

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Bojan Jovanović

**Faktori rizika za nastanak pneumonija
povezanih sa mehaničkom ventilacijom u
jedinicama intenzivnog lečenja**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016. god.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Dr Bojan Jovanović

**RISK FACTORS FOR VENTILATOR
ASSOCIATED PNEUMONIA IN INTENSIVE
CARE UNITS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2016.

Mentor:

Prof. dr Vesna Bumbaširević,
Medicinski fakultet u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Marković-Denić,
Medicinski fakultet u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Branko Milaković,
Medicinski fakultet u Beogradu,
predsednik komisije

Doc. dr Nataša Maksimović,
Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Biljana Drašković,
Medicinski fakultet u Novom Sadu

*Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr Vesni Bumbaširević,
kao i svom komentoru,
prof dr. Ljiljani Marković-Denić na ukazanom poverenju i podršci koju su mi
pružile.*

*Zahvaljujem se svim članovima komisije,
prof. dr Branku Milakoviću, prof. dr Biljani Drašković i doc. dr Nataši Maksimović,
na korisnim sugestijama.*

*Takođe se zahvaljujem prof. dr Aleksandri Isaković i
dr Oliveri Đurić bez čije porške ova doktorska disertacija ne bi bila
potpuna.*

Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog lečenja

Sažetak

Pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom predstavljaju jednu od najčešćih formi intrahospitalnih infekcija u jedinicama intenzivnog lečenja.

Ciljevi ove disertacije su bili da se sagledaju faktori rizika vezani za karakteristike pacijenta kao i za karakteristike i stanje na prijemu koji su od značaja za pojavu pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom. Takođe je cilj bio da se sagleda incidencija multirezistentnih sojeva patogena u bolničkim uslovima kao i efikasnost empirijske antibiotske terapije.

Praćeno je 363 pacijenata koji su lečeni u Urgentnom centru Kliničkog Centra Srbije, u dve jedinice intenzivnog lečenja i koji su zahtevali mehaničku ventilaciju duže od 48 sati u periodu od 1.1.2013. do 31.12.2014. godine. Ispitivan je uticaj demografskih karakteristika, uzroka hospitalizacije i pratećih bolesti, kao i karakteristika pacijenata na prijemu u jedinice intenzivnog lečenja.

Nezavisni prediktori za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom prema multivarijantnoj regresionoj analizi su: primena masivne transfuzije na prijemu, koma, GKS manjeg od 8 i veći APACHE II skor. Pacijenti koji su razvili pneumoniju duže su boravili na mehaničkoj ventilaciji i imali su duži boravak u jedinicama intenzivnog lečenja. Intrahospitalni mortalitet je bio u ovoj grupi značajno veći kao i mortalitet 28 dana. U multivarijantnoj logističko regresionoj analizi faktor rizika za nastanak prošireno rezistentnih bakterija kao uzročnika VAP-a izdvaja se neadekvatna empirijska antibiotska terapija. Gram negativne bakterije bili su najčešće izolovani patogeni.

Na osnovu rezultata ove disertacije predlaže se uvođenje protokola i mera kojima bi se delovalo na preventibilne faktore rizika radi redukcije incidencije pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom sa ciljem sprečavanja komplikacija i smanjenje mortaliteta kod traumatizovanih pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja.

Ključne reči: mehanička ventilacija, pneumonija, faktori rizika

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

RISK FACTORS FOR VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNITS

Abstract

Ventilator associated pneumonia are most common intrahospital infections in intensive care units.

The aims of this dissertation were to examine the patient-related characteristics, as well as admission characteristics and their influence on ventilator associated pneumonia incidence. We also studied multidrug resistant pathogens incidence and initial empiric antimicrobial therapy.

There were 363 patients treated in Emergency center of Clinical centre of Serbia in two intensive care units requiring mechanical ventilation more than 48 hours in the period between 1.1.2013-31.12.2014. On admission sociodemographic data, cause for hospitalization and concomitant diseases as well as patients characteristics due to trauma were evaluated.

According to multivariate regression analysis independent predictors for ventilator associated pneumonia were: massive transfusion, coma, high value of APACHE II score on admission. Patients who developed ventilator associated pneumonia spent more days on mechanical ventilation and in intensive care unit and their mortality was higher.

Our results show the importance of guidelines and preventive measures reducing incidence of ventilator associated pneumonia, especially in early phase of treatment. We also shown that there are no difference in isolated pathogens between early and late form of ventilator associated pneumonia.

Key words: mechanical ventilation, pneumonia, risk factors

Scientific area: Medicine

Specific scientific area: Epidemiology

Sadržaj

1.	UVOD.....	8
1.1.	Definicije i podela bolničkih pneumonija.....	8
1.1.1.	Definicija nozokomijalne (bolničke) pneumonije.....	8
1.1.2.	Podela bolničkih pneumonija.....	8
1.1.3.	Podela pneumonija prema mehanizmu nastanka.....	9
1.1.4.	Pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom.....	10
1.1.4.1.	Podela pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	10
1.1.5.	Traheobronhitis povezan sa mehaničkom ventilacijom.....	10
1.1.6.	Nova klasifikacija Američkog centra za kontrolu bolesti (<i>Center for disease control – CDC</i>).....	11
1.2.	Učestalost pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	12
1.2.1.	Incidencija pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	12
1.2.2.	Mortalitet pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	12
1.2.3.	Uticaj pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom na tok lečenja kritično obolelih.....	14
1.3.	Patogeneza pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	14
1.3.1.	Zaštitni mehanizmi respiratornog trakta.....	14
1.3.1.1.	Anatomske barijere.....	14
1.3.1.2.	Imunološki mehanizmi odbrane.....	14
1.3.2.	Anatomske promene tokom mehaničke ventilacije.....	15
1.3.2.1.	Patofiziološki mehanizmi.....	15
1.3.2.2.	Poremećaj zaštitne barijere.....	15
1.3.3.	Menjanje flore orofarinksa i nosne šupljine tokom mehaničke ventilacije.....	17
1.3.4.	Imunološke promene tokom kritične bolesti.....	19
1.4.	Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	19
1.4.1.	Faktori rizika vezani za procedure u jedinicama intenzivnog lečenja.....	19
1.4.2.	Faktori rizika kod hirurških i traumatizovanih pacijenata.....	20
1.4.3.	Faktori rizika vezani za specifične prouzrokovaoče.....	22

1.5.	Dijagnostikovanje pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	23
1.5.1.	Klinička procena.....	23
1.5.2.	Radiološka dijagnostika.....	24
1.5.3.	Skoring sistemi.....	25
1.5.4.	Uzorkovanje sputuma i analiza.....	25
1.5.5.	Ostale mikrobiološke metode.....	27
1.5.6.	Biomarkeri za dijagnostikovanje pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	27
1.6.	Prouzrokovači pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	27
1.6.1.	Karakteristike najčešćih izolovanih patogena.....	27
1.6.2.	Rezistencija patogena – uzrok, mehanizmi i podela.....	28
1.7.	Lečenje i prevencija pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	32
2.	CILJEVI RADA.....	34
3.	MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA.....	35
3.1.	Ispitanici.....	35
3.2.	Primenjeni instrumenti – upitnici.....	37
3.3.	Statistička analiza podataka.....	52
4.	REZULTATI.....	53
4.1.	Deskripcija populacije.....	53
4.1.1.	Sociodemografske karakteristike pacijenata.....	54
4.1.2.	Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu u Urgentni centar.....	56
4.1.3.	Karakteristike i mehanizam povreda pacijenata.....	58
4.2.	Pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom	60
4.2.1.	Karakteristike pacijenata sa pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom.....	60
4.2.2.	Karakteristike povreda i nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	64
4.2.3.	Ishodi lečenja pacijenata sa pneumonijama povezanih sa mehaničkom ventilacijom	66
4.2.4.	Rana i kasna forma pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	66
4.2.5.	Karakteristike pacijenata sa različitim formama pneumonija povezanih sa	66

	mehaničkom ventilacijom.....	
4.2.6.	Ishodi lečenja rane i kasne forme pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	71
4.3.	Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom	72
4.3.1.	Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	72
4.3.2.	Faktori rizika za nastana rane forme pneumonije	73
4.3.3	Faktori rizika za nastanak kasne forme pneumonije.....	74
4.3.4.	Faktori rizika za forme pneumonija izazvanih multi-rezistentnim patogenima.....	75
4.4.	Prouzrokovaci pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom	77
4.4.1.	Težina i ishodi infekcije u odnosu na vrstu uzročnikapneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	77
4.4.2.	Uzročnici pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom.....	79
4.4.3	Ishodi pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od nivoa rezistencije uzročnika.....	83
4.5.	Adekvatnost empirijske terapije pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom	85
4.5.1.	Karakteristike pacijenata sa pneumonijama povezanim sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od adekvatnosti empirijske terapije.....	85
4.5.2.	Ishodi lečenja u odnosu na adekvatnost empirijske terapije.....	89
4.5.3.	Odnos rane i kasne forme pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom i empirijske antibiotske terapije.....	90
5.	DISKUSIJA.....	94
6.	ZAKLJUČCI.....	103
7.	LITERATURA.....	105

1. UVOD

1.1. Definicije i podela bolničkih pneumonija

1.1.1. Definicija nozokomijalne (bolničke) pneumonije

Definicija nozokomijalne (bolničke) pneumonije se menjala poslednjih nekoliko decenija. Prve definicije svih bolničkih infekcija, te i nozokomijalnih pripremili su Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for disease prevention and Control*) iz Atlante 1998. god.¹ Prema ovim definicijama, koje su prevedene na naš jezik i godinama u upotrebi² moguće je postaviti dijagnozu nozokomijalne pneumonije samo na osnovu kliničkih znakova, simptoma i rentgenskog nalaza. Pored toga, labaratorijski potvrđene pneumonije podrazumevamo izolaciju etiološkog agensa iz uzorka materijala dobijenog bronhoaspiracijom ili trahealnom aspiracijom ili mikroorganizme izolovane hemokulturom.

Američko udruženje torakalnih hirurga (*The American Thoracic society - ATS*) je 1996. godine objavilo preporuke za dijagnostiku i tretman bolničkih pneumonija (*hospital acquired pneumonia*)³. Već 1998. Godine, Trouillet-e i saradnici su preporučili klasifikaciju pacijenata sa pneumonijama povezanim sa mehaničkom ventilacijom na osnovu faktora rizika u cilju racionalne inicijalne antibiotske terapije⁴.

Nozokomijalne (bolničke) pneumonije (*hospital-acquired pneumonia - HAP*) se definišu kao pneumonije kod pacijenata koji nisu intubirani i koje se javljaju unutar 48h nakon prijema u bolnicu. Ova vrste infekcije plućnog parenhima izazvane su patogenima koji su prisutni u bolničkoj sredini. Inkubacioni period nije duži od dva dana.

1.1.2. Podela bolničkih pneumonija

Protokol Američkog udruženja torakalnih hirurga i Udruženja infektologa koji je objavljen 2005. godine podelio je bolničke pneumonije na sledeće tipove:

HAP (*hospital-acquired pneumonia*) – nozokomijalne pneumonije su pneumonije koje su nastale u 8h posle prijema ili kasnije tokom hospitalizacije i koje nisu bile prisutne na prijemu u bolnicu i uzrokovane su patogenima koje se mogu izolovati u bolničkoj sredini.

VAP (*ventilator associated pneumonia*) – pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom je forma bolničkih pneumonija koja se javlja 48 ili kasnije nakon endotrahealne intubacije.

HCAP (*health care associated pneumonia*) – pneumonije povezane sa zdravstvenom zaštitom su pneumonije koje nastaju usled direktnog prenosa patogena pri kontaktu sa osobljem zdravstvene ustanove.

Pneumonija povezana sa zdravstvenom zaštitom (Healthcare-associated pneumonia - HCAP) se definiše kao pneumonija kod osobe koja je u prethodnih 90 dana bila hospitalizovana najmanje dva dana, boravi u ustanovama za negu (u staračkom domu), ili je bila u ustanovama za kratkotrajne intervencije, zatim kod osoba kod kojih se primenjuje terapija u kućnim uslovima (vrši je terenska služba, npr. kućna obrada rane, primena antibiotika), kod kojih je vršen postupak hronične dijalizeu prethodnih 30 dana, kao i ako osoba živi u domaćinstvu u kome je neki član inficiran i/ili kolonizovan multirezistentnom bakterijom. Pored navedenog, ova pneumonija se odnosi i na pneumonije koje se javljaju nakon tri dana od primene određenog antibiotika u određenoj zdravstvenoj ustanovi, primene hemioterapije ili bilo koje vrste obrade rane⁵.

Poslednjih nekoliko godina, promene u zdravstvom sistemu dovele su do toga da veliki deo pacijenata, naročito hronični bolesnici, budu zbrinuti van ustanova (npr. u kućnim uslovima). Time je razlika između vanbolničkih infekcija i bolničkih infekcija postala manje jasna. Pacijenti su i van bolnica u kontaktu sa zdravstvenim osobljem. Rezultat toga je veći mortalitet kod HCAP zbog neadekvatne inicijalne antibiotske terapije usled prisustva multirezistentnih sojeva^{5,6}.

1.1.3. Podela pneumonija prema mehanizmu nastanka

Pneumonije mogu biti primarno endogene (patogen je izolovan na prijemu), sekundarno endogene (kolonizacija patogena orofarinksa i gastrointestinalnog trakta tokom hospitalizacije koja kasnije dovodi do translokacije u donje partije disajnog puta) i egzogene (kolonizacija nastaje usled mehaničke ventilacije ili putem drugih invazivnih procedura koje se koriste u hospitalnim uslovima npr. tubusi, ovlaživači, bronhoskop, i patogen nije primarno izolovan na pacijentu na prijemu)⁷.

1.1.4. Pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom

Pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom (*ventilator-associated pneumonia* – VAP) je vrsta bolničke pneumonije koja se mogu javiti 48 sati nakon intubacije pacijenta. Nastaju u jedinicama intenzivnog lečenja i karakteriše se prisustvom novog ili progresivnog infiltrata na Rtg snimku pluća, znacima sistemske infekcije (povišena telesna temperatura, leukocitoza ili leukopenija), promenom u karakteristikama sputuma. Za definitivnu dijagnozu VAP-a neophodna je mikrobiološka detekcija patogena uzorkovanjem sputuma³. VAP su prema učestalosti druge po redu bolničke infekcije u jedinicama intenzivnog lečenja.

1.1.4.1. Podela pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

Pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom može imati ranu i kasnu formu u zavisnosti od vremenskog perioda između započinjanja mehaničke ventilacije i nastanka pneumonije. Podela je od značaja jer su proukovači različiti, te se i inicijalni empirijski tretman razlikuje. Rani VAP nastaje tokom prvih 4 dana, a kasni nakon tog perioda^{3,4}. Međutim, mnoge studije su poredile različite vremenske klasifikacije za rani i kasni VAP. Poredeći četvrti, peti i 7. dan kao prag za razlikovanje ranog i kasnog VAP-a, *Gastmeier* i saradnici su još 2009. godine došli do zaključka da ne postoji značajna razlika u izolovanim patogenima u sve tri grupe, da pojava multirezistentnih bakterija ne zavisi od ove podele već od ukupnog broja dana na mehaničkoj ventilaciji, i da ta podela nema klinički značaj⁸. Uprkos tome, u protokolima je četvrti dan i dalje vremenski period kada nastaje VAP u „kasnoj formi“⁹.

1.1.5. Traheobronhitis povezan sa mehaničkom ventilacijom

Za razliku od VAP-a, tokom mehaničke ventilacije može se razviti i traheobronhitis (*ventilator-associated tracheobronchitis* - VAT) koji se karakteriše povećanjem volumena respiratornog sekreta, njegovom konzistencijom, konzistencijom, povišenom telesnom temperaturom i leukocitozom. Međutim, za razliku od VAP-a, promene na Rtg snimku pluća se ne mogu uočiti¹⁰. U studiji Craven i sar. 29% pacijenata sa traheobronhitisom razvilo je pneumoniju, sa istim brojem dana boravka na mehaničkoj ventilaciji i u jedinicama intenzivnog lečenja, međutim razlike u mortalitetu nije bilo. Uprkos jasnoj razlici u odnosu na VAP, postavlja se pitanje da li VAT treba prihvatiti kao neku vrstu predznaka VAP-a, i započeti ranije tretman antibioticima širokog spektra¹¹.

1.1.6. Nova klasifikacija Centara za kontrolu bolesti (*Center for disease control and prevention* – CDC)

Potreba da se poveća preciznost, efikasnost i objektivnost u dijagnostikovanju bolničkih infekcija dovela je do nove klasifikacije CDC-a. Pod pojmom “dogadjaji povezani sa mehaničkom ventilacijom” (*ventilator associated events*) uvrštene su: komplikacije (*ventilator-associated complications* - VAC), infektivne komplikacije (*infectious ventilator-associated complications* - IVAC), kao i verovatni VAP (*probable VAP*) i mogući VAP (*possible VAP*)¹².

Nove definicije stavljaju naglasak na pogoršanje oksigenacije koje se određuju na osnovu parametara na mehaničkoj ventilaciji (vrednosti PEEP-a i FiO₂), a ne na osnovu kliničkih parametara. Takođe se uzimaju u obzir i znaci sistemske infekcije, ali ne i Rtg snimak pluća. Interesantno je da se ovom definicijom stavlja naglasak na vrednosti FiO₂ koje se povećavaju po potrebi pacijenta nakon dva dana stabilnog perioda, a ne na parametar PaO₂/FiO₂ koji se inače standardno koristi. Ubrzo zatim sledile su prospektivne studije koje su dokazale da VAC kriterijumi nisu bili specifični za VAP, ali jesu preciznije definisali određene komplikacije mehaničke ventilacije i proširile spektar određenih patofizioloških procesa povezanih sa mehaničkom ventilacijom^{13,14}. Većina komplikacija povezanih sa mehaničkom ventilacijom čine pneumonije, plućni edem, atelektaze ili ARDS.

Kod IVAC javljaju se znaci infekcije i/ili inflamacije kao što su povišena ili snižena telesna temperatura, leukocitoza ili leukopenija i primena jednog ili više novih antibiotika u poslednja 4 dana. Prisustvo purulentnog sekreta i izolovanje patogena znači verovatni ili mogući VAP. Dakle, pacijenti sa IVAC-om i samo sa purulentnom sekrecijom ili samo sa izolovanim patogenom imaju „verovatni VAP“ (*possible VAP*), dok oni i sa purulentnim sekretom i izolovanim uzročnikom (kvantitativnom ili semikvantitativnom metodom) imaju „mogući VAP“ (*probable VAP*). Mogući VAP se može dijagnostikovati i histopatološkim analizama, analizom pleuralnog punktata (izliva), ili dijagnostičkim testovima za atipične izazivače i viruse. Dakle, interesantno je da Rtg nalaz nije uzet u obzir kod novih kriterijuma zbog subjektivnosti metode bez značajnog povećanja pouzdanosti u dijagnozi. Treba naglasiti da je ova nova klasifikacija služi samo kao skrining (*screening*) metoda i da je nastala u USA pre svega radi boljeg definisanja komplikacija vezanih sa mehaničkom ventilacijom. Potreba da se pneumonije direktno povežu sa kvalitetom usluga u određenoj ustanovi (kao njihov indikator), neminovno je

dovela do tendencija ka takozvanom „zero VAP“. Takav slučaj, međutim, nije u Evropi, gde mnogi centri primenjuju iste preventivne metode^{15,16}.

1.2. Učestalost pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

1.2.1. Incidencija pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

Nozokomijalne pneumonije se po učestalosti nalaze na drugom mestu u odnosu na sve bolničke infekcije i najviša prevalencija se beleži u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) (internističkim i hirurškim). One predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sistem svuda u svetu jer je procenjeno da čak 25% infekcija u JIL su bolničke, a da se 50% svih antibiotika primenjuje upravo za njihov tretman.

U značajnoj EPIC II internacionalnoj studiji dokazano je da čak 51% pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja ima neku vrstu infekcije među kojima je pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom među najčešćim¹⁷. Kao i za sve bolničke infekcije, incidencija i prevalencija se razlikuje između centara pa čak i između jedinica intenzivnog lečenja u istoj ustanovi¹⁸.

Incidencija u istraživanjima varira od 9-27%, što je 1,2 do 8,5 slučaja na 1000 dana mehaničke ventilacije^{19,20,4}. Visina incidencije povezana je sa uzrastom bolesnika. Kod mlađih od 35 godina, stopa incidencije je 5 na 1000 slučajeva hospitalizacije, dok je kod populacije starijih od 65 godina ta stopa incidencije čak 15 na 1000 slučajeva²¹. Procenjeno je da se rizik za nastanak VAP-a povećava za 1% po danu mehaničke ventilacije u proseku, ali je najveći u prvih 5 dana (oko 3%) i smanjuje se na 2% po danu od 5-10. dana mehaničke ventilacije²².

U Srbiji do sada nije rađena ni jedna studija koja bi ukazala na epidemiološke karakteristike VAP-a i samim tim na incidenciju i mortalitet.

1.2.2. Mortalitet pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

Mortalitet od VAP-a u JIL nije jednostavno proceniti jer zavisi od stanja pacijenta, pratećih bolesti, epidemiološke situacije u određenoj jedinici intenzivnog lečenja, dijagnostičkih kriterijuma, primenjenih antibiotika. Definiše se kao procenat umrlih u slučaju da nije bilo drugog etiološkog faktora sem infekcije, što jasno govori o težini takve procene kod kritično

obolelih pacijenata. Nastanak VAP-a je udružen sa 1,8 do 4 puta većim rizikom za smrtni ishod²³.

Kada govorimo o mortalitetu, najbolje je računati atributivni mortalitet. Atributivni mortalitet, koji izračunava učestalost pacijenata sa infekcijom (a ne samo umrlih zbog infekcije), u razvijenim zemljama je ranije bio između 33% i 50%, ali je vremenom smanjen na vrednosti 9-13%²⁴. *Bekaert* i saradnici su, koristeći određeni indikator težine pratećih bolesti, došli do zaključka da je atributivni mortalitet 30. dana 1%, a 60. dana 1.5%²⁵.

Međutim, velike su razlike u atributivnom mortalitetu u određenim grupama pacijenata. Tako je ta vrednost kod hirurških pacijenata oko 69%, dok je kod pacijenata sa težinom bolesti srednjeg stepena (APACHE II skor 22-29) njegova vrednost 36%. Međutim, njegova vrednost je oko nule kod pacijenata sa traumom i internističkim oboljenjima, ali i kod lakše forme i teške bolesti (APACHE skor ispod 20 ili iznad 30). Atributivni mortalitet u vrednosti blizu nula znači da nastanak VAP-a ne utiče značajno na mortalitet u određenoj grupi. Tako, na primer, pacijenti sa visokim APACHE II skorom inače ostaju duže u JIL, što utiče na povećan stepen mortaliteta²⁶. Dužina boravka u jedinicama intenzivnog lečenja direktno utiče na atributivni mortalitet²⁷.

Povećanom mortalitetu dodatno doprinose infekcije multirezistentnim bakterijama, pre svega zbog svoje virulence, ali i neadekvatno primenjene empirijske antibiotske terapije²⁵. Jedan od faktora koji najviše doprinose atributivnom mortalitetu je neadekvatna primena antibiotske terapije (vreme započinjanja i vrsta antibiotika). Međutim, neadekvatna doza antibiotika kao i prodornost u tkiva zahvaćena inflamacijom mogu biti značajni faktori. Superinfekcija je dodatno opterećenje, povećavajući mortalitet na čak 67%²⁸.

Mortalitet od VAP takođe zavisi od epidemiološke situacije u određenoj jedinici intenzivnog lečenja i prevalencije multirezistentnih sojeva (MDR) patogena doprinoseći čak oko 28% atributivnom mortalitetu²⁹. Prevalencija MDR sojeva ukazuje na pritisak kolonizacije „collonization pressure“³⁰. U svojoj studiji *Depuydt i sarad.* su dokazali da je mortalitet kod infekcija izazvanih multirezistentnim bakterijama značajno veći³¹. De-eskalacioni metod primene antibiotika utiče takođe na ishod lečenja³².

1.2.3. Uticaj pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom na tok lečenja kritično obolelih

Nozokomnialne pneumonije produžavaju lečenje u bolnici u proseku za 7 do 9 dana, i čine oko 25% svih infekcija u jedinicama intenzivnog lečenja, a 50% svih antibiotika u JIL se prepisuje za njihov tretman ^{33,34,35}

1.3. Patogeneza pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

1.3.1. Zaštitni mehanizmi respiratornog trakta

1.3.1.1. Anatomske barijere

Osnovni zaštitni mehanizmi respiratornog trakta su anatomska barijera, refleks kašlja, stvaranje mukusa, i mukocilijarni klirens³⁵. Normalna fiziologija respiratornog sistema podrazumeva odstranjivanje sekreta iz larinksa i farinksa bilo mukocilijarnim klirensom bilo refleksom kašlja ³⁶.

Respiratorni sistem ima protektivne mehanizme kao što su anatomska barijera, elemente urođenog i stečenog imuniteta. Kombinovani efekat anatomskih barijera, urođenih mehanizama i onih stečenih tokom života služe da se prepoznaju, lokalizuju i odstrane patogeni. Anatomske barijere, kao što su glasnice i epiglotis, dirktno sprečavaju prodor sadržaja orofarinksa u traheju zdrave budne osobe. Kašalj je takođe zaštitni mehanizam od velikog značaja. Kod zdravih ljudi, kašalj počinje inspiratornim naporom koji je praćen forsiranim ekspiratornim naporom pri zatvorenom glotisu i stvaranjem sile koja otvara glotis i stvara brz ekspiratorni protok vazduha. Mukocilijarni klirens je takođe značajan, urođeni, mehanizam za odstranjivanje patogena.

1.3.1.2. Imunološki mehanizmi odbrane

Različiti peptidi, kao što su lizozomi, laktoferin i imunoglobulini, nalaze se u mukozi disajnih puteva i zajedno sa mukocilijarnim sistemom i refleksom kašlja utiču na proces odbrane. Prepoznavanje patogena se vrši uz pomoć specifičnih receptora (toll-like receptors) na alveolarnim makrofagima koji započinju inflamatorni proces oslobađajući interleukine i citokine i putem kojih se započinje adaptivni imuni odgovor ³⁷. Kada patogeni na bilo koji način nadvladaju odbranbene mehanizme, nastaje pneumonija.

1.3.2. Anatomske promene tokom mehaničke ventilacije

1.3.2.1. Patofiziološki mehanizmi

Mnogobrojne kliničke i laboratorijske studije su detaljno opisale mehanizme nastanka VAP-a. Da bi nastala pneumonija prouzrokovali, koji uglavnom potiču iz orofarinksa, moraju prvo dospeti do donjih partija disajnog puta. Zato su intubirani pacijenti pod visokim rizikom.

Najčešći mehanizmi nastanka pneumonije su: aspiracija sadržaja orofarinksa (najčešće mikroaspiracija), aspiracija veće količine (koma, epi.napadi, povraćanje), inhalacija (uglavnom virusi), hematogena diseminacija, direktnim kontaktom sa kontaminiranim sadržajem, sadržaj iz želuca (nakon kolonizacije), sinuzitis (nazo-trahealna aspiracija npr.) ili direktno putem endotrahealnog tubusa. Međutim kolonizacija gornjih partija respiratornog trakta i digestivnog sistema patogenima predstavlja najznačajniji faktor rizika za nastanak pneumonija³⁸.

Egzogena kolonizacija najčešće nastaje direkto putem ruku, odeće ili opreme medicinskog osoblja. Od značaja je i sredina u kojoj se nalazi pacijent, pre svega uslovi u jedinicama intenzivnog lečenja. Invazivne procedure koje se koriste u dijagnostičke i terapijske svrhe takođe mogu dovesti do egzogene kolonizacije patogenima²². Ostali uzroci mogu biti delovi sistema za mehaničku ventilaciju (creva, ovlaživači).

Nastanak pneumonije predstavlja kompleksnu interakciju faktora kao što su: endotrahealni tubus, prisustva faktora rizika, virulencije izazivača kao i imunološkog statusa domaćina³⁹.

1.3.2.2. Poremećaj zaštitne barijere

Endotrahealni tubus

Prisustvo endotrahealnog tubusa je do sada dokazano kao najvažniji faktor koji utiče na nastanak VAP-a. Poremećeni prirodni mehanizmi odbrane, kao što su refleks kašlja, dovode do curenja sekreta iz orofarinksa pored kafa tubusa koji prodire u donje partije respiratornog sistema i izaziva zapaljenski proces⁴⁰.

Patogeni najčešće prodiru do donjih partija respiratornog trakta tokom intubacije na sledeće načine:

1. Mikroaspiracijom tokom intubacije
2. Stvaranjem biofilma u unutrašnjem lumenu tubusa (tipično za Gram negativne bakterije i gljivice)
3. Prodor sekreta (curenje) pored kafa
4. Oštećen mikrocilijarni klirens

Kaf i mikroaspiracija

Intubacijom se onemogućava zatvaranje glotisa i time se ometa refleks kašlja. Endotrahealni tubus može imati direktan efekat na disajne puteve, oštećenjem mukoze, izazivajući poremećaj lokalnih mehanizama odbrane. Međutim, najnačajniji mehanizam nastanka VAP-a je curenje sekreta pored kafa (mikroaspiracija). Smanjena je funkcija mukocilijarnog sloja, a i brzina klirensa se smanjuje i za preko 50% kod intubiranih pacijenata i to već nakon 2 sata od intubacije ⁴¹.

Značaj tubusa u patogenezi VAP-a je toliko veliki da mnogi autori umesto pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom smatraju da više odgovara termin „pneumonije povezane sa endotrahealnim tubusom“⁴². Noviji dizajn kafa tubusa ima veliki volumen ali primarno stvara mali pritisak na zid traheje čime se prevenira oštećenje. Međutim, potencijalni dijametar je dva do tri puta veći od dijametra traheje, tako da kada je tubus plasiran i kaf ispunjen vazduhom, stvaraju se nabori na kontaktnoj površini kafa omogućavajući mikro i makro aspiraciju orofaringealnog sekreta ⁴³.

Takođe je povećana sposobnost traheobronijalnog stabla da vezuje Gram - negativne bakterije. Samo oštećenje olakšava vezivanje bakterija za bazalnu membranu u bronhijama.

Biofilm tubusa

Među najznačajnijim faktorima za nastanak infekcija izdvaja se ipak mogućnost endotrahealnog tubusa da služi kao rezervoar potencijalnih patogena, izazivača infekcija. One se mogu razmnožavati u unutrašnjem lumenu tubusa i formirati bakterijski biofilm, kao i na samoj površini tubusa ^{44,42}. Biofilm se može detektovati veoma rano nakon intubacije ⁴⁵. Bakterije u biofilmu su uglavnom iz orofarinksne flore odmah nakon intubacije i biofilm ih čini otpornim na imunološke mehanizme organizma (pre svega fizički) kao i na antibiotike.

Biofilm može da stvori kolonije jedne vrste bakterija, ali je obično prisutno više vrsta. Stvara se matrix (medijum, sredina) od glikokaliksa (ekstraćelijske polimerične substance) koji olakšava adheziju. Vremenom, biofilm se razvija kroz četiri faze. Unutrašnji (dublji) deo biofilma čine anaerobi i metabolička aktivnost bakterija je značajno redukovana, ali je virulentnost očuvana ⁴⁶. Postoje čak i dokazi da je rezistencija povećana usled izražene genetske modifikacije zbog manje distance među sojevima u glikokaliksu⁴⁷. Dolazi i do njihove fenotipske diferencijacije, što dodatno olakšava preživljavanje.

Tubus se obično pravi od polivinil-hlorida. Odmah nakon intubacije počinje stvaranje biofilma, i svi tubusi nakon ekstubacije sadrže biofilm. Razlika je samo u kojoj od četiri faza. Vremenom, sloj biofilma postaje sve deblji usled akumulacije sekreta iz hipofarinksa, sekrecije mukoze, eritrocita i neutrofila, čime se smanjuje lumen tubusa i povećava rezistencija a time i raste mogućnost prodora patogena u donje partije respiratornog trakta. Tokom mehaničke ventilacije, inspiratornim protokom vazduha, sukcijom ili bronhoaspiracijom, dolazi do diseminacije bakterija iz biofilma u distalne partije disajnog puta ⁴⁸.

Bakterije biofilma u unutrašnjem lumenu endotrahealnog tubusa mogu biti smanjeno osetljive na antibiotike. Sem fizičke barijere, nema ni odbranbenih mehanizama iako je nađen određeni broj polimorfonukleara, za koji se ne zna da li je dospelo tu kašljanjem, aspiracijom (sukcijom) ili eventualnom migracijom ⁴⁹. U čak 70% slučajeva uzorkovanja aspirata iz donjih partija dosajnog puta nađene su iste bakterije kao i u biofilmu u unutrašnjosti endotrahealnog tubusa. Interesantno je da su bakterije u biofilmu tubusa bile više rezistentne na primenjene antibiotike ⁵⁰. Sojevi *Candida* sp. često se izoluju u biofilmu i dokazano je da time olakšavaju formiranje biofilma i to direktnom interakcijom sa patogenima kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Staph.aureus* i *Echerichia coli*, povećavajući virulenciju patogena menjajući imunski odgovor domaćina ⁵¹.

1.3.3. Menjanje flore orofarinksa i nosne šuljine tokom mehaničke ventilacije

Kod kritično obolelih pacijenata normalna flora orofarinksa počinje da se menja specifično kada počinju da dominiraju aerobne gram-negativne bakterije ⁵². Tako, na primer, u usnoj šupljini kolonizaciju patogenima sprečavaju fizičko-hemijske karakteristike mukoze, enzimi pljuvačke (salive), imunoglobulini i specifične proteaze. Upravo, promena sastava

pljuvačke, primena antibiotske terapije kao i (neadekvatna) higijena usta dovode kritično obolelog pacijenta pod rizik za nastanak kolonizacije. Studija *Feldman i sarad.* opisala je vremenski tok kolonizacije bakterijama, i objasnila da u prvih 36 sati dolazi do kolonizacije patogena u orofarinksu, 36-60 sati u želucu, 60-84 sati u donje partije respiratornog trakta i da se za 60-96 sati stvara biofilm u endotrahealnom tubusu⁵³. Tako da, nakon aspiracije i kolonizacije disajnih puteva, pojava pneumonije zavisi od količine aspiriranog sadržaja, težine kritično obolelog pacijenta kao i imunokompetentnosti. Kolonizacija aerobima je primećena i odmah nakon prijema i često na zubnom plaku (desni)⁵⁴. Čak je kolonizacija dentalnog plaka bila nezavisni faktor za nastanak nozokomijalne pneumonije. Primenjeni antibiotici takođe menjaju floru orofarinksa.

Kolonizacija nosa, orofarinksa, biofilma i respiratornog trakta su faktori rizika za nastanak pneumonija, naročito kasnog VAP-a. Tokom intubacije i kod komatoznih pacijenata češća je aspiracija sadržaja orofarinksa sa normalnom florom, što češće dovodi do ranog VAP-a. Kod trauma pacijenata je u 18.7% slučajeva na prijemu izolovan *S. aureus* iz nosa⁵⁵. MRSA je bila izolovana u 7.3% u drugoj studiji, i direktno je bila povezana sa upotrebom antibiotika u periodu od tri meseca pre prijema pacijenta⁵⁵. MRSA je bila izolovana češće i kod pacijenata koji su ranije bili hospitalizovani ili imaju neki oblik akutne ili hronične infekcije⁵⁶. Međutim, rutinski skrining MRSA nazalnim brisom na prijemu nije pokazao efekte⁵⁷.

Takođe, primena hlorheksidina oralno pre intubacije ne doprinosi sprečavanju aspiracije rezistentnih patogena iz orofarinksa tokom intubacije i nije pokazala značajne efekte na smanjenje incidencije VAP-a⁵⁸.

Dinamika promene flore orofarinksa tokom boravka u bolnici se može podeliti u četiri faze:

1. Zdravi pacijenti sa normalnom florom (mogu se izolovati *S. pneumoniae*, grupa A *Streptococcae* ili *Meningococcae*)
2. Pacijenti sa hroničnim pratećim bolestima ili akutnim inflamatornim procesom imaju izmenjen imunološki odgovor (mogu se izolovati *S. aureus* i *Enterobacteriaceae*)
3. Pacijenti koji su primali antibiotike (rezistentni patogeni uključujući ESBL+ *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* ili MRSA)

4. Pacijenti koji su primali antibiotike širokog spektra dejstva duže od 7 dana (dolazi do pojave multirezistentnih gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija (*Acinetobacter baumannii*, *S. maltophilia*, *B. Cepacia*, koagulaza negativan *Staphylococcus* i *Enterococcus* spp)).

1.3.4. Imunološke promene tokom kritične bolesti

Kritične bolesti i stanja, prateće bolesti a često i malnutricija menjaju imunski status pacijenta ^{59,60}. U ranoj fazi kritične bolesti, privremeno nastaje imunoparaliza smanjenom ekspresijom HLA-DR antigena na perifernim monocitima⁶¹. Genetska predispozicija (abnormalnosti na mnogim genima za formiranje adekvatnog imunskog odgovora) je jedna od mogućih mehanizama za izmenjen imunski status⁶².

1.4. Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

1.4.1. Faktori rizika vezani za procedure u jedinicama intenzivnog lečenja

Poznato je da je dužina mehaničke ventilacije direktno povezana sa incidencijom pneumonija. U svom istraživanju *Rello i sarad.* proučavali nastanak VAP-a u prvih 48 sati nakon intubacije i ukazali na povezanost neuspeha u pokušajima odvikavanja od mehaničke ventilacije i incidencije VAP-a⁶³. Takođe su ukazali da su česta promena sistema tokom mehaničke ventilacije, kao i vrsta ovlaživača i metoda njihove primene, povezani sa češćom incidencijom VAP-a. Pojava sinuzitisa nije jasno objašnjena, mada su neki autori utvrdili da sinuzitis povećava incidenciju pneumonija za 3,8 puta⁶¹.

Želudačni sadržaj može biti potencijalni rezervoar bakterija, iako mali broj može opstati u niskim vrednostima pH. Međutim, primena lekova koji smanjuju želudačni pH (H2 antagonisti, inhibitori protonske pumpe) dovode do povećanja broja bakterija. Nije zapažena razlika u incidenciji kolonizacije između intermitentnog i kontinuiranog načina ishrane. Studije su jasno ukazala da pH od 3,5 sprečava kolonizaciju bakterijama, dok je povećanje pH > 4,0 udruženo sa značajnom kolonizacijom i većom incidencijom VAP-a. Nastanak stres ulkusa u JIL dodatno povećava morbiditet i mortalitet, a kao rešenje dolazi u obzir upotreba sukralfata, koji ne povećava značajno pH želuca³⁵.

Od ostalih faktora rizika treba spomenuti i upotrebu kontinuirane sedacije i mišićnih relaksanata, prone pozicija i nazalna intubacija, kao i transport pacijenta van JIL tokom dijagnostičkih i terapijskih procedura. Čak jedna trećina svih slučajeva ARDS-a nastaje zbog pneumonija⁶⁴.

1.4.2. Faktori rizika kod hirurških i traumatizovanih pacijenata

Traumatizovani pacijenti su posebna grupa pacijenata sa povišenim rizikom za nastanak bolničkih infekcija⁶⁵. Prateće bolesti i udružene povrede u politraumi dodatno otežavaju primenu određenih preventivnih mera kao i dijagnostičkih procedura. Dijagnoza VAP-a kod politraumatizovanih pacijenata može biti otežana usled različitih faktora. Na primer, dekonektovanje od respiratora dovodi do hipoksije i pogoršanja kliničke slike. Teško povređeni pacijenti su pod većim rizikom za komplikacije tokom transporta van JIL.

Jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak pneumonija kod traume je intubacija pacijenta u vanbolničkim uslovima⁶⁶. Iako intubacija kod traumatizovanih bolesnika naročito na terenu, a posebno kod onih sa GCS ispod 8, prevenira aspiraciju, omogućava adekvatnu ventilaciju i oksigenaciju tj. sprečava hipoksiju, omogućava primenu opioida po potrebi radi kupiranja bola, što je jasan benefit za pacijente, ipak je incidencija VAP-a i dalje visoka⁶⁷. Istraživanja nisu pokazala razliku u incidenciji VAP-a između grupe pacijenata koji su bili intubirani na terenu i onih intubiranih na prijemu u bolnicu⁶⁸.

Težina povrede iskazana ISS skorom (*injury severity score*) je značajan nezavistan faktor rizika za nastanak VAP-a, kao i hipotenzija na prijemu, hitna intubacija i koma. Povrede kičme, grudnog koša i traumatske povrede glave, su bile povezane sa najvećom incidencijom VAP-a.

Teška trauma potencijalno izaziva izraženu imunsku disfunkciju dovodeći do oštećenja tkiva i infekcija. Inicijalni inflamatorni odgovor poznat kao SIRS (sindrom sistemskog inflamatornog odgovora) kojim rukovode ćelije urođenog imunskog sistema u fiziološkom uslovima praćen je kompenzatornim anti-inflamatornim odgovorom (*CARS - compensatory anti-inflammatory response syndrome*)⁶⁹. Inicijalno, masivna trauma može dovesti do snažnog proinflatarnog odgovora ubrzo nakon inzulta i težeg oblika SIRS-a, poznatog kao „one-hit“ model, koji posledično izaziva rani MODS (multi-organsku disfunkciju). U „two-hit“ modelu, nakon traume manjeg stepena inicijalno, pacijenti razvijaju kasni MODS usled reaktivacije

inflamatornog odgovora koji izazivaju neželjeni događaji, ako što su dodatni hirurški stres, bakterijska infekcija ili ishemija/reperfuzija. Kasni MODS je praćen CARS-om. Nebalansirani odnos može da dovede do anergije i imunosupresije⁷⁰.

Kranicerebralna povreda (*traumatic brain injury* – TBI) ima svoje specifičnosti. Posledice TBI nisu samo vezane za CNS nego su direktno povezane sa inflamatornim odgovorom koji je nastao usled traume. Neuroinflamatorni proces je detaljno proučen. Do pre 15 godina istraživači su smatrali mozak “imunološki privilegovanim organom”, pre svega zbog specifičnosti krvno-moždane barijere i gotovo beznačajnog efekta sistemskog inflamatornog procesa i imunološkog odgovora⁷¹. Mozak se razlikuje od drugih organa u pogledu reakcije na traumatu i infekcije, izazivajući mnogo manji stepen regrutovanja (aktivacije) leukocita. Međutim, moždane mikroglije i makrofagi aktiviraju i oslobađaju medijatore inflamacije već nakon nekoliko minuta ili sati⁷², koji se oslobađaju u sistemsku cirkulaciju što može dovesti do hiperinflamatornog odgovora praćenog imunosopresijom, MODS i čak do smrti. Inicijalna faza kod TBI, izaziva kompenzatorne hemodinamske promene, dok odloženu (kasnu) fazu karakterišu imunološke i metaboličke promene.

Nakon traume, primećen je skok IL-6 u plazmi i ⁷³ u likvoru. Njegova koncentracija je direktno prporcionalna težini povrede, a i u korelaciji sa incidencijom komplikacija (npr. infekcije) ⁷⁴. I u hemoragiji se solobađa IL-6 ali ne u toj meri kao kod traume ⁷⁵. Povećava se i nivo TNF- α i IL-1 kao i ostalih pro-inflamatornih i anti-inflamatornih citokina ali ne u značajnoj korelaciji sa IL-6 .Primećeno je smanjenje koncentracije IL-2.

IL-6 (i u nešto manjoj meri IL-1 i TNF- α) stimuliše i stvaranje proteina akutne faze (C-reaktivni protein) u jetri. Oni imaju protektivnu ulogu, inaktivacijom proteaza i delujući na slobodne radikale. Upravo zbog toga, određivanje ovih biomarkera (IL-6, CRP i prokalcitonin) imaju dijagnostički značaj tokom inflamatornog procesa, mnogo veći nego klinički kriterijumi. Politrauma izaziva disfunkciju krvno-moždane barijere (koja postaje hiperpermeabilna) i aktivaciju neutrofila na periferiji ⁷⁶. Intaktna KMB obično ne propušta lako neutrofile, što nije slučaj u traumi. Interreakcija neutrofila i endotela pokreće SIRS, što ponovo povećava oslobađanje neutrofila iz trećeg prostora nakon traume. Aktivacija neutrofila odvija se uz pomoć komplementa i komplement-nezavisnih mehanizama. IL-6 utiče na aktivaciju polimorfonukleara

(čineći ih osetljivim – priming), utiče na odlaganje apoptoze PMN, produžava period njihove aktivnosti, i direkto izaziva oštećenje endoleta⁷⁷, što dovodi do hiperinflamacije.

Poznato je da su CNS i imuni sistem funkcionalno povezani preko neuralnih i humoralnih puteva. Teška kranio cerebralna povreda može dovesti do disfunkcije imunog sistema. Imunosupresija, koja se pri tome javlja, poznata je kao “imunska paraliza” ili “imunodeficijentski prozor”⁷⁸. To je glavnik uzrok povećane incidencije infekcija kod TBI. Pacijenti sa TBI sa imunosupresijom imaju povećan broj monocita sa perzistentnim samnjenjem ekspresije HLA-DR i HLA-DQ antigena. Smanjena je sposobnost stvaranja proinflamatornih citokina⁷⁹. Ipak, tačan mehanizam imunosupresije nakon TBI nije potpuno jasan^{80,81}.

CARS se stimuliše da bi prevenirao progresiju SIRS-a. Tokom TBI, lokalno stvoreni proinflamatorni citokini oslobođeni u parenhimu mozga mogu da difunduju u POA i aktiviraju CARS prerano, izazivajući kompenzatorne efekte hiperinflamacije u nedovoljno stimulisanoj sredini, izazivajući imunosupresiju. Dodatno, povećan intrakranijalni pritisak usled traume može dovesti do aktivacije simpatikusa, i time aktivirajući oba eferentna puta CARS-a^{82,83}. Trahealna kolonizacija kod pacijenata sa neurotraumom je primećena već u prvih 24 sata po prijemu što je nezavistan faktor rizika za ranu formu VAP-a kod ove subgrupe pacijenata⁸⁴.

1.4.3. Faktori rizika vezani za specifične prouzrokovaoče

Prateće bolesti pacijenta su značajan faktor rizika za infekcije specifičnim patogenima. Hronična obstruktivna bolest pluća predstavlja veći rizik za nastanak *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *P. aeruginosa*, ili *Streptococcus pneumoniae* infekcije⁸⁵. Kod pacijenata sa ARDS-om VAP je često izazvan sa *S. aureus*-om, *P. aeruginosa*-om, and *Acinetobacter baumannii*-jom, a često se izoluju i više patogena istovremeno⁸⁶. Kod traumatizovanih i neuroloških bolesnika češći prouzrokovaoči VAP-a su *S. aureus*, *Haemophilus*, and *S. pneumoniae* infekcije⁸⁷.

Faktori rizika za nastanak *Acinetobacter baumannii* pneumonije su kranio cerebralna povreda, neurohirurški pacijenti, ARDS, aspiracija i prethodna upotreba antibiotika. U meta-analizi *Zhou i sar.* pokazano je da 4 određene invazivne procedure u JIL kao što su plasiranje urinarnog katetera, kateterizacija centralnih vena, mehanička ventilacija i upotreba nazogastrične sonde, predstavljaju nezavisne faktore rizika za nastanak VAP-a izazvanog *Acinetobacter spp*⁸⁸.

MRSA se češće javlja kod prethodne upotrebe antibiotika, hronična obstruktivna bolest pluća, duže mehaničke ventilacije, upotrebe kortikosteroida kao i prethodne dijagnostičke ili terapijske bronhoskopije.

1.5. Dijagnostikovanje pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

1.5.1. Klinička procena

Još uvek ne postoji univerzalno prihvaćen zlatni standard za postavljanje dijagnoze VAP-a jer nijedna klinička metoda nije pokazala značajnu senzitivnost i specifičnost⁸⁹. Jedini pouzdan metod za rano dijagnostikovanje je svakodnevna klinička procena uz radiografsko praćenje. Definicija Centara za kontrolu bolesti (CDC-a) podrazumeva novi, perzistentni infiltrat na Rtg snimku pluća nakon 48 sati od prijema koji ne može drugačije da se objasni praćen sa jednim sistemskim i dva plućna (respiratorna) kriterijuma. Sistemski kriterijumi su: telesna temperatura > 38°C, leukocitoza (broj leukocita > 12.000/mm³) ili leukopenija (broj leukocita < 4.000 mm³) i izmenjen mentalni status kod starijih od 70 godina bez drugog očiglednog uzroka⁹⁰.

Plućni kriterijumi su:

1. Pojava purulentnog sputuma (ili promena u kvalitetu sputuma, povećana sekrecija ili povećana potreba za aspiracijom)
2. Pogoršanje nalaza gasnih analiza (pad saturacije arterijske krvi, povećanje inspiratorne frakcije kiseonika – FiO₂, povećana potpora tokom mehaničke ventilacije)
3. Kašalj ili pogoršanje kašlja, dispnea ili tahipnea
4. Auskultatorni nalaz na plućima.

Međutim, kliničkom procenom se ne dijagnostikuje čak ni trećina slučajeva VAP-a, što je dokazano na obdukcijama. Takođe, ona, u više od 50% slučajeva može biti netačna^{89,91}. Dakle, klinički kriterijumi imaju samo 69% senzitivnost i 75% specifičnost^{92,93}. CDC definicija VAP-a je podložna varijabilnosti među lekarima koji ih tumače, kao i subjektivnosti. Zbog toga je pokušana primena pojednostavljene verzije nadzora pacijenata za nastanak pneumonije, koja se odnosila prvenstveno na parametre oksigenacije. Pogoršanje parametara oksigenacije su definisani na sledeći način: nakon dva dana stabilnog perioda vrednosti PEEP-a (ili smanjenja

PEEP-a svakog dana) sledio je period povećanja PEEP-a za 2.5 cmH₂O za više od dva dana, ili nakon perioda normalnih vrednosti FiO₂, sledio je period povećanja FiO₂ za najmanje 0.15 bar dva dana. VAP je bio dijagnostikovao značajno brže (3.5 vs. 39 minuta za dijagnostikovanje po pacijentu), iako nije bilo razlike u mortalitetu, boravku u ICU i na mehaničkoj ventilaciji ⁹⁴.

Validnost kliničke procene za dijagnostikovanje i dužinu primene antibiotske terapije je nedavno proverena u studiji Kalanuria i sar. u neurohirurškim jedinicama intenzivnog lečenja gde je primećena varijabilnost u dužini terapije VAP-a i prekomernoj upotrebi antibiotika među kliničarima. Jedna grupa pacijenata je dijagnostikovana i primala terapiju na osnovu kliničke procene, a kod druge grupe su primenjeni kriterijumi od strane CDC po protokolu. Samo 31.3% lečenih pacijenata je imalo ispunjene kriterijume CDC. Primećena je, takođe, značajna duža primena antibiotika samo na osnovu kliničke procene, iako nije bilo razlike u mortalitetu između navedenih grupa ⁹⁵.

1.5.2. Radiološka dijagnostika

Rentgenski snimak pluća nije uvek pouzdana dijagnostička metoda, jer postoje druga stanja i bolesti koja mogu da daju sličan nalaz: pneumonitis, kongestivne promene, atelektaza, efuzija, hemoragija, kontuzija pa čak i akutni respiratorni distress sindrom ⁹⁶. Dokazana je nedovoljna korelacija radioloških nalaza i histopatološke dijagnoze pneumonija ⁹⁶. Takođe interpretacija radiološkog nalaza je nekada otežana kod intubiranih, kritično obolelih pacijenata. Tipičan primer su studije koje su dokazale da snimak pluća može biti normalan, ali se tek na CT nalazu vide infiltrati, što se može desiti kod pacijenata sa HOBP ⁹⁷. Nijedan radiološki znak za pneumoniju kod intubiranih pacijenata nema dijagnostičku preciznost veću od 68% ⁹⁸. Međutim, u meta-analizi *Klompas i sar.* pokazano je da odsustvo kliničkih parametara kao što su povišena temperatura, leukocitoza i purulentna sekrecija ne isključuju dijagnozu VAP-a, dok odsustvo pozitivnog radiološkog znaka značajno smanjuje verovatnoću postojanja pneumonije ⁸⁹. Takođe, VAP treba razlikovati od traheobronhitisa, a jedino prisustvo hipoksije i/ili infiltrata (konsolidacije) na Rtg snimku pluća mogu da budu od značaja za to ⁸⁹.

Neki Rtg nalazi mogu biti patognomonični za određene patogene kao na primer pleuralni izliv (*pneumococcus*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, piogene *streptococcae*) ili kavitacije (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, anaerobi, MRSA, tuberkuloza). Kod infekcije koja je počela rano (rana

forma VAP-a), kod pacijenata sa teškom granulocitopenijom, buloznim emfizemom i kod gojaznih pacijenata, ima dokaza da ako je moguće, treba sačekati bar 12-24 sata i ponoviti Rtg nalaz radi potvrde infekcije ⁹⁹. U slučajevima kliničke procene nastanka VAP-a samo je u 42% slučajeva dokazano prisustvo patogena u jednoj studiji ¹⁰⁰.

1.5.3. Skoring sistemi

Bolja klinička procena se može postići i uz pomoć određenih skorova, od kojih je CPIS skor (*clinical pulmonary infection score*) najznačajniji. Vrednost skora preko 5 ima dobru korelaciju sa prisustvom VAP-a ¹⁰¹. Dobra je i korelacija sa kvantitativnom analizom BAL-a. Radi bolje preciznosti CPIS skor je modifikovan i povećan je broj varijabli ¹⁰². CPIS skor ima nisku senzitivnost kod pacijenata sa ARDS-om i hirurških pacijenata, međutim ako se tokom primene antibiotika njegova vrednost češće određuje, može uticati na dužinu primenjene antibiotske terapije ¹⁰³.

1.5.4. Uzorkovanje sputuma i analiza

Obzirom da mnoga stanja mogu da imaju sličnu kliničku sliku kao i VAP. Pneumonija može biti različite etiologije a uzorkovanje traheobronhijalnog sekreta je procedura kojom se definitivno postavlja dijagnoza, izoluje uzročnik i naravno započinje adekvatna antibiotska terapija ^{104,105}.

Uzorkovanje se vrši na nekoliko načina, bronhoskopskom ili manje invazivnom nebronhoskopskom metodom. U invazivne metode spadaju bronhoalveolarna lavaža (BAL) i uzorkovanje četkicom - *protected specimen brush* (PSB), dok su endotrahealna aspiracija i mini-BAL nebronhoskopske metode.

Bronhoalveolarna lavaža se izvodi plasiranjem bronhoskopa do nivoa subsegmentnog bronha (3. i 4. generacija bronha) dok se ne okludira lumen. Zatim se ubrizga 20-50 ml sterilnog fiziološkog rastvora (neki autori koriste i veću količinu, do 100-240 ml) i ponovo aspirira sadržaj iz distalnih partija respiratornog trakta. Oko 5 ml dobijenog uzorka je dovoljno za mikrobiološku analizu ¹⁰⁶. Mini-BAL predstavlja metodu kojom se aspiracionim kateterom plasira kroz endotrahealni tubus dok se ne naiđe a otpor i zatim se ubrizga fiziološki rastvor koji se zatim aspirira i taj se sadržaj pošalje na analizu.

Mini-BAL tehnikom se rutinski uzimaju uzorci i upotrebom automatizovane mikroskopije sa 100% senzitivnosti postavlja dijagnoza VAP-a kod pacijenata sa visokim rizikom ¹⁰⁷.

PSB je tehnika kojom se specijalnom četkicom dopire najdistalnije moguće, i uzorkovanje je preciznije. Uzorak četkicom je do 0.01 ml i zato se razblažuje sa 1 ml Ringerovim rastvorom. Prag za kvantitativnu dijagnozu je u ovom slučaju 10^3 cfu/ml. Iako su senzitivnost i specifičnost ove metode visoki, mogući su lažno negativni rezultati čak i u 40% slučajeva zbog nedostatka standardizacije same tehnike, dobijanja uzorka suviše rano, slepog ili unilateralnog uzorkovanja i prethodne primene antibiotika ^{108,109,110}.

Endotrahealna aspiracija je bez sumnje najbrža, najlakša i najjeftinija metoda uzorkovanja. Iako rezultat uzorkovanjem ima visoku senzitivnost, specifičnost je izuzetno niska (14-47%) i zato se takav uzorak kvantitativno analizira ¹¹¹. Tokom endotrahealne aspiracije se aspiracioni kateter plasira preko endotrahealnog tubusa dok se ne naiđe na otpor i zatim se aspirira sadržaj koji se šalje na mikrobiološku analizu.

Dakle, analiza uzorka može biti kvantitativna ili kvalitativna. Iako kvantitativna analiza ima veću specifičnost u postavljanju dijagnoze VAP-a, mogu se dobiti ili lažno negativni rezultati kod pacijenata sa ranim VAP-om sa neadekvatnom antibiotskom terapijom ili lažno pozitivni pri hroničnoj kolonizaciji tokom mehaničke ventilacije. Bronhoskopskim metodama prag za postavljanje dijagnoze VAP-a je niži (kod BAL 10^4 cfu (kolonija)/ml i PSB 10^3 cfu/ml), dok je taj prag za uzorak dobijen endotrahealnom aspiracijom 10^6 cfu/ml. Canadian Clinical Trials studija i Cochrane meta analiza su pokazale da ne postoji značajna razlika u ishodu lečenja na osnovu bilo koje od navedenih kvantitativnih analiza ^{112,113}. Dobijeni uzorak se šalje na bojenje po Gram-u što daje obično značajne podatke o mogućem izazivaču i na detekciju neutrofila i skvamoznih epitelnih ćelija. Rezultat se opisuje semi-kvantitativno (mali broj, srednji ili veliki broj bakterija) ili kvantitativno. Za precizan nalaz patogena i njegovu senzitivnost na antibiotike (antibiogram) se obično čeka nekoliko dana ³⁹⁶.

Takođe, rutinsko uzorkovanje endotrahealnog aspirata dva puta nedeljno u jednoj studiji je pokazalo odličan efekat u ranom dijagnostikovanju VAP-a, uz redovno praćenje CPIS skora i Gram analize. Parametar iz CPIS skora koja se odnosi na respiratornu funkciju - oksigenacija (PaO₂/FiO₂) je odličan indikator ishoda, naročito kada se merio svakodnevno ^{114,115}. Sem brze

identifikacije uzročnika, može se prvenstveno videti da li ima zapaljenskih ćelija u uzorku (definiše se kao više od 25 neutrofila i manje od 10 skvamoznih epitelnih ćelija u vidnom polju)⁹⁶.

1.5.5. Ostale mikrobiloške metode

Primenom određenih molekularnih tehnika (koje ne zahtevaju zajesavanje) kao što je PCR, real-time PCR, DNK microarray, dobija se brža i pouzdanija dijagnoza. Direktno određivanje mikrobnog genetskog materijala u uzorku pacijenta dobijenim mini-BAL tehnikom kvantitativnom polimeraza reakcijom (qPCR), može se mnogo brže odrediti rezistencija *S.aureusa* na meticilin^{116,117}.

Direktni antibiogram upotrebom E-test traka koje se direktno aplikuju na uzorak, je pouzdan i efikasan i rezultat se može očekivati (antibiogram) za 48 sati^{118,119}.

1.5.6. Biomarkeri za dijagnostikovanje pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

Do sada je proučeno nekoliko biomarkera u dijagnostici VAP-a. Solubilni receptor na mijeloidnim ćelijama (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 - sTREM-1), prokalcitonin (PCT), kopeptin i C-reaktivni protein (CRP). Prvi u nizu od značajnih publikacija o PCT-u je bio 2005.godine¹²⁰. Kombinacija CPIS skora (minimum 6 poena) i vrednosti PCT-a (minimum 2.99 ng/ml) je imala 100% specifičnost i negativnu prediktivnu vrednost od 92% za dijagnozu VAP-a¹²¹. Dakle, pošto klinički parametri nisu od značaja, praćenje parametra oksigenacije zajedno sa biomarkerima je očigledno od najvećeg značaja za započinjanje antibiotske terapije i ukidanje¹²².

1.6. Prouzrokovani pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

1.6.1. Karakteristike najčešćih izolovanih patogena

Vrsta izolovanih izazivača VAP-a uglavnom zavisi od vremenskog perioda od započinjanja mehaničke ventilacije, ali pre svega od epidemiološke situacije određene jedinice intenzivnog lečenja, prethodne upotrebe antibiotika i dužine boravka u bolnici.

Pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom koje nastaju u prvih pet dana (rani VAP) su povezane sa endogenim mikrobima (flore orofarinksa) koje su osetljivi na antibiotike

koji se protokolarno primenjuju. To su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i meticilin-senzitivan *Staphylococcus aureus*. Izazivači kasne forme VAP-a su najčešće bakterije rezistentne na više antibiotika iz različitih grupa, kao što su *S. aureus* (MRSA), *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* i bakterije koje proizvode prošireni spektar beta-laktamaza (ESBL)⁴.

Gram-pozitivne bakterije se nalaze u nozdrvama zdrave populacije i česti su izazivači nozokomnijalnih infekcija i VAP-a, naročito među mlađom subpopulacijom, kod traumatizovanih i u elektivnoj neurohirurgiji.

1.6.2. Rezistencija patogena – uzrok, mehanizmi i podela

Osnovni problem u svetu je rast rezistencije bakterija. Podaci su različiti, i zavise od područja gde su rađene epidemiološka istraživanja. U svakom slučaju, ovakav trend doveo je do nove podele prouzrokovala. Prevalenca multirezistentnih bakterija raste, iako se smatra da je ona i dalje neadekvatno procenjena zbog neoptimalnog sistema detekcije, postojanja više determinišućih faktora virulencije i neuniformne primene antibiotika¹²³. Procena vanbolničke primene antibiotika je ukazala da se najviše koriste u Francuskoj i Španiji, a tri puta manje u Danskoj i Holandiji¹²⁴. Obrađeni su podaci i za zemlje istočne Evrope¹²⁵. O ovom problemu se jasno govorilo još pre deset godina, kada je jasno ukazano na direktan odnos prevalencije karpapenem rezistentnog *Pseudomonasa* i upotrebe karpapenema¹²⁶.

Poslednjih pet godina obeleženi su naporima da se stvori internacionalna baza podataka i mapiranje epidemiološke situacije vezane za rezistenciju bakterija. Ova inicijativa započela je u periodu kada je primećen nagli skok prevalencije karpapenem-rezistentnih sojeva *Acinetobacter* spp. U izveštaju Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (*Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) iz 2014. godine¹²⁷ prikazane su mape rezistencije najčešćih prouzrokovala.

Rezistencija nastaje iz nekoliko razloga¹²⁸: nastanak novih rezistentnih sojeva mutiranjem (indukcija), antimikrobni tretman potencira rast već postojeće rezistentne flore (selekcija), transmisija sa pacijenta na medicinsko osoblje i diseminacija sa medicinskog osoblja. U USA multirezistentne bakterije dobile su naziv “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. Aeruginosa* i *Enterobacter species*) i pokušano je sa

različitim metodama da se na osnovu navedenog spreči razvoj rezistencije. Primenjene su tri metode: terapija orjentisana prema postojećim poznatim faktorima rizika, menjanje profila, menjanje antipseudomonalnog beta-laktamskog antibiotika ciklično (faza prioriteta i restrikcije) i kombinacija ove dve metode^{129,130}. Incidencija VAP-a je značajno porasla u periodu primene metode menjanja antibiotika u dve faze po godinu dana. Zaključeno je da raznolikost, odnosno stalna izmena protokola primene antibiotika utiče na smanjenje nastanka rezistencije. Međutim, i dalje je najpouzdanija mera za sprečavanje rezistencije primena de-eskalacione terapije¹³¹.

Prema stepenu rezistencije, bakterije se dele na multirezistentne (MDR) koje su rezistentne na najmanje jedan antibiotik u 3 ili više grupa antibiotika, prošireno rezistentne bakterije (XDR) koje su rezistente na najmanje jedan antibiotik iz svih grupa antibiotika sem jedne grupe i panrezistente bakterije (PDR) koje su rezistente na sve antibiotike¹³².

Tačan mehanizam nastanka multirezistentnosti i mogući terapijski pristupi nisu u potpunosti objašnjeni, mada postoje mnogi dokazi za određene bakterije.

S. aureus (od kojih je > 50 % rezistentno na meticilin – MRSA u određenim sredinama) proizvodi proteine koji vezuju penicilin (*penicillin-binding protein* - PBP) sa smanjenim afinitetom za beta-laktamske antibiotike (posredstvom *mecA* gena). *Acinetobacter species* proizvodi metaloenzime i karbapenemaze, dok Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.) proizvode ESBL (beta-laktamaze proširenog spektra) uz posredstvo plazmida (AmpC-tipe enzim).

Pseudomonas aeruginosa izaziva ushodnu regulaciju eflux pumpi i stvara različite vrste toksina, među kojima ExoU ima ključnu ulogu. Takođe se zna da *Pseudomonas* koristi specifičan sekrecioni sistem tip III (type III secretion system - TTSS) kojim se ubacuje toksin u citosol eukariocita^{133,134}. Za *Pseudomonas* spp su otkrivena nova terapijska rešenja, kao što su specifična monoklonalna antitela (mAb). Kombinovanjem rane dijagnostike infekcije “real PCR” (*polymerase chain reaction*) tehnikom i primenom specifičnih antitela¹³⁵.

Acinetobacter spp su aerobne gram-negativne bakterije koje su stalno prisutne u prirodnim okruženjima kao što su vlaga i zemlja. Ove bakteriju se mogu naći i kao komensali na koži i u grlu i u određenim sekretima zdravih ljudi. Najčešće se izuluju na koži, u respiratornom i

urinarnom sistemu hospitalizovanih pacijenata. Korišćenje invazivnih procedura i antibiotika širokog spektra dovelo je do širenja rezistentnih sojeva *Acinetobacter* spp. u mnogim bolnicama.

Upravo zbog raznovrsnih genetskih adaptabilnih mehanizama, *Acinetobacter* spp. je razvio rezistenciju neverovatno brzo zajedno sa sposobnošću da toleriše nepovoljne sredine. Poslednjih dvadeset godina drastično raste broj infekcija u bolničkim uslovima širom sveta¹³⁸.

Ranije se verovalo da su bakterije iz vrste *Acinetobacter* spp. nespecifični patogeni i redak uzrok infekcija. Verovalo se da imaju malu virulenciju, iako se zapravo malo znalo o tome. Otkriveno je nekoliko značajnih mehanizama virulencije kojim se povećava sposobnost adhezije, kolonizacije epitelnih ćelija. Međutim, sada se zna da su jedan od najčešće izolovanih u bolničkoj sredini i kod hospitalizovanih pacijenata¹³⁶. Sojevi *Acinetobacter* spp. imaju odlične sposobnosti za stvaranje biofilma i rezistencije na antibiotike, što olakšava njihovo preživljavanje u bolničkim uslovima.

Poznat je takozvani ACB kompleks, koga čine 4 vrste *Acinetobacter* spp. od kojih je *A.baumannii* najpoznatiji¹³⁷. Ključni mehanizam virulencije takve adaptacije je sposobnost stvaranja biofilma¹³⁸. Tu sposobnost su naročito pokazali sojevi koji su rezistentni na karbapeneme. Uz pomoć biofilma *Acinetobacter* spp. se lako vezuje i opstaje na biološkom i ne-biološkom materijalu, zbog čega se lako prenosi. Upravo zbog tih mogućnosti, u poslednjih deset godina, epidemiološka situacija postaje zabrinjavajuća. Takođe je pokazano da bakterije ACB kompleksa tri puta lakše vezuju za vlažne površine na temperaturi od 25°C.

Acinetobacter spp. je čest izazivač bolničkih infekcija, sa sojevima koji su rezistentni na beta-laktamske antibiotike, aminoglikozide i quiolone. Rezistencija na kolistin se razlikuje od mehanizama koji su inače viđaju kod drugih gram-negativnih bakterija¹³⁹. Poslednjih 10 godina raste prevalenca karbapenemaza sojeva *Enterobacter* spp. i *Acinetobacter* spp¹⁴⁰. Karbapenem rezistentni sojevi su izolovani u čak 65% *Acinetobacter*-om pneumonija u Americi i Evropi. Panrezistentni *A.baumannii* je izolovan u preko 60% sojeva u Aziji.^{141,142}

Zbog čestih infekcija ovim patogenom u uslovima rata među američkim vojnicima, dobilo je naziv "Iraqibacter"¹⁴³. Posebno čest prouzročivač infekcija traumatizovanih pacijenata i starije populacije i u ovim grupama pacijenata mortalitet uzrokovan sojevima koji su rezistentni na imipenem može dostići 70%¹⁴⁴. Ovi sojevi su u mnogim zemljama vodeći uzrok nastanka

VAP-a¹⁴⁵. Poznata je i interakcija *Acinetobacteria* sa drugim sojevima, kao što su *Streptococcus sanguinis*, koji je često prisutan u flori usne duplje, ali i sa *Candida* sojevima i ostalim gram-negativnim sojevima koji su rezistentni na karbapeneme. Zanimljivo je otkriće *Liao* i saradnika da karbapenem rezistentni sojevi mogu služiti kao štit karbapenem-osetljivim sojevima i time dovesti do pogoršanja bolesti tokom tretmana karbapenemima¹⁴⁶. Takođe je često udružena infekcija sa *Pseudomonasom*¹⁴⁷. Efekat plavog svetla na *Acinetobacter* je tema mnogih istraživanja¹⁴⁸. Veoma je bitno, međutim, razlikovati pneumoniju nastalu multirezistentnim sojevima od drugih sojeva jer su tok bolesti ali i ishod drugačiji (mortalitet i do 30% kod MDR).

S.aureus je Gram-pozitivna bakterija koja se razlikuje od ostalih sojeva *Staphylococca* po tome što stvara enzim koagulazu¹⁴⁹. MSSA (meticilin senzitivni sojevi *S. aureus*) je deo endogene flore, dok je soj rezistentan na meticilin – MRSA uglavnom egzogeni patogen, mada može biti izolovan u sluznici nazalne šuljine.

Osnovne razlike su pre svega u viruelnciji, ali i mehanizmima stvaranja biofilma¹⁵⁰. MRSA sojevi inhibišu stvaranje biofilma na bazi polisaharida indukujući formiranje proteinacee¹⁵⁰. MRSA sojevi su specifični po tome da im vremenom raste MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) vankomicina, koji se sada već primenjuje u dozama sa nivoom preko 20 mg/L, što ima ozbiljne nefrotoksične efekte i veći mortalitet, naročito kod traumatizovanih pacijenata¹⁵¹. Daptomycin se pokazao kao odlična alternativa, ali njega inaktiviše surfaktant, te se ne koristi u terapiji pneumonija¹⁵².

Vankomicin-rezistentan *enterococcus* razvija brzo rezistenciju na trenutno raspoložive antibiotike, mutacijom ili preuzimanjem stranog genetskog materijala. Takođe postoji i visoka prevalenca vankomicin-rezistentnog *E. faecium* koji nije osetljiv ni na linezolid, ali se zadovoljavajući efekat postiže daptomicinom i tigeciklinom.

Aerobne gram-negativne bakterije koje su normalno prisutne u partijama gastrointestinalnog trakta. To su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Stvaraju ESLB (beta-laktamaze proširenog spektra), Amp-C beta-laktamaze kao i metallo beta lactamaze.

Gljivične respiratorne infekcije mogu predstavljati teške komplikacije kritično obolelih pacijenata. Nije jednostavno jasno razlikovati infekciju od kontaminacije. U nekoliko multicentričnih studija je dokazano da se *Candida* spp. može izolovati sa više mesta na telu, ali

Aspergillus spp. se uglavom izoluje iz pluća. U 50% izolata je *Candida albicans* dok ostalih 50% čine *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. glabrata*. Bez obzira što je izolovanje *Candide* spp. veoma često, kod pacijenata koji nisu neutropenični ne utiče na postavljanje dijagnoze pneumonija¹⁵³. *Candida* može potencirati infekciju *Acinetobacter* spp. sojeva¹⁵⁴.

1.7. Lečenje i prevencija pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

Inicijalni tretman VAP-a podrazumeva empirijsku primenu antibiotika pre pristizanja rezultata mikrobiološke analize uzorka sputuma, za koji se obično čeka minimalno dva dana i koji sadrži i odgovarajući rezultat antibiograma (spektar antibiotika na koje su izolovani patogeni osetljivi ili rezistentni). Empirijska primena antibiotika se bazira na protokolima koje su pisala najznačajnija udruženja koja se bave infekcijama u jedinicama intenzivnog lečenja. Odlaganje primene antibiotika značajno povećava mortalitet od VAP-a¹⁵⁵.

Selekcija adekvatnih antibiotika, po protokolu iz 2005., zavisi od vremenskog intervala nastanka VAP-a. U slučaju kasnog VAP-a, preporučena je primena antibiotika širokog spektra dejstva uzimajući u obzir i multirezistentne bakterije (prošireno-rezistentne). Za rani VAP je i dalje preporuka da se primenjuju antibiotici užeg spektra.

Studija 2010. pokazala je da je primena antibiotika vođena protokolarno i dalje efikasna¹⁵⁶. Različite studije su imale različite rezultate poredeći primenu antibiotika po protokolu ili ne. Međutim, uzimajući u obzir epidemiološku raznolikost između centara ali i unutar jedne ustanove, neophodna je stalna evaluacija epidemiološke situacije dominantnih patogena i njihove osetljivosti na dostupne antibiotike. Zato protokol za izbor inicijalne antibiotske terapije mora biti vođen lokalnom prevalencijom patogena i poznavanjem rezistencije na antibiotike i njihove mehanizme u istim sredinama¹⁵⁷. To naročito važi za sredine u kojima je prevalenca multirezistentnih bakterija preko 25%.

Odluka da se inicijalno uvede vankomicin uzimajući u obzir mogućnost da se radi o MRSA infekciji ponekad zavisi od prisutnih faktora rizika: dijabetesa, povrede glave, pratećih bolesti i lokalne mikrobiološke situacije u JIL¹⁵⁸.

Pokrenuta je inicijativa od strane IDSA „10 X 20“, kojoj je postavljen cilj da se do 2020. god stave na tržište 10 novih antibiotika¹⁵⁹.

Međutim, adekvatna empirijska antibiotska terapija omogućava i de-eskalaciju antibiotika po pristizanju mikrobiološkog nalaza čime se značajno doprinosi smanjenju razvoja rezistencije patogena^{160,131}. Značaj IDSA antimikrobnog stewardship programa je u optimizaciji tretmana infekcije i izbegavanju prekomerne upotrebe antibiotika¹⁶¹. Međutim, antimicrobial stewardship podrazumeva i stalnu evaluaciju mišljenja lekara o situaciji u određenoj JIL, njihova iskustva, optimizacija doza antibiotika, i naravno poznavanje najčešćih prouzročivača u određenoj JIL. Primena de-eskalacione terapije, međutim, varira u rasponu 22-74% uprkos jasnom benefitu¹⁶¹.

Upotreba antibiotika u inhalaciji (aminoglikozidi, colistin, ceftriazon) može postići željene koncentracije leka u parenhimu pluća, koje se inače ne postižu parenteralnom upotrebom u određenoj dozi. Njihova upotreba je naročito od značaja za tretman ne-fermentirajućih gram.negativnih bakterija. To može biti od značaja kod pacijenata koji ne reaguju na adekvatnu terapiju ili kod izolovanih multirezistentnih patogena. Najčešće se koriste aminoglikozidi i polimiksini (npr. colistin). Upotreba amikacina inhalaciono zajedno sa intravenskom primenom, dovela je za kraći vremenski period do željenog efekta¹⁶². U drugoj studiji, inhalaciona primena ceftazidima i amikacina inhalaciono za *Pseudomonas pneumoniju*, u poređenju sa sistemskom primenom, imala je iste efekte¹⁶³.

Dužina lečenja je od značaja zbog mogućnosti nastanka rezistencije¹⁶⁴. Kraća upotreba antibiotika (7 ili 8 dana) nije pokazala značajno manji mortalitet od grupe u kojoj je antibiotik primenjivan duže (15 dana), ali je primećena veća incidencija sekundarnih infekcija (relapsi i superinfekcije).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi istraživanja bili su da se:

1. Proceni učestalost pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog lečenja;
2. Odrede faktori rizika vezani za pacijente za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom uzrokovanih senzitivnim i multirezistentim bakterijama;
3. Da se sagleda ishod lečenja bolesnika sa pneumonijama povezanih sa mehaničkom ventilacijom prouzrokovanih senzitivnim i bakterijama rezistentnim na antibiotike;
4. Uporedi ishodi ranih i kasnih pneumonija povezanih sa veštačkom ventilacijom prouzrokovanih multirezistentnim bakterijama i odgovarajućom empirijskom antibiotskom terapijom.

3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju je korišćena prospektivna kohortna studija.

3.1. Ispitanici

U istraživanju, kohortu su činili svi pacijenti hospitalizovani u dve jedinice intenzivnog lečenja Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije (hirurška i trauma JIL) koji su bili na mehaničkoj ventilaciji duže od dva dana u periodu od 1.januara 2013. do 31. decembra 2014. god. U svakoj jedinici ima po 12 kreveta (ukupno 24 za hirurške i traumatizovane bolesnike).

U istraživanje su uključeni svi pacijenti starosti preko 18 godina koji su na mehaničkoj ventilaciji bili duže od 48 sati. Nakon perioda od 48 sati, vršila se detaljna evaluacija podataka sa prijema u cilju isključivanja pacijenata koji su imali isključujuće kriterijume.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su: pacijenti koji su ranije bili intubirani ili su bili na mehaničkoj ventilaciji poslednjih 6 meseci, pacijenti kojima je na prijemu postavljena dijagnoza pneumonije, pacijenti u terminalnoj fazi bolesti, pacijenti nakon reanimacije, kao i pacijenti sa teškom sepsom, septičnim šokom i multiorganskom disfunkcijom sa već prisutnim kliničkim parametrima plućne disfunkcije hroničnog tipa (pacijenti sa traumom grudnog koša i kontuzijama pluća nisi bili isključivani), pacijenti koji su aspirirali na prijemu, ili su transportovani iz druge ustanove gde je došlo do tog incidenta ili nema odgovarajućih podataka (npr.otpusna lista ili konatkt sa ordinitajućim lekarom odgovarajućeg centra).

Nakon evaluacije kriterijuma za isključivanje u poseban upitnik su zabeleženi sledeći parametri: demografski podaci, uzrok prijema u JIL, prateća obolenja, gasne analize, biohemijske analize, APACHE II skor, trauma skor, prethodna primena antibiotika, primena transfuzije eritrocita perioperativno, dužina prethodne hospitalizacije, prisustvo hemoragijskog šoka.

Pacijenti koji su nakon prijema u jedinici intenzivnog lečenja bili na mehaničkoj ventilaciji duže od 48 sata, a nisu imali isključujuće kriterijume, bili su podeljeni u tri grupe i u istraživanju su se pratiti faktori rizika za nastanak VAP-a, forme VAP-a, odgovarajuća empirijska antibiotska terapija kao i ishod lečenja.

Grupe pacijenata:

1. pacijenti bez VAP-a
2. pacijenti kod kojih se razvio VAP u prvih 4 dana od početka mehaničke ventilacije (rana forma VAP-a)
3. pacijenti kod kojih se razvio VAP 5.dana ili nakon toga (kasna forma VAP-a)

Za definiciju VAP-a korišćeni su kriterijumi iz vodiča kojeg su izdali Američko udruženja torakalne hirurgije i Američko udruženje za infektivne bolesti, prema kome se VAP definiše kao pojava novog infiltrata na rentgenskom snimku pluća i uz pojavu febrilnosti, leukocitoze (ili leukopenije) i purulentnog trahealnog aspirata (5). Rentgenski snimak pluća je tumačen od strane iskusnog radiologa.

Nakon postavljanja kliničke dijagnoze VAP-a, uzimao se aspirat bronha (trahealni aspirat, mini-BAL ili bronhoalveolarnom lavažom) radi mikrobiološke potvrde pneumonije, a odmah nakon toga, započela se empirijski primena antibiotika širokog spektra po protokolu.

Takođe su se pratili sledeći parametri: CPIS skor, SOFA skor i kao prediktori težine i ishoda VAP-a, nastanak hipotenzije, hipoksije, sepse i akutnog distress sindroma (eng. Acute respiratory distress syndrome, ARDS) usled VAP-a.

Osim aspirata bronha uzimala se i hemokultura radi dokazivanja prisutne bakterijemije.

Po pristizanju mikrobioloških analiza i antibiograma, odredilo se kojoj od prethodno navedenih grupa pripada pacijent, i da li je empirijski primenjena antibiotska terapija bila adekvatna.

Na taj način bi se u okviru svake grupe mogle da posmatraju po dve podgrupe bolesnika:

- a) pacijenti kod kojih je započeta adekvatno empirijska antibiotska terapija (čiji spektar dejstva pokriva izolovanu/e bakteriju/e)
- b) pacijenti kod kojih nije započeta adekvatno empirijska antibiotska terapija.

2) Kao ishod pratio se nastanak sledećih događaja:

- Sepsa i sepsičnog šoka nastalih usled VAP-a (Hemokultura pacijenta uzeta istovremeno kada i aspirat bronha je pozitivna i izolovan je isti uzročnik kao u aspiratu).
- Reinfekcije ili relapsa (reinfekcija je ponovni VAP novim uzročnikom nakon eradikacije prvog insulta, a relaps je izolovanje istog uzročnika nakon eradikacije prve infekcije)
- Smrtnog ishoda tokom hospitalizacije i 28 dana nakon prijema u JIL.

3.2. Primenjeni instrumenti – upitnici

Za sve pacijente bili su popunjeni upitnici pod istim uslovima, a po prethodno pribavljenom pismenom pristanku da žele da učestvuju u istraživanju.

1) Upitnici koji su se koristiti za sve pacijente na prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja su sledeći:

- **Epidemiološki upitnik** konstruisan u svrhu istraživanja koji obuhvata sledeće delove vezane za preoperativni period:
 - sociodemografske karakteristike pacijenata (pol, uzrast)
 - podatke vezane za konzumiranje alkohola
 - podatke vezane za komorbiditete pacijenata i njihovu prateću terapiju
 - laboratorijske parametre preoperativno (kompletna krvna slika, natrijum, kalijum, glukoza, urea, kreatinin, albumini)
 - gasne analize na prijemu
 - vrste operacija na prijemu
 - primenjena transfuzija eritrocita (evidencija da li je pacijent primio masivnu transfuziju – minimum 10 doza u toku 24h ili 5 doza u toku prva tri sata)
 - Prisustvo hemoragijskog šoka na prijemu
- **Trauma skor** – ISS (Injury Severity Scale, skor težine povrede) je anatomski skor kojim se na osnovu bodovnog sistema procenjuje stepen zadobijenih povreda. Sadašnja verzija

sadrži opise više od 2000 povreda (otvorenih i zatvorenih), uključujući blast povrede i povrede krvnih sudova. AIS (Abbreviated Injury Scale, skraćena skala povreda) služi za brzu procenu i orijentaciju težine povrede. Telo je podeljeno na šest regiona: glava i vrat, lice, grudni koš, trbušna duplja i karlični sadržaj, ekstremiteti (uključujući rame i karlični pojas) i spoljni omotač tela. Težina povrede, u bilo kom regionu, meri se tako što se svakoj povredi dodeljuje brojevi iznos od 1 (najlakša povreda) do 5 (teška povreda sa neizvesnim preživljavanjem), povreda označena sa šest bodova je inkompatibilna sa životom (1 – neznatna, 2 – umerena, 3 – ozbiljna, 4 – teška, 5 – kritična, 6 - ne može se preživeti).

ISS skor se određuje kao zbir kvadrata najvećih brojevanih vrednosti težine povreda prema AIS-u, u tri najviše povređena regiona tela: $ISS = AIS^2 + AIS^2 + AIS^2$. Na ovaj način se dobija diskontinuirana bodovna skala, sa rasponom od 1 (laka) do 75 (smrtonosna povreda).

AIS skor	Povreda
1	Neznatna
2	Umerena
3	Ozbiljna
4	Teška
5	Kritična
6	Ne može se preživeti

Ovaj skor se definiše kao zbir kvadrata najvećih brojevanih vrednosti težine povreda prema AIS-u, u tri najviše povređena regiona tela: $ISS = AIS^2 + AIS^2 + AIS^2$. Na ovaj način se dobija diskontinuirana bodovna skala, sa rasponom od 1 (laka) do 75 (smrtonosna povreda). Radi jednostavnije praktične primene ovog skora, napravljene su skraćene verzije AIS-a, kako za penetrantne, tako i za nepenetrantne povrede. Primer izračunavanja ISS skora je dat u tabeli 2.

AIS SKOR	GLAVA/VRAT
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Glavobolja, konfuzija, spinalna trauma cervikalne kičme bez fraktura ili dislokacije.
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Amnezija, letargija, stupor, gubitak svesti manje od 1 časa, bolesnik odgovara na verbalne stimuluse, kontuzija tireoidnog predela, povreda brahijalnog pleksusa.
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Gubitak svesti od 1-6 h, gubitak svesti manji od 1 h sa neurološkim deficitom, fraktura baze lobanje, subarahnoidno krvarenje, kontuzija farinksa i larinksa, tromboza karotidne arterije, spinalna kontuzija cervikalnog kičmenog stuba sa frakturom i dislokacijom pršljenova.
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Gubitak svesti od 1-6 h sa neurološkim deficitom, gubitak svesti 6-24 h, odgovor samo na bolne draži, fraktura lobanje sa defektom kosti većim od 2 cm, intrakranijalni hematoma sa manje od 1000 ml krvi, inkompletna lezija cervikalne kičme, tromboza karotidne arterije sa neurološkim deficitom.
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Besvesno stanje sa neadekvatnim pokretima, besvesno stanje više od 24 h, povreda moždanog stabla, intrakranijalni hematoma sa više od 1000 ml, kompletna lezija cervikalne kičmene moždine, lezija C4 ili niže.

AIS SKOR	LICE
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Kornealna abrazija, suspektna laceracija jezika, fraktura nazalnih kostiju i ramusa mandibule, prelom i dislokacija zuba.

Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Fraktura zigomatične kosti, kornealna laceracija, Le Fort I fraktura
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Laceracija optičkog nerva, Le Fort II fraktura
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Le Fort III fraktura
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Ø

AIS SKOR	GRUDNI KOŠ
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Fraktura rebra, komocija torakalnog kičmenog stuba, kontuzija torakalnog zida, kontuzija sternuma. *Ako su ove povrede udružene sa: hemotoraksom, hemopneumotoraksom, pneumotoraksom ili hemopneumomedijastinumom dodati 1 bod
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Fraktura 2-3 rebra, fraktura sternuma, fraktura i dislokacije procesusa spinozusa ili transverzusa torakalnog kičmenog stuba, manja kompresija torakalne kičmene moždine (manja od 20%)
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez</i>	Kontuzija ili laceracija jednog lobusa pluća, unilateralni h`p` toraks, ruptura dijafragme, fraktura više rebara udružena sa lezijom plućnog parenhima, tromboze aa. subclaviae i inominatae, inhalacione opekotine,

<i>opasnosti po život</i>	manje frakture i dislokacije torakalnih pršljenova (kompresione frakture < 20%), kontuzija kičmene moždine sa neurološkim deficitom.
III stepen	
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i>	Multilobularna plućna kontuzija ili laceracija, h`p` medijastinum, bilateralni h`p`toraks, torakalni kapak, miokardna kontuzija, tenzioni p`toraks, h` toraks >1000 ml sadržaja, laceracija aa. subclaviae i inominatae, nekompletan sindrom medule spinalis.
IV stepen	
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i>	Aortna i kardijalna laceracija, ruptura bronha i trahee, klataći grudni koš, neophodna mehanička ventilacija, laringotrahealna separacija, multipla plućna laceracija sa tenzionim pneumotoraksom, h` p` medijastinum ili sa h` toraksom i količinom efuzije>1000 ml, laceracija medulae spinalis i njena kompletna lezija.
V stepen	

AIS SKOR	TRBUH
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i>	Abrazija, superficijalna laceracija, kontuzija skrotuma, vagine, vulve, perineuma, komocija lumbalne kičme
I stepen	
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i>	Kontuzija, laceracija želuca, mezenterijuma, bešike, uretera, uretre, manje kontuzije i laceracije bubrega, jetre, slezine i pankreasa, kontuzija duodenuma, kolona, dislokacija/fraktura proc. spinozusa i transversusa kičme, manja kompresiona fraktura (<20%) lumbalnog kičmenog stuba, lezija zadnjih rogova medule spinalis.
II stepen	
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i>	Suspektna laceracija duodenuma, kolona, rektuma, perforacija bešike, uretera i uretre, veća kontuzija i laceracija mezenterijuma, h`peritoneum sa > 1000 ml sadržaja, laceracija i kontuzija bubrega, jetre i slezine, manja laceracija a. i v. iliaca, retroperitonealni hematoma, fraktura i dislokacija lumbalnih kičmenih pršljenova, kompresiona fraktura lumbalnog pršljena ili 20% lumbalnog kičmenog stuba.
III stepen	
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne</i>	Perforacija želuca i duodenuma, perforacija kolona i rektuma, perforacija sa gubitkom tkiva želuca, bešike, uretera i uretre, velika laceracija jetre, laceracija a. i v. iliaca, odvajanje placente, inkompletan sindrom
IV stepen	

<i>po život</i>	medullae spinalis.
IV stepen	
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i>	Velika laceracija sa gubitkom tkiva i kontaminacija od duodenuma, kolona, rektuma, kompletna ruptura jetre, slezine, bubrega, pankreasa, kompletna lezija lumbalne medullae spinalis
V stepen	

AIS SKOR	EKSTREMITETI
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Kontuzija lakta, ramena, ručnog i skočnog zgloba, fraktura i dislokacija prsta i palca na nozi, komocija zglobova ramena, lakta, prsta, zglobova šake, kuka, skočnog zgloba i palca na nozi.
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Frakture: humerusa, radiusa, ulne, tibie, fibule, klavikule, skapule, kostiju ručja, kalkaneusa, tarzalnih i metatarzalnih kostiju, pubičnih ramusa i fraktura pelvisa, dislokacija lakta ruke, ramena, laceracije velikih mišića i tetiva, laceracija aa. aksilaris, brahijalis, popliteae, femoris.
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Frakture femura, dislokacija zglobova ručja, kolena, kuka, traumatska amputacija potkolenice i gornjeg ekstremiteta, ruptura ligamenta kolena, laceracija scijatičnog (išijadičnog) nerva, laceracija femoralne arterije, laceracija i tromboza aksilarne arterije, velika laceracija aksilarne, poplitealne i femoralne vene.
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Kraš fraktura pelvičnih kostiju, traumatska amputacija donjeg ekstremiteta iznad kolena, velika laceracija femoralne i brahijalne arterije
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Otvorena pelvična fraktura *Ukoliko su ove povrede udružene sa dislokacijom kostiju pelvisa treba dodati još 1 bod.

AIS SKOR	POVREDE POVRŠINE KOŽE
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Abrazije, kontuzije < 25 cm na licu rukama i < 50 cm na telu, laceracije < 5 cm na licu i <10 cm na telu, opekotine 1. stepena do 100% površine tela i 2. i 3. Stepena do 10% površine tela.
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Abrazije, kontuzije > 25 cm na licu ili rukama i > 50 cm na telu, Laceracije > 5 cm na licu i rukama i > 10 cm na telu, opekotine 2. i 3. Stepena 10-19 % površine tela
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Opekotine 2. i 3. Stepena 20-29% površine tela.
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Opekotine 2. i 3. Stepena 30-39% površine tela.
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Opekotine 2. i 3. Stepena 40-49% površine tela.

AIS SKOR	GLAVA/VRAT
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Ø
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Penetrantne povrede bez lezije organa

<p>Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i></p> <p>III stepen</p>	<p>Penetrantne povrede sa lezijom organa, manja laceracija karotidne, vertebralne arterije, int. jugularne vene, sekcija i segmentni gubitak int. jugularne vene, laceracija tiroidne žlezde, površna laceracija faringosa i laringosa, kontuzija m. spinalis sa prolaznim neurološkim znacima.</p>
<p>Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i></p> <p>IV stepen</p>	<p>Manje laceracije karotidne i vertebralne arterije sa neurološkim deficitom, sekcija karotidne i vertebralne arterije i jugularne vene, kontuzija m. spinalis sa inkompletnim sindromom m. spinalis.</p>
<p>Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i></p> <p>V stepen</p>	<p>Penetrantne povrede sa ulaznom i izlaznom ranom, penetrantne povrede velikog mozga, cerebeluma, segmentni gubitak karotidne ili vertebralne arterije, komplikovana lezija larinksa, farinksa, kompletna lezija m. spinalis.</p>

AIS SKOR	LICE
<p>Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i></p> <p>I stepen</p>	<p>Penetrantne povrede bez gubitka tkiva</p>
<p>Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i></p> <p>II stepen</p>	<p>Penetrantne povrede sa površnim gubitkom tkiva.</p>
<p>Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i></p> <p>III stepen</p>	<p>Penetrantne povrede sa značajnim gubitkom tkiva.</p>

Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Ø
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Ø

AIS SKOR	GRUDNI KOŠ
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Penetrantne povrede bez povrede pleuralne šupljine.
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Laceracije torakalnog duktusa i pleuralne šupljine.
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Kompleksne penetrantne povrede ali bez velike povrede pleuralne šupljine, suspektna laceracija vv. inominatae i subclaviae, laceracija jednog lobusa pluća, unilateralni h`p`toraks, laceracija dijafragme, kontuzija m. spinalis sa prolaznim neurološkim deficitom.
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Suspektna laceracija aorte, velika laceracija a. inominatae, pulmonalne, subclaviae i drugih arterija, kao i istoimenih vena, gubitak tkiva pluća, perforacija traheje, bronha, ezofagusa, multilobularne plućne laceracije, h`p` medijastinum, bilateralni h`p`toraks, tenzioni p`toraks, hemotoraks >1000 ml, tamponada perikarda, kontuzija m. spinalis i inkompletni sindrom medule spinalis.
Bodovanje: 5 <i>Kritično</i>	Velika laceracija aorte, segmentni gubitak v. cavae i/ili pulmonalne ili brahiocefalične vene, laceracija trahee, bronha, ezofagusa sa gubitkom

<i>povređeni</i> V stepen	tkiva, multilobularna laceracija pluća sa tenzionim pneumotoraksom, laceracija miokarda i valvula, kompletna lezija torakalne kičme.
-------------------------------------	--

AIS SKOR	TRBUH
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Penetrantna povreda bez ulaska u peritonealnu šupljinu.
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Penetrantna povreda sa površnim gubitkom tkiva, ali bez penetracije u peritoneum, suspektna laceracija želuca, mezenterijuma, bešike, uretera, bubrega, jetre, slezine i pankreasa.
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Penetrantne povrede sa značajnim gubitkom tkiva, ali bez penetracije u peritoneum, suspektna laceracija v. cave, ilijačne i drugih arterija i vena, suspektna laceracija duodenuma, rektuma, kolona, kompletna laceracija mezenterijuma, bešike, uretera, velika laceracija jednog velikog krvnog suda ili više manjih laceracija krvnih sudova sa h`peritoneumom i oštećenjem parenhimatoznih organa, povreda m. spinalis sa tranzitornim neurološkim deficitom.
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Velike laceracije aorte, v. cave, ilijačnih i drugih arterija i vena, kompletna laceracija želuca, duodenuma, kolona i rektuma, kontuzija medullae spinalis sa inkompletnim sindromom m. spinalis.
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Velika laceracija i segmentni gubitak v. cave i drugih arterija i vena, gubitak tkiva i velika kontaminacija od duodenuma, kolona i rektuma, gubitak tkiva bubrega, jetre, slezine i pankreasa.

AIS SKOR	EKSTREMITETI
Bodovanje: 1 <i>Male povrede</i> I stepen	Površne laceracije brahijalne i drugih površnih vena ekstremiteta.
Bodovanje: 2 <i>Srednje teške povrede</i> II stepen	Jednostavne penetrantne povrede bez povreda unutrašnjih delova ekstremiteta, površne laceracije aa. brahialis, popliteae, vv. brahialis, femoralis, etc., velike laceracije sa defektom ili bez njega manjih krvnih sudova ruku i nogu, laceracije nn. medianus-a, ulnaris-a, femoris-a, tibialis-a, peroneus-a, laceracije mišića i tetiva.
Bodovanje: 3 <i>Izražene povrede bez opasnosti po život</i> III stepen	Višestruke penetrantne povrede sa povredama unutrašnjih delova ekstremiteta, površna laceracija femoralne arterije, velike laceracije aksilarne i poplitealne vene, aksilarne i poplitealne arterije.
Bodovanje: 4 <i>Izražene povrede opasne po život</i> IV stepen	Ø
Bodovanje: 5 <i>Kritično povređeni</i> V stepen	Ø

- **Instrument za procenu težine stanja na prijemu**

APACHE II skor (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score*) opisan je 1985.god od strane Knaus i saradnika, i opisuje težinu stanja pacijenta na prijemu. Najčešće se koristi u jedinicama intenzivnog lečenja. Prate se određeni parametri u prvih 24 sata po prijemu i zatim se, na osnovu najlošijih vrednosti po svakom parametru odredi vrednost skora. Ne koristi se za skorovanje kod dece i mladih do

uzrasta od 16 godina. Može se koristiti radi procene primene određenih dijagnostičkih i terapijskih procedura, procene morbiditeta i mortaliteta kritično obolelih pacijenata. Skor, pored godina pacijenta, prati sledeće parametre: AaDO₂ or PaO₂ (u zavisnosti od FiO₂), temperatura, srednji arterijski pritisak, arterijski pH, srčana frekvenca, frekvenca disanja, Na⁺ (nivo u serumu), K⁺ (nivo u serumu), kreatinin, hematokrit, leukociti i Glasgow koma skor. Maksimalna vrednost skora je 71.

Ovaj skor se ne računa ponovo tokom boravka u JIL, ali ako je pacijent preveden (otpušten) na drugo odeljenje i ponovo vraćen (npr.zbog pogoršanja stanja) u JIL, ponovo se računa skor.

Varijable	Visoke abnormalne vrednosti					Niske abnormalne vrednosti			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Srednji art.pritisak (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Srčana frekvenca	≥100	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤ 39
Respiratorna frekvenca	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksigenacija mmHg (Kpa)	≥500	350-499	200-349		< 200 PO ₂ >70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ <55
Arterijska pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
HCO₃ (mmol/L)	≥52	41-41.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
K⁺ (mmol/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Na⁺ (mmol/L)	≥100	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kreatinin (mg/dL)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leukociti	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Godine	poeni	GCS	poeni	poeni	poeni	poeni	
<44	0	15	0	10	5	6	9
45-54	2	14	1	9	6	5	10
55-64	3	13	2	8	7	4	11
65-74	5	12	3	7	8	3	12
≥75	6	11	4				

- **Instrument za procenu stanja svesti**

Glasgow koma skor (GCS - Glasgow coma scale) je neurološka skala čiji je cilj da na pouzdan i objektivan način proceni stanje svesti. Može se odrediti na prijemu u bonicu npr., ali i više puta tokom hospitalizacije radi evaluacije promena stanja u pravcu poboljšanja ili pogoršanja. GCS je publikovan 1974.god i uglavnom nije modifikovan od tada. Elementi skale koji se boduju od 1 do 5 su reakcija otvaranja očiju na različite stimulse, verbalni i motorni odgovor, te GCS može imati numeričku vrednost od 3 – 15. Vrednosti ispod 8 se smatraju teškim oštećenjem CNS-a, od 8-12 umerenim, a veće od 12 blagim poremećajem funkcije CNS-a. Trahealna intubacija i povrede lica i oka mogu da otežaju adekvatnu procenu skora, te se uvek mora naglasiti faktore koji su uticali na procenu.

- **Charlson Comorbidity Index** - Charlson indeks komorbiditeta je korišćen za definisanje ukupnog opterećenja pridruženim bolestima. Svako oboljenje je označeno skorom 1, 2, 3 ili 6. Komorbiditeti označeni skorom 1 su: infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija, periferna vaskularna oboljenja, hronična plućna oboljenja, ulkus i hronična oboljenja jetre. Komorbiditeti koji su označeni skorom 2 su: hemiplegija, bubrežna oboljenja, dijabet, dijabet sa komplikacijama, tumori, leukemije i limfomi. Komorbiditeti koji su označeni skorom 3 su teška oboljenja jetre, a skorom 6 su: maligni tumori, metastaze i AIDS. S obzirom da nijedan pacijent nije imao AIDS, a prethodno su bili isključeni pacijenti sa malignim bolestima, svi

komorbiditeti su bili označavani skorom 1, 2 ili 3 ¹⁶⁵. Dve kategorije su bile korišćene u analizi; Charlson indeks ≤ 1 i Charlson indeks >1

2) Upitnici koji su se koristiti za sve pacijente kod kojih je postavljena dijagnoza pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom:

- **CPIS skor** (opisan u uvodu)

CPIS skor	0	1	2
Temperatura (°C)	≥ 38.5 - ≤ 38.4	≥ 38.5 - ≤ 38.9	≥ 39 ili ≤ 36
Trahealna sekrecija	bez	Ne purulentna	purulentna
Oksigenacija PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>240		≤ 240
Rtg pluća	normalan	Difuzni infiltrati	Lokalni infiltrat

- **SOFA skor** (*Sequential Organ Failure Assessment score*) opisuje stepen pogoršanja ili poboljšanja stanja pacijenta u odnosu na stanje na prijemu – koristi se za svakodnevnu evaluaciju stanja bolesnika. Bazira se na šest različitih skorova, koji procenjuju najvažnije sisteme kritično obolelih pacijenata: respiratorni, kardiovaskularni, hepatični, bubrežni, neurološki status i stanje koagulacije. SOFA skor je odličan prediktor ishoda i mortaliteta i zato se određuje više puta tokom lečenja pacijenta a naročito u fazama pogoršanja opšteg stanja. Povećanje vrednosti skora tokom prvih 24 do 48 sati u JIL prediktor je mortaliteta od 50 – 95%. Skor niži od 9 je prediktor mortaliteta od 33%, međutim, kada je vrednost skora veći od 11, očekivani mortalitet može biti i 95%.

varijabla	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≥ 400	300-399	200-299	100-199	< 100
Hipotenzija	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 μg/kg/min ili dobutamine (bilo koja doza)	Dopamine > 5 μg/kg/min ili Adr/Noradr < 0.1 μg/kg/min	Dopamine > 15 μg/kg/min ili Adr/Noradr > 0.1 μg/kg/min
Kreatinin	< 106 μmol/L	106-168 μmol/L	177-301 μmol/L	309-433 μmol/L	> 442 μmol/L
Bilirubin (mmol/L)	≤ 20	> 20-32	33-101	102-204	> 204
Trombociti X 10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6

- Podaci o izolovanom uzročniku ili uzročnicima i antibiogram (osetljivost na primenjene antibiotike ili multirezistencija)
- Podatak da li je empirijski primenjena antibiotska terapija adekvatna
- **ARDS skor** (u slučaju prisustva ARDS-a određuje se težina po novoj Berlinskoj definiciji i pacijenti će se klasifikovati sa lakšim, srednje teškim i teškim ARDS-om) ¹⁶⁶

Izolacija bakterija vršila se standardnim mikrobiološkim metodama na osnovu preparata bojjenih po Gramu. Osetljivost izolata vršena je disk-difuzionim testom, a na osnovu CLSI standarda.

3.3. Statistička analiza podataka

U obradi podataka koristile su se metode deskriptivne i analitičke statistike. U cilju deskripcije podataka, kvantitativna obeležja posmatranja predstavljena su merama centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni opseg), dok su kvalitativna obeležja posmatranja predstavljena apsolutnim i relativnim brojevima (procentima). Normalnost raspodele kvantitativnih numeričkih obeležja testirana je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Studentov T-test je bio korišćen za testiranje statističke značajnosti razlika između grupa po kontinuiranim varijablama koje se ponašaju po tipu normalne raspodele, dok su se obeležja koja odstupaju od normalne raspodele analizirala pomoću Mann Whitney-U testa. Za testiranje statističke značajnosti razlika u učestalosti atributivnih obeležja posmatranja korišćeni su Pearsonov χ^2 – test i Fišerov (exact) test.

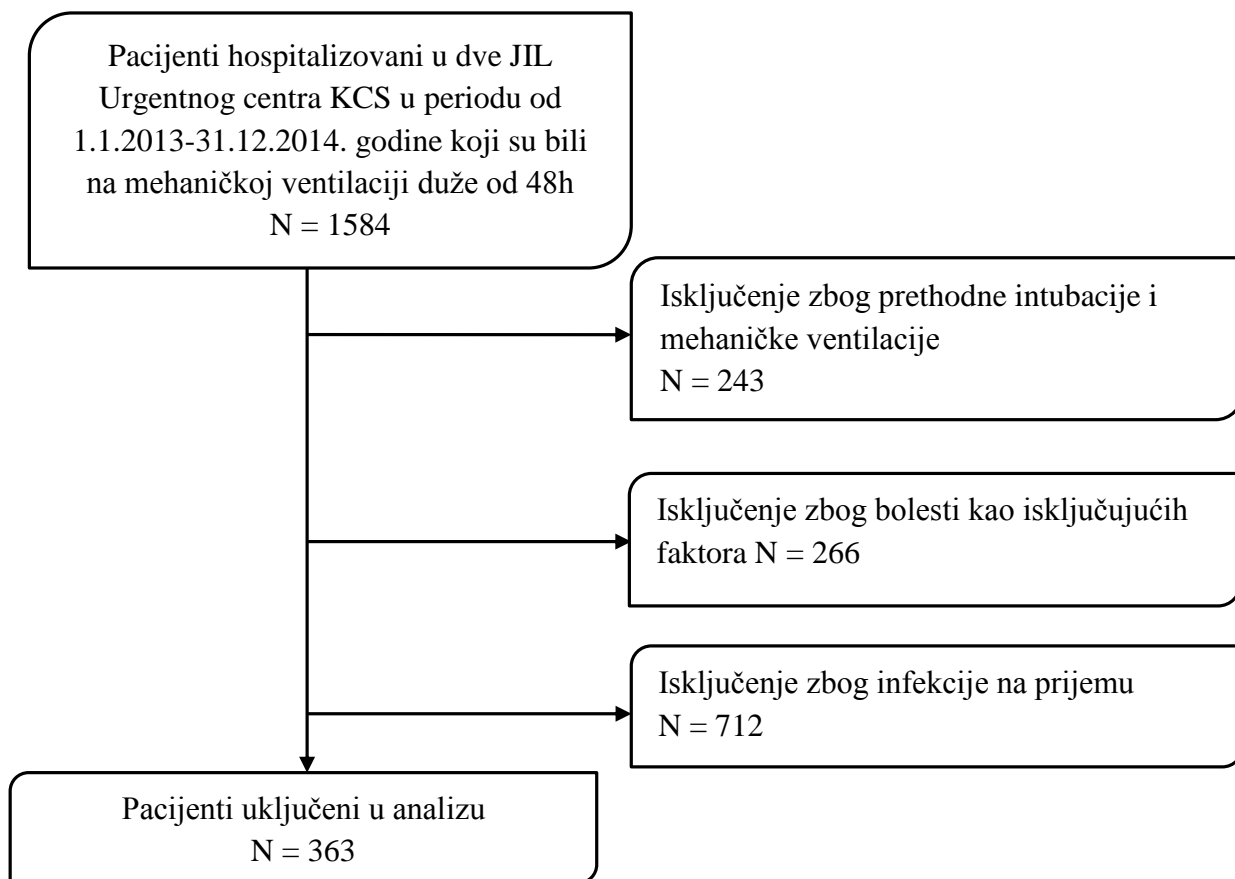
Univarijantna logistička regresija korišćena je za utvrđivanje poveznosti pnemonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom kao zavisne varijable i sociodemografskih karakteristika, komorbiditeta, težine stanja pacijenta i povreda na prijemu (APACHE II skor, SOFA skor, GKS i ISS) kao nezavisnih varijabli. Varijable koje su u univarijantnoj analizi dostigle statističku značajnost ($p < 0,1$) uključene su u multivarijantne regresione modele. Unakrsni odnosi (ORs-odds ratios) sa 95% intervalom poverenja računati su u logističkoj regresiji kao mera stepena povezanosti faktora rizika i nastanka pnemonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom. Linearnom regresijom posmatrana je povezanost pnemonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom i kontinuiranih varijabli.

Statistička obrada podataka vršena je pomoću SPSS-17.0 programskog statističkog paketa (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Korišćen je nivo statističke značajnosti $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. DESKRIPCIJA POPULACIJE

Tokom dvogodišnjeg studijskog perioda, ukupno 1584 odraslih pacijenata je bilo primljeno u dve JIL Urgentnog centra KCS i podvrgnuto mehaničkoj ventilaciji u trajanju dužem od dva dana. Od toga, 363 (22,9%) pacijenata je ispunilo kriterijume ulaska u studiju i bilo uvršteno u krajnju analizu (grafikon 1). Iz studije je bilo isključeno 243 (15,3%) pacijenata zbog prethodne intubacije i mehaničke ventilacije, 266 (16,8%) zbog pratećih bolesti kao isključujućih faktora i 712 (45%) zbog prisustva infekcije na prijemu.



Grafikon 1. Prikaz pacijenata uključenih u studiju.

4.1.1. Sociodemografske karakteristike pacijenata

Socio-demografske karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje prikazane su u tabeli 1. Prosečna starost pacijenata iznosila je $51,6 \pm 19,5$ godina. Od ukupnog broja pacijenata 11,8% njih je imalo 18 – 25 godina, 57,9 % je imalo 25 – 65 godina i 30,3 % pacijenata je bilo starije od 65 godina. Većina pacijenata (75,2 %) je bilo muškog pola.

Polovina pacijenata (49,9 %) je imala jedan ili više komorbiditeta, i to najviše jednu vrstu (34,7 %), dok je više od dve vrste komorbiditeta imalo 7,2 % pacijenata. Najčešća prateća bolest bila je vezana za kardiovaskularni sistem (31,7 %). Diabetes mellitus je imalo 7,7 % pacijenata. Charlson index za komorbiditet > 1 imalo je 19,8% pacijenata.

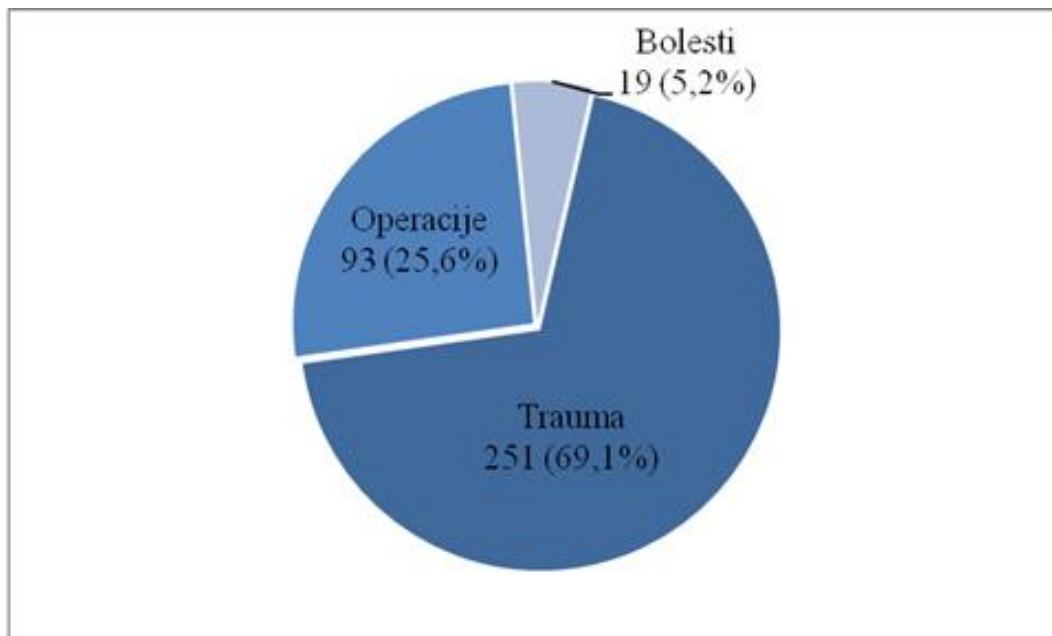
Tabela 1. Socio-demografske karakteristike pacijenata

Karakteristika	Broj (%)
Pol	
Muški	273 (75,2)
Ženski	90 (24,8)
Prosečna uzrast (godine) [†]	51,6 ± 19,5
Uzrasne grupe	
18 - 24,9	43 (11,8)
25 - 64,9	210 (57,9)
≥ 65	110 (30,3)
Komorbidity	181 (49,9)
Broj komorbiditeta	
0	182 (50,1)
1	126 (34,7)
2	29 (8,0)
≥ 3	26 (7,2)
Komorbiditet	
Astma	9 (2,5)
HOBP	15 (4,1)
Restriktivna bolest pluća	7 (1,9)
HBI	20 (5,5)
Ciroza	14 (3,9)
Imunokompromitovanost	10 (2,8)
DM	28 (7,7)
Kardiološko oboljenje	115 (31,7)
Status post CVI	8 (2,2)
Hematološko oboljenje	5 (1,4)
Endokrinološko oboljenje	3 (0,8)
Hronično virusno oboljenje	3 (0,8)
Etilizam	17 (4,7)
Hronična upotreba narkotika	2 (0,6)
Neurološka bolest	1 (0,3)
Epilepsija	4 (1,1)
Psihoza	4 (1,1)
Depsresija	4 (1,1)
Charlston skor za komorbiditet	
0	184 (50,7)
1	107 (29,5)
2	36 (9,9)
≥ 3	36 (9,9)

[†]Srednja vrednost ± SD

4.1.2. Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu u Urgentni centar

Razlozi prijema u jedinice intenzivnog lečenja prikazani su na grafikonu 2. Najveći broj pacijenata je bio traumatizovan, tj, 251 (69,1%) pacijenata, dok je elektivno operisanih bilo 93 pacijenta (25,6%), a u istraživanje zbog određene bolesti ili njenog pogoršanjaja uključeno 19 pacijenata (5,2%).



Grafikon 2. Razlog prijema u jedinice intenzivnog lečenja.

Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu prikazane su u tabeli 2. Najveći procenat pacijenata (52,1%) bio je intubiran van jedinice intenzivnog lečenja, i to na prijemu u Urgentni centar ili u operacionoj sali. U JIL je bilo intubirano 121 pacijent (33,3%), a u drugoj ustanovi 53 (14,6%).

U toku inicijalnog zbrinjavanja pacinata na prijemu u Urgentni centar, 57 pacijenata je imalo hemoragijski šok (15,7%), a kod 41 pacijenta (11,3%) su inicijalno primenjeni vazoaktivni lekovi. Hitna hirurška intervencija je bila obavljena kod 131 (36,1%) pacijenata, dok je masivnu

transfuziju dobilo 75 pacijenata (20,7%). Kontuzija pluća je registrovana kod 66 pacijenata (18,2%). Iz drugih ustanova je prevedeno ukupno 91 pacijenata (25,1%).

Koma je dijagnostikovana kod 100 (27,5%) pacijenata, a prosečan GCS je bio $11,4 \pm 4,3$. GCS ≤ 8 je zabeležen kod 115 pacijenata (31,7%), a GCS > 8 kod 248 (68,3%). Prosečna vrednost APACHE II skora u prvih 24 sata na prijemu bila je $14,1 \pm 6,7$.

Tabela 2. Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu

Karakteristika	Broj (%)
Dijagnoza na prijemu	
Trauma	251 (69,1)
Operacije	93 (25,6)
Bolesti	19 (5,2)
Intubacija	
U JIL	121 (33,3)
Na prijemu u UC ili OP sali	189 (52,1)
U drugoj ustanovi	53 (14,6)
Stanje na prijemu	
Hemoragijski šok	57 (15,7)
Vazopresori	41 (11,3)
Masivna transfuzija	75 (20,7)
Koma	100 (27,5)
Hitna operacija	131 (36,1)
Druga ustanova	91 (25,1)
Kontuzija pluća	66 (18,2)
GKS [†]	$11,04 \pm 4,3$
Kategorije GKS-a	
≤ 8	115 (31,7)
> 8	248 (68,3)
APACHE na prijemu [†]	
1 - 10,9	123 (33,9)
11 - 20,9	168 (46,3)
21 - 30,9	70 (19,3)
31 - 40,9	2 (0,6)
≥ 41	/ /

4.1.3. Karakteristike i mehanizam povreda pacijenata

Ukupno 251 pacijent u našoj studiji je imao traumatu. Dominiraju tupe povrede u saobraćajnom traumatizmu i to kod 240 pacijenata (95,6%). Samo 11 pacijenata je imalo penetrantne povrede (4,4%). Najveći procenat pacijenata je imalo politraumu, čak 121 (48,2%), dok je samo sa povredama jednog sistema bilo 56 (22,3%), a sa dva sistema 74 (29,5%) pacijenata. Neurohirurške povrede dominiraju u našem istraživanju. Izolovane povrede glave je imalo 44 (17,5%) pacijenata, a udružene povrede glave i drugih sistema 150 (59,8%). Ukupno 57 (22,7%) pacijenata je imalo povrede bez udružene povrede CNS-a.

U našem istraživanju su značajni i podaci vezani za težinu povreda po sistemima prikazani AIS skorom. Od 194 (77,3%) pacijenata sa povredom glave, čak 127 (65,5%) je imalo AIS ≥ 3 , što ukazuje na jako visok stepen povreda glave. U našoj studiji 59 (30,4%) pacijenata je imalo neurohiruršku operaciju. Ali i povrede ostalih anatomskih sistema su takođe bile teške i skor AIS ≥ 3 je bio zastupljen kod više od 50% povređenih, osim kod povreda kičme. Kod povreda grudnog koša, na primer, 79 (58,1%) je imalo AIS ≥ 3 , 8 (5,9%) je operisano torakotomijom a kod 38 (27,9%) pacijenata bila je urađena torakalna drenaža.

Povređeni pacijenti su imali visoku prosečnu vrednost ISS skora 24,1 (13,2%), od kojih je čak 116 (46,2%) pacijenata imalo izraženo težak stepen povreda sa ISS skorom > 24 .

Tabela 3. Karakteristike povreda (n = 251)

Karakteristika	Broj (%)
Mehanizam povrede	
Tupa	240 (95,6)
Penetrantna	11 (4,4)
Broj povređenih delova tela	
1	56 (22,3)
2	74 (29,5)
≥ 3	121 (48,2)
Obrazac povrede	
TBI	44 (17,5)
TBI + trauma	150 (59,8)
Trauma bez TBI	57 (22,7)
<i>Težina povreda i operacije po sistemima</i>	
Glava	
AIS glava ≥ 3	127 (65,5)
Operacija glave	59 (30,4)
Lice	
AIS lice ≥ 3	54 (61,4)
Operacija lica	63 (71,6)
Grudni koš	
AIS grudni koš ≥ 3	79 (58,1)
Operacija grudnog koša	8 (5,9)
Drenaža grudnog koša	38 (27,9)
Abdomen	
AIS abdomen ≥ 3	46 (73,0)
Operacija abdomena	51 (81,0)
Ekstremiteti	
AIS ekstremiteti ≥ 3	69 (65,1)
Ortopedska operacija	69 (65,1)
Kičma	
AIS kičma ≥ 3	22 (40,7)
Operacija ili imobilizacija kičme	33 (61,1)
<i>Težina povrede</i>	
ISS [†]	24,1 (13,2)
Blaga (< 9)	24 (9,6)
Umerena (9-15)	42 (16,7)
Teška (16-24)	69 (27,5)
Izrazito teška (25-75)	116 (46,2)

[†]Srednja vrednost ± SD

4.2. PNEUMONIJE POVEZANE SA MEHANIČKOM VENTILACIJOM

U našem istraživanju, od 363 pacijenta, 152 (41,9%) pacijenta je dobilo pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom. U toj kohorti 78 (51,3%) pacijenata je dobilo ranu formu VAP-a, dok je 74 (48,7%) pacijenata dobilo kasnu formu VAP-a.

4.2.1. Karakteristike pacijenata sa pneumonijom povezanom sa mehaničkom ventilacijom

Kao što je prikazano u tabeli 4 uočava se da nema statistički značajne razlike u socio-demografskim karakteristikama i pratećim bolestima na prijemu između pacijenata koji nisu razvili VAP i onih koji jesu.

Tabela 4. Socio-demografske karakteristike pacijenata

Varijable, broj (%)	bez VAPa n = 211	VAP n = 152	P vrednost
Pol			
Muški	163 (77,3)	110 (72,4)	0,288
Ženski	48 (22,7)	42 (27,6)	
Prosečna uzrast (godine) [†]	51.0 ± 18,9	52.33 ± 20,3	0,527
Uzrasne grupe			
18-24,9	23 (10,9)	20 (13,2)	0,555
25-64,9	127 (60,2)	83 (54,6)	
≥ 65	61 (28,9)	49 (32,2)	
Komorbidity			
Ne	104 (49,3)	78 (51,3)	0,703
Da	107 (50,7)	74 (48,7)	
Broj komorbiditeta			
0	104 (49,3)	78 (51,3)	0,076
1	76 (36,0)	50 (39,2)	
2	2 (10,0)	8 (5,3)	
≥ 3	10 (4,7)	16 (10,5)	
Komorbidity			
Astma	6 (2,8)	3 (2,0)	0,740
HOBP	10 (4,7)	5 (3,3)	0,494
Restriktivna bolest pluća	4 (1,9)	3 (2,0)	0,958
HBI	11 (5,2)	9 (5,9)	0,771
Ciroza	9 (4,3)	5 (3,3)	0,634
Imunokompromitovanost	6 (2,8)	4 (2,6)	0,903
DM	15 (7,1)	13 (8,6)	0,611
Kardiološka oboljenja	63 (29,9)	52 (34,2)	0,379
Status post CVI	5 (2,4)	3 (2,0)	0,800
Hematološko oboljenje	5 (2,4)	0 (0,0)	0,077
Endokrinološko oboljenje	1 (0,5)	2 (1,3)	0,574
Hronično virusno oboljenje	3 (1,4)	0 (0,0)	0,268
Etilizam	10 (4,7)	7 (4,6)	0,952
Epilepsija	1 (0,5)	3 (2,0)	0,313
Psihoza	1 (0,5)	3 (2,0)	0,313
Depsresija	2 (0,9)	2 (1,3)	0,740
Charlston skor za komorbidity			
0	105 (49,8)	79 (52,0)	0,055
1	61 (28,9)	46 (30,3)	
2	28 (13,3)	8 (5,3)	
≥ 3	17 (8,1)	19 (12,5)	

[†]Srednja vrednost ± SD

Kliničke karakteristike pacijenata sa i bez VAP-a prikazane su u tabeli 5.

Uočava da su primena masivne transfuzije ($p < 0,001$) i vazopresora ($p < 0,001$), kao i kontuzija pluća na prijemu ($p=0,2$) bili češći kod pacijenata koji su razvili VAP. Pacijenti u komi na prijemu su imali značajno veće šanse da razviju VAP ($p < 0,001$), kao i pacijenti sa GCS skorom ≤ 8 ($p < 0,001$).

Hemoragijski šok na prijemu bez primene masivne transfuzije, hitna hirurška intervencija u prvih 24 h kao i transport pacijenta iz druge ustanove se nisu statistički značajno razlikovali između pacijenata sa VAP-om i onih bez VAP-a. Veća vrednost APACHE II skora je bila značajno povezana sa nastankom VAP-a ($p < 0,001$).

Tabela 5. Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu

Varijabla, broj (%)	bez VAPa n = 211	VAP n = 152	P vrednost
Dijagnoza na prijemu			
Trauma	130 (61,6)	121 (79,6)	0,001
Operacije	68 (32,2)	25 (16,4)	
Bolesti	13 (6,2)	6 (3,9)	
Intubacija			
U JIL	75 (35,5)	46 (30,3)	0,490
Na prijemu u UC ili OP sali	108 (51,2)	81 (53,3)	
U drugoj ustanovi	28 (13,3)	25 (16,4)	
Stanje na prijemu			
Hemoragijski šok	29 (13,7)	28 (18,4)	0,227
Vazopresori	17 (8,1)	24 (15,8)	0,022
Masivna transfuzija	30 (14,2)	45 (29,6)	< 0,001
Koma	40 (19,0)	60 (39,5)	< 0,001
Hitna operacija	79 (37,4)	52 (34,2)	0,527
Druga ustanova	47 (22,3)	44 (28,9)	0,148
Kontuzija pluća	27 (12,8)	39 (25,7)	0,002
GKS [†]	12,2 ± 3,7	9,4 ± 4,5	< 0,001
Kategorije GKS			
≤ 8	42 (19,9)	73 (48,0)	< 0,001
> 8	169 (80,1)	79 (52,0)	
APACHE II [†]	12,3 ± 6,7	16,6 ± 5,7	< 0,001
Kategorije APACHE II skora			
1-10,9	104 (49,3)	19 (12,5)	< 0,001
11-20,9	73 (34,6)	95 (62,5)	
21-30,9	33 (15,6)	37 (24,3)	
31-40,9	1 (0,5)	1 (0,7)	
≥ 41	/ /	/ /	

[†]Srednja vrednost ± SD

4.2.2. Karakteristike povreda i nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

U grupi traumatizovanih pacijenata (ukupno 251 pacijent), proučavane su razlike između pacijenata koji su dobili VAP i onih koji nisu (tabela 6). Među povređenima, pacijenti sa povredama glave čiji je AIS ≥ 3 , povrede grudnog koša i težina povrede grudnog koša (AIS ≥ 3) kao i pacijenti sa operacijom ili imobilizacijom kičme, češće su razvijali VAP-a. Prosečna vrednost ISS skora kod pacijenata koji su razvili VAP bila je značajno veća od onih koji nisu ($28,4 \pm 13,6$ vs. $20,16 \pm 11,5$; $p < 0,001$).

Tabela 6. Karakteristike povreda kod pacijenata sa i bez VAP-a, n = 251

Varijable, broj (%)	bez VAPa n = 130	VAP n = 121	P vrednost
Mehanizam povrede			
Tupa	124 (95,4)	116 (95,9)	0,852
Penetrantna	6 (4,6)	5 (4,1)	
Broj povređenih delova tela			
1	33 (25,4)	23 (19,0)	0,050
2	44 (3,8)	30 (24,8)	
≥ 3	53 (40,8)	68 (56,2)	
Obrazac povrede			
TBI	25 (19,2)	19 (15,7)	0,481
TBI + trauma	73 (56,2)	77 (63,6)	
Trauma bez TBI	32 (24,6)	25 (20,7)	
Težina povreda i operacije po sistemima			
Glava	98 (75,4)	96 (79,3)	0,455
AIS glava ≥ 3	52 (53,1)	75 (78,1)	< 0,001
Operacija glave	29 (29,6)	30 (32,2)	0,802
Lice	44 (33,8)	46 (38,0)	0,344
AIS lice ≥ 3	28 (63,6)	28 (60,9)	0,787
Operacija lica	30 (68,2)	33 (71,7)	0,834
Grudni koš	61 (46,9)	75 (62,0)	0,017
AIS grudni koš ≥ 3	29 (47,5)	50 (66,7)	0,025
Operacija grudnog koša	4 (6,6)	4 (5,3)	0,067
Drenaza grudnog koša	11 (18,0)	27 (36,0)	
Abdomen	30 (23,1)	34 (28,1)	0,290
AIS abdomen ≥ 3	25 (83,3)	21 (61,8)	0,055
Operacija abdomena	25 (83,3)	26 (76,5)	0,496
Ekstremiteti	50 (38,5)	58 (47,9)	0,078
AIS ekstremiteti ≥ 3	31 (62,0)	39 (67,2)	0,570
Ortopedska operacija	28 (56,0)	38 (65,5)	0,312
Kičma	23 (17,7)	31 (25,6)	0,127
AIS kičma ≥ 3	7 (30,4)	15 (48,4)	0,184
Operacija ili imobilizacija kičme	10 (43,5)	23 (74,2)	0,001
Težina povreda			
ISS [†]	20,16 ± 11,5	28,4 ± 13,6	< 0,001
Kategorije ISS skora			
Blaga (< 9)	18 (13,8)	2 (1,7)	< 0,001
Srednje teška(9-15)	39 (30,0)	26 (21,5)	
Teška (16-24)	31 (23,8)	19 (15,7)	
Ugrožavajuća (25-75)	42 (32,3)	74 (61,2)	

4.2.3. Ishodi lečenja pacijenata sa pneumonijama povezanih sa mehaničkom ventilacijom

U našem istraživanju pacijenti koji su razvili VAP imali su značajno veći broj dana na mehaničkoj ventilaciji i duži boravak u jedinicama intenzivnog lečenja, kao što je prikazano u tabeli 7. Intrahospitalni mortalitet je bio u ovoj grupi značajno veći ($p < 0,001$) kao i mortalitet 28 dana ($p=0,003$).

Tabela 7. Ishodi lečenja pacijenata sa i bez VAP-a

Varijable, broj (%)	bez VAPa n = 211	VAP n = 152	P
Intrahospitalni mortalitet	64 (30,3)	75 (49,3)	< 0,001
28-dana mortalitet	60 (28,4)	66 (43,4)	0,003
Broj dana u JIL [†]	8 (6,0)	14 (13,0)	< 0,001
Broj dana na mehanickoj ventilaciji [†]	7 (3,0)	12 (8,0)	< 0,001

[†]Medijana (interkvartilni opseg)

4.2.4. Rana i kasna forma pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

U ovoj analizi pacijenti su bili podeljeni u tri grupe, na one koji nisu imali VAP, one koji su razvili VAP u prvih četiri dana mehaničke ventilacije (rana forma VAP-a) i one koji su razvili VAP od petog dana i kasnije (kasna forma). Od 363 analiziranih pacijenata 211 (58,1%) nije imalo VAP dok je ranu formu imalo 78 (21,5%) pacijenata a kasnu 74 (20,4%) pacijenata.

4.2.5. Karakteristike pacijenata sa različitim formama pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

U tabeli 8 predstavljene su karakteristike pacijenata na prijemu u odnosu na razvoj i vrstu nastalog VAP-a (rana i kasna forma). Poređenjem odgovarajućih varijabli utvrđeno je da su mlađi pacijenti sa prosečnim godinama $45,29 \pm 20,2$ imali lakšu formu VAP-a. Međutim, ni Charlston skor za komorbiditet kao ni pojedinačne obrađene prateće bolesti nisu bile češće kod pacijenata sa ranom formom VAP-a u našem istraživanju. Kasnu formu VAP-a razvijali su stariji

pacijenti sa prosečnim godinama $59,74 \pm 17,7$ ($p < 0,001$), pacijenti sa Charlston skorom za komorbiditet ≥ 3 ($p= 0,038$) kao i pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima ($p = 0,036$).

Tabela 8. Karakteristike pacijenata u odnosu na vrstu VAP-a

	Bez VAPa	Rani VAP	P	Kasni VAP	P
Varijable, broj (%)	n = 211	n = 78		n = 74	
Pol					
Muški	163 (77,3)	59 (75,6)	0,773	51 (68,9)	0,154
Ženski	48 (22,7)	19 (24,4)		23 (31,1)	
Prosečna uzrast (godine) [†]	51,01 ± 18,9	45,29 ± 20,2	0,026	59,74 ± 17,7	0,001
Uzrasne grupe					
18-24,9	23 (10,9)	18 (23,1)	0,031	2 (2,7)	0,036
25-64,9	127 (60,2)	41 (52,6)		42 (56,8)	
≥ 65	61 (28,9)	19 (24,4)		30 (40,5)	
Komorbidity					
Ne	104 (49,3)	48 (61,5)	0,064	30 (40,5)	0,194
Da	107 (50,7)	30 (38,5)		44 (59,5)	
Broj komorbiditeta					
0	104 (49,3)	48 (61,5)	0,064	30 (40,5)	0,065
1	76 (36,0)	19 (24,4)		31 (41,9)	
2	21 (10,0)	4 (5,1)		4 (5,4)	
≥ 3	10 (4,7)	7 (5,1)		9 (12,2)	
Komorbidity					
Astma	6 (2,8)	1 (1,3)	0,679	2 (2,7)	1,000
HOBP	10 (4,7)	3 (3,8)	0,745	2 (2,7)	0,737
Restriktivna bolest pluća	4 (1,9)	1 (1,3)	1,000	2 (2,7)	0,652
HBI	11 (5,2)	5 (6,4)	0,773	4 (5,4)	1,000
Ciroza jetre	9 (4,3)	2 (2,6)	0,733	3 (4,1)	1,000
Imunokompromitovan	6 (2,8)	1 (1,3)	0,679	3 (4,1)	0,700
Diabetes mellitus	15 (7,1)	6 (7,7)	0,865	7 (9,5)	0,515
Kardiovaskularne bolesti	63 (29,9)	20 (25,6)	0,482	32 (43,2)	0,036
Status post CVI	5 (2,4)	1 (2,7)	1,000	2 (2,7)	1,000
Trombocitopenija	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	/
Hematološko oboljenje	5 (2,4)	0 (0,0)	0,329	0 (0,0)	0,332
Endokrinološko oboljenje	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000	2 (2,7)	0,166
Hronično virusno oboljenje	3 (1,4)	0 (0,0)	0,566	0 (0,0)	0,571
Etilizam	10 (4,7)	2 (2,6)	0,524	5 (6,8)	0,547
Hronična zavistnost od narkotika	1 (0,5)	1 (1,3)	0,468	0 (0,0)	1,000
Neurološka bolest	0 (0,0)	1 (1,3)	0,270	0 (0,0)	/

Epilepsija	1 (0,5)	1 (1,3)	0,468	2 (2,7)	0,166
Psihoza	1 (0,5)	2 (2,6)	0,178	1 (1,4)	0,453
Depsresija	2 (0,9)	2 (2,6)	0,297	0 (0,0)	1,000
Charlston skor za komorbiditet					
0	105 (49,8)	49 (62,8)	0,085	30 (40,5)	0,038
1	61 (28,9)	17 (21,8)		29 (39,2)	
2	28 (13,3)	4 (5,1)		4 (5,4)	
≥3	17 (8,1)	8 (10,3)		11 (14,9)	

U tabeli 9 uporedili smo odgovarajuće varijable na prijemu vezane za težinu stanja i uzroke prijema. Utvrđeno je da su traumatizovani pacijenti češće razvili ranu i kasnu formu VAP-a, kao i da je intubacija na prijemu i u operacionoj sali pacijenata češća kod nastanka rane forme VAP-a ($p=0,035$). Hemoragijski šok na prijemu, koma, transport iz druge ustanove, kontuzija pluća registrovana na prijemu su takođe značajno imali veću incidenciju kod nastanka rane forme. Međutim, kod pacijenata koji su imali kasnu formu VAP-a registrovana je češća upotreba vazopresora na prijemu, masivna transfuzija, koma na prijemu kao i hitna hirurška intervencija u prvih 24 sata od prijema.

Kod pacijenata sa ranom i kasnom formom VAP-a dositribucija u grupama sa nižom vrednošću od 8 i većom o 8 je bila ravnomerna, dok je APACHE II skor bio značajno veći kod pacijenata koji su imali VAP.

Tabela 9. Kliničke karakteristike pacijenata na prijemu u odnosu na vrstu VAP-a

Varijable, broj (%)	bez VAPa n = 211	Rani VAP n = 78	P	Kasni VAP n = 74	P
Dijagnoza na prijemu					
Trauma	130 (61,6)	60 (76,9)	0,044	61 (82,4)	0,005
Operacije	68 (32,2)	14 (17,9)		11 (14,9)	
Bolesti	13 (6,2)	4 (5,1)		2 (2,7)	
Intubacija					
U JIL	75 (35,5)	16 (20,5)	0,035	30 (40,5)	0,745
Na prijemu u UC ili OP sali	108 (51,2)	46 (59)		35 (47,3)	
U drugoj ustanovi	28 (13,3)	16 (20,5)		9 (12,2)	
Stanje na prijemu					
Hemoragijski šok	29 (13,7)	20 (25,6)	0,017	8 (10,8)	0,518
Vazopresori	17 (8,1)	10 (12,8)	0,217	14 (18,9)	0,010
Masivna transfuzija	30 (14,2)	17 (21,8)	0,121	28 (37,8)	< 0,001
Koma	40 (19,0)	32 (41,0)	< 0,001	28 (37,8)	0,001
Hitna operacija	79 (37,4)	34 (43,6)	0,342	18 (24,3)	0,040
Druga ustanova	47 (22,3)	28 (35,9)	0,019	16 (21,6)	0,907
Kontuzija pluća	27 (12,8)	23 (29,5)	0,001	16 (21,6)	0,068
GKS [†]	12,21 ± 3,7	9,78 (4,53)	< 0,001	8,95 ± 4,5	< 0,001
Kategorije GKS-a					
≤ 8	42 (19,9)	34 (43,6)	< 0,001	39 (52,7)	< 0,001
> 8	169 (80,1)	44 (56,4)		35 (47,3)	
APACHE II skor [†]	12,32 ± 6,76	15,97 ± 5,09	< 0,001	17,2 ± 6,33	< 0,001
Kategorije APACHE II skora					
1-10,9	104 (49,3)	10 (12,8)	< 0,001	9 (12,2)	< 0,001
11-20,9	73 (34,6)	53 (67,9)		42 (56,8)	
21-30,9	33 (15,6)	15 (19,2)		22 (29,7)	
31-40,9	1 (0,5)	0 (0,0)		1 (1,4)	
≥ 41					

[†]Srednja vrednost ± SD

4.2.6. Ishodi lečenja rane i kasne forme pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

U našem istraživanju nije se registrovala razlika u mortalitetu, nastanku sepsa usled VAP-a, kao ni nastanku ARDS-a (akutni respiratorni distress sindrom) između kohorti sa ranim i kasnim VAP-om kao što je prikazano u tabeli 9.

Tabela 10. Ishodi infekcija u odnosu na vrstu VAP-a

	Rani VAP	Kasni VAP	P vrednost
	n = 78	n = 74	
Mortalitet zbog VAPa	20 (25,6)	17 (23,0)	0,702
Sepsa zbog VAPa	17 (21,8)	25 (33,8)	0,099
ARDS	18 (23,1)	11 (14,9)	0,573
Laka forma	8 (10,3)	5 (6,8)	
Srednje teška forma	8 (10,3)	4 (5,4)	
Teška forma	2 (2,6)	2 (2,7)	

4.3. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK PNEUMONIJA POVEZANIH SA MEHANIČKOM VENTILACIJOM

U našem istraživanju posmatrani su sledeći faktori rizika za nastanka pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom, kao i faktori povezani sa raličitim formama VAP-a i rezistencije uzročnika: prateće bolesti, dijagnoza na prijemu, stanje pacijenata na prijemu (hemoragijski šok, i upotreba vazopresora i masivne transfuzije, koma, transport iz druge ustanove, hitna hirurška intervencija, skorovi na prijemu, dijagnostikovana kontuzija pluća na prijemu).

4.3.1 Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

Faktori rizika za nastanak VAP-a prikazani su u tabeli 11.

Prema univarijantnoj analizi faktori rizika za nastanak VAP-a bili su prisustvo 3 ili više komorbiditeta, trauma kao razlog prijema, upotreba vazopresora, masivne transfuzije na prijemu, kao i koma, kontuzija pluća i veći APACHE II skor na prijemu.

Nezavisni prediktori za nastanak VAP-a prema multivarijantnoj analizi bili su upotreba masivne transfuzije na prijemu, prisustvo kome, $GKS \leq 8$ i veći APACHE II skor.

Tabela 11. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza za procenu nezavisnih prediktora VAPa

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95% IP)	P	OR (95% IP)	P
≥ 3 komorbiditeta	2,37 (1,04-5,37)	0,040		
Trauma vs. bolesti i operacije	2,43 (1,50-3,94)	< 0,001		
Vazopresori	2,14 (1,11-4,14)	0,024		
Masivna transfuzija	2,54 (1,51-4,27)	< 0,001	2,12 (1,17-3,85)	0,013
Koma	2,79 (1,74-4,48)	< 0,001	1,80 (1,04-3,12)	0,035
Kontuzija pluća	2,35 (1,37-4,05)	0,002		
GCS ≤ 8	3,72 (2,34-5,92)	< 0,001	2,43 (1,45-4,07)	0,001
APACHE II	1,11 (1,07-1,15)	< 0,001	1,08 (1,04-1,12)	0,007

4.3.2. Faktori rizika za nastanak rane forme pneumonije

Univarijantnom regresionom analizom odgovarajućih varijabli utvrđeno je da je 11 karakteristika pacijenata na prijemu bilo povezano sa nastankom rane forme VAP-a (tabela 12). Od socio-demografskih karakteristika, mlađi uzrast i odsustvo komorbiditeta su se izdvojili kao faktori rizika, dok su trauma, prisustvo hemoragijskog šoka, kome i kontuzije pluća na prijemu bili značajni klinički prediktori nastanka ranog VAP-a. Takođe, teže opšte stanje pacijenta na prijemu izraženo većim APACHE II skorom i GCS manji od 8 bili su značajni prediktori ranog VAP-a. Od varijabli koje se odnose na postupak sa pacijentom, intubacija van JIL-a i prijem pacijenta iz druge ustanove su bili značajni prediktori ranog VAP-a.

Multivarijantna regresiona analiza navedenih varijabli koje su bile značajni nezavisni prediktori ranog VAP-a u univarijantnoj regresionoj analizi, pokazala je da su mlađi uzrast, GCS ≤ 8 i veći APACHE II skor bili nezavisni prediktori rane forma VAP-a

Tabela 12. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza za procenu prediktora ranog VAPa

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95% IP)	P	OR (95% IP)	P
Godine	0,99 (0,97-0,99)	0,028	0,98 (0,96-0,99)	0,008
Komorbiditeti	0,61 (0,36-1,03)	0,065		
Trauma vs. bolesti operacije	2,08 (1,15-3,77)	0,016		
Intubacija u reanimaciji vs. u JIL	1,99 (1,05-3,79)	0,034		
Intubacija u drugoj ustanovi vs. u JIL	2,68 (1,18-6,07)	0,018		
Hemoragijski šok	2,16 (1,14-4,11)	0,018		
Koma	2,97 (1,69-5,27)	< 0,001		
Druga ustanova	1,95 (1,11-3,44)	0,020		
Kontuzija pluća	2,85 (1,51-5,37)	0,001		
GCS ≤ 8	3,11 (1,78-5,45)	< 0,001	2,07 (1,14-3,79)	0,018
APACHE II	1,09 (1,05-1,14)	< 0,001	1,11 (1,06-1,17)	< 0,001

4.3.3 Faktori rizika za nastanak kasne forme pneumonije

Faktori rizika za nastanak kasnog VAP-a prikazani su u tabeli 13.

Prema univarijantnoj analizi faktori rizika za nastanak kasne forme VAP-a bili su godine pacijenta, prisustvo kardiovaskularne bolesti, trauma, upotreba vazopresora i masivne transfuzije na prijemu, koma, hitna hirurška intervencija, kontuzija pluća registrovana na prijemu, vrednost GCS skora ≤ 8 kao i vrednost APACHE II skora.

Nezavisni prediktori za nastanak kasne forme VAP-a prema multivarijantnoj analizi bili su upotreba masivne transfuzije na prijemu, hitna operacija, prisustvo kome, GKS manjeg od 8 i veći APACHE II skor.

Tabela 13. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza za procenu prediktora kasnog VAPa

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95% IP)	P	OR (95% IP)	P
Godine	1,03 (1,01-1,04)	0,001		
Kardiovaskularne bolesti	1,79 (1,04-3,09)	0,037		
Trauma vs. bolesti i operacije	2,92 (1,51-5,66)	0,001		
Vazopresori	2,66 (1,24-5,72)	0,012		
Masivna transfuzija	3,67 (2,0-6,75)	<0,001	3,79 (1,79-8,01)	< 0,001
Koma	2,60 (1,45-4,66)	0,001		
Hitna operacija	2,60 (0,30-0,98)	0,001	0,37 (0,18-0,76)	0,007
Kontuzija pluća	1,90 (0,95-3,73)	0,071		
GCS ≤ 8	4,48 (2,54-7,91)	< 0,001	2,89 (1,56-5,38)	0,001
APACHE II	1,11 (1,06-1,15)	< 0,001	1,08 (1,04-1,14)	< 0,001

4.3.4. Faktori rizika za forme pneumonija izazvanih multi-rezistentnim patogenima

Faktori rizika za nastanak VAP-a multi-rezistentnim patogenima prikazani su u tabeli 13.

Prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, faktori rizika za nastanak multirezistentne forme VAP-a bili su trauma, intubacija u drugoj ustanovi, koma na prijemu, GCS skor ≤ 8 , kao i neadekvatna empirijska antibiotska terapija.

Međutim, u multivarijantnoj analizi gore navedenih varijabli, kao nezavisni prediktori multirezistentne forme VAP-a izdvojili su se intubacija u drugoj ustanovi pre prijema u jedinicu intenzivnog lečenja kao i GCS ≤ 8 .

Tabela 14. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza za procenu nezavisnih prediktora VAPa uzrokovanim MDR bakterijama

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95% IP)	P	OR (95% IP)	P
Trauma vs. bolesti i operacije	2,43 (1,04-5,65)	0,040		
Intubacija u drugoj ustanovi	0,37 (0,12-1,07)	0,068	0,13 (0,04-0,47)	0,002
Koma	2,08 (0,92-4,69)	0,078		
GCS ≤ 8	2,35 (1,08-5,13)	0,031	5,75 (1,88-17,60)	0,002
Neadekvatna empirijska terapija	2,42 (1,02-5,75)	0,046		

U tabeli 15. prikazana je univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza za procenu nezavisnih faktora rizika za nastanak VAPa uzrokovanim XDR bakterijama (prošireno rezistentnim patogenima).

Prema univarijantnoj analizi, faktori rizika bili su intubacija van jedinica intenzivnog lečenja (u ambulanti reanimacije ili operacionoj Sali), kao i neadekvatna antibiotska empirijska terapija.

U multivarijantnoj logističko regresionoj analizi faktor rizik za nastanak prošireno rezistentnih bakterija kao uzročnika VAP-a bila je neadekvatna empirijska antibiotska terapija.

Tabela 15. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza za procenu nezavisnih VAPa uzrokovanim XDR bakterijama

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (95% IP)	P	OR (95% IP)	P
Intubacija u reanimaciji ili OP	0,43 (0,17-1,16)	0,097		
Neadekvatna empirijska terapija	3,08 (1,26-7,53)	0,014	1,21 (1,35-8,34)	0,009

U tabeli 16 sumirani su nezavisni prediktori različitih formi VAP-a. Zanimljiv podatak je da je $GKS \leq 8$ povezan sa nastankom svih vrsta VAP-a osim VAP-a izazvanog ekstremno rezistentnim bakterijama, dok je jedino neadekvatna empirijska terapija predktor ove vrste VAP-a. Visok APACHE II skor nezavisni je prediktor rane i kasne forme VAP-a ali ne i VAP-a uzrokovanog prošireno i ekstremno rezistentnim bakterijama.

Tabela 16. Nezavisni prediktori različitih formi VAP-a.

Prediktor	VAP	Rani VAP	Kasni VAP	MDR VAP	XDR VAP
Godine		✓			
Intubacija van JIL-a				✓	
Masivna transfuzija	✓		✓		
Koma	✓				
Hitna operacija			✓		
GCS ≤ 8	✓	✓	✓	✓	
APACHE II	✓	✓	✓		
Neadekvatna empirijska Th					✓

4.4. PROUZROKOVAČI PNEUMONIJA POVEZANIH SA MEHANIČKOM VENTILACIJOM

4.4.1 Težina i ishodi infekcije u odnosu na vrstu uzročnika pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

U našem istraživanju mikrobiološki je obrađeno 152 aspirata donjeg respiratornog trakta od kojih je 78 tokom kliničke dijagnoze rane forme VAP-a, a 74 kasne forme kao što je prikazano u tabeli 17. Izolovani uzročnici kasne forme VAP-a su bili rezistentniji (veći procenat prošireno rezistentnih sojeva patogena).

U našem istraživanju nije bilo razlike u incidenciji polimikrobnih pneumonija između rane i kasne forme VAP-a. Ovako specifičan nalaz doveo je do toga da se težina pneumonije izražena CPIS i SOFA skorom statistički značajno ne razlikuju. Kana forma VAP-a je statistički značajno češće bila prouzrokovana multirezistentnim i prošireno rezistentnim bakterijama.

Relaps se češće javljao kod kasne forme VAP-a, a reinfekcija kod kasne forme razlika nije bila statistički značajna.

Tabela 17. Karakteristike infekcija u odnosu na vrstu VAP-a

	Rani VAP n = 78	Kasni VAP n = 74	P
<i>Uzročnici</i>			
Broj uzročnika po uzorku			
1	46 (59,0)	48 (64,9)	0,571
2	26 (33,3)	23 (31,1)	
3	6 (7,7)	3 (4,1)	
Ukupno	116	103	
Bojenje po Gramu			
Gram pozitivne	12 (15,4)	4 (5,4)	0,091
Gram negativne	55 (70,5)	62 (83,8)	
Mešovita flora	11 (14,1)	8 (10,8)	
Osetljivost na AB			
Senzitivne	47 (40,5)	24 (23,3)	0,002
MDR	63 (54,3)	61 (59,2)	
XDR	6 (5,2)	18 (17,5)	
PDR	0 (0,0)	0 (0,0)	
<i>Težina infekcije</i>			
SOFA [†]	8,9 ± 2,9	9,7 ± 3,8	0,169
CPIS [†]	6,9 ± 1,5	7,0 ± 1,2	0,783
<i>Ishodi VAP-a</i>			
Ponovne infekcije			
Relaps	15 (19,2)	22 (29,7)	0,132
Reinfekcija	22 (28,2)	19 (25,7)	0,725

[†]Srednja vrednost ± SD

4.4.2. Uzročnici pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom

