, Arheart KL, Depascale D, Cleary T, Kett DH, Namias N, et al. Environmental exposure to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* as a risk factor for patient acquisition of *A. baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:

430-433.

305. Novovic K, Mihajlovic S, Vasiljevic Z, Filipic B, Begovic J, Jovicic B. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from Serbia: Revision of CarO Classification. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0122793.

306. Petersen K, Cannegieter SC, van der Reijden TJ, van Strijen B, You DM, Babel BS, et al. Diversity and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection at a military medical center. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):159-66.

307. Rafei R, Dabboussi F, Hamze M, Eveillard M, Lemarie C, Mallat H, et al. First report of bla_{NDM-1}-producing *Acinetobacter baumannii* isolated in Lebanon from civilians wounded during the Syrian war. *Int J Infect Dis*. 2014 Apr;21:21-3.

308. Šuljagić V, Jevtić M, Djordjević B, Romić P, Ilić R, Stanković N, et al. Epidemiology of nosocomial colonization/infection caused by *Acinetobacter* spp. in patients of six surgical clinics in war and peacetime. *Vojvosanit Pregl*. 2011; 68 (8):655-660.

309. Hsieh TC, Jean SS, Chen FL, Ou TY, Wang GC, Le WS. Clinical manifestations and risk factors influencing eradication of extensive multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from the respiratory tract. *J Exp Clin Med*. 2014;6(6):213-216.

310. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):141–173.

311. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee TE, Yong HC, Fisher DA, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 502–508.

312. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, R. Scott RD, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (8): 1175-1184.

313. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmely Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52 (3): 813-821.

314. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Mar; 11: 321–331.

315. Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect*. 2009 Oct;73(2):143-50.

316. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1118–1126,

317. Sritippayawan S, Sri-Singh K, Prapphal N, Samransamruajkit R, Deerojanawong J. Multidrug-resistant hospital-associated infections in a pediatric intensive care unit: a cross-sectional survey in a Thai university hospital. *Int J Infect Dis*. 2009; 13 (4):506-512.

318. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin*

Microbiol Infect. 2005; 11(7): 540–546.

319. Depuydt P, Vandijck D, Bekaert M, Decruyenaere J, Blot S, Vogalaers D, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care.* 2008; 12(6):R142.

320. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care.* 2007;11(3):134.

321. Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(6):1251–1254.

322. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.* 2006; 10 (2):R48.

323. Paramythiotou E, Routsis C. Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients. *World J Crit Care Med.* 2016; 5(2): 111-120.

324. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2002;34 (12):1600–1606.

325. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with *Acinetobacter spp.* bacteremia: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:572.

326. Zhang X, Tong M-M, Zhang M-Z, Zhu H-P. Risk factors of nosocomial bloodstream infections in surgical intensive care unit. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): 16682–16687.

327. Teng SO, Yen MY, Ou TY, Chen FL, Yu FL, Lee WS. Comparison of pneumonia- and non-pneumonia-related *Acinetobacter baumannii* bacteremia: Impact on empiric therapy and antibiotic resistance. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(5):525-530.

328. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(5):412–418.

329. Erbay A, Idil A, Gözel MG, Mumcuoglu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:575-9.

330. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. (EU-VAP Study Investigators). Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med.* 2013; 39(4):672–681.

331. The Pew Charitable Trusts. Tracking the pipeline of antibiotics in development. 2014. Available from: <http://www.pewtrusts.org/en/multimedia/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>. Accessed December 2016.

332. Poulakou G, Bassetti M, Righi E, Dimopoulos G. Current and future treatment options for infections caused by multidrug-resistant Gramnegative

pathogens. *Future Microb.* 2014; 9 (9):1053–1069.

333. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (2):155–164.

334. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (3):249–253.

335. Infectious Diseases Society of America. The 10 x 20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (8):1081–1083.

336. World Health Organisation. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.

8. PRILOG

Prilog 1. EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK U SLUČAJU IZOLACIJE BAKTERIJE *ACINETOBACTER SPP.* U HEMOKULTURI

Demografski podaci o pacijentu:	Laboratorija:		
Prezime i ime pacijenta:	Zdravstvena ustanova iz koje stiže uzorak:		
Godina rođenja pacijenta:	Odeljenje:		
Pol: Muški <input type="checkbox"/> Ženski <input type="checkbox"/>	Datum uzorkovanja: _____		
	Broj uzorka:		
Testiranje osetljivosti na antibiotike	S/I/R	MIC* (mg/l)	Prečnik zone**
Piperacilin + Tazobaktam			
Ceftazidim			
Cefepim			
Gentamicin			
Amikacin			
Ciprofloksacin			
Imipenem			
Meropenem			
Kolistin			
Tobramicin			
Kolistin			
Prepisati iz medicinske dokumentacije pacijenta dijagnoze koje su postavili specijalisti odgovarajuće grane medicine!			
Kliničke informacije o pacijentu	Prethodne hospitalizacije unutar 6 meseci od prijema: DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> Nepoznato <input type="checkbox"/>		
Pacijent primljen: iz druge bolnice/oddeljenja <input type="checkbox"/> od kuće <input type="checkbox"/> iz gerontološkog centra <input type="checkbox"/> nepoznato <input type="checkbox"/>	Prethodna kolonizacija multirezistentnim mikroorganizmima (MRSA, VRE, MDRA) unutar 6 meseci od prijema: DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> Nepoznato <input type="checkbox"/>		
Datum prijema u bolnicu: _____ Datum otpusta iz bolnice: _____ Datum prijema u JIN: _____ Datum otpusta iz JIN: _____			

Razlog hospitalizacije ili dijagnoza na prijemu:

APACHE II skor na prijemu u JIN:

Razlog uzorkovanja biološkog materijala (opredeljuje se ordinirajući lekar):

Klinički prisutni znaci/ simptomi infekcije:

krvi pneumonije urinarne inf. inf. operativnog mesta inf. CNS
drugo

Pacijent bez znakova/ simptoma infekcije, uzorkovanje na prijemu/ tokom hospitalizacije

Osim bakterije *Acinetobacter spp.* u uzorcima hemokulture (unazad 2 nedelje od prijema) izolovani i drugi mikroorganizmi:

NE DA _____
(navesti vrstu i datum izolacije)

Bakterija *Acinetobacter spp.* je osim u hemokulturi izolovana i u drugim uzorcima biološkog materijala:

NE DA ((likvor , sputum , BAL , urin , bris rane)

_____ (datumi izolacije)

Invazivni nastavci /procedure (prisutni minimum 48h, unazad 2 nedelje od izolacije pozitivne hemokulture)/:

Arterijski kateter broj dana nošenja _____

Centralni venski kateter broj dana nošenja _____

Periferni venski kateter broj dana nošenja _____

Urinarni kateter broj dana nošenja _____

ETT (endotrahealni tubus) broj dana nošenja _____

Hirurški dren (abdominalni/torakalni) broj dana nošenja _____

Operacija (unutar 30 dana od početka hospitalizacije) (elektivna , urgentna , nepoznato)

ASA skor: _____

Hemodijaliza

Peritonealna dijaliza

Faktori rizika povezani sa kliničkim karakteristikama pacijenta:

Stanje imunosupresije posledica sistemske upotrebe visokih doza kortikosteroida (unazad mesec dana od prijema u bolnicu (prednizon 20mg/dan u trajanju od 2 nedelje ili 30mg/dan u trajanju od 1 nedelju); terapije citostaticima, zračenjem, antilimfocitnim antitelima (lečenje nakon transplantacije tkiva/ organa; maligne bolesti unazad 6 meseci od prijema; AIDS)

Pacijent splenektomiran

Prisutna neutropenija (apsolutan broj neutrofila $<1500/\text{mm}^3$)

HRONIČNE BOLESTI (navedene u istoriji bolesti od strane ordinirajućeg lekara)

Diabetes mellitus tip 1 _____ (navesti komplikacije, ako postoje)

Maligniteti: solidnog organa _____ (navesti)

leukemija _____ (navesti)

limfom _____ (navesti)

Peptični ulkus

Hronična opstruktivna bolest pluća

Hipertenzija

Infarkt miokarda

Kongestivna srčana insuficijencija

Bolesti perifernih krvnih sudova, uključujući aneurizmu aorte dijametra ≥ 6 cm

Hronična bubrežna insuficijencija gradus III/IV

Ciroza jetre (uzrokovana virusima, zloupotrebom alkohola, ostalo)

Cerebrovaskularni inzult (hemiplegija prisutna/ odsutna)

Demencija

Reumatoidni artritis

Sistemske eritemski lupus

Charlson indeks za komorbiditet: _____

Antibiotska terapija do 14 dana pre uzorkovanja pozitivne hemokulture:

penicilini doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Cef1 doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Cef2 doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Cef3 doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Aminoglikozid i doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Hinoloni doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

karbapenemi doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Glikopeptidi doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

Antibiotska terapija nakon dobijanja pozitivne hemokulture:

penicilini doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Cef1 doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Cef2 doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Cef3 doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Aminoglikozidi doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Hinoloni doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

karbapenemi doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Glikopeptidi doza mg X broj doza X broj dana terapije
_____ dana

datum započinjanja terapije _____

Ishod lečenja:

Zdravstveno stanje poboljšano

Bez poboljšanja zdravstvenog stanja

Premeštaj u drugu bolnicu/odeljenje

Pacijent umro (datum smrti: _____)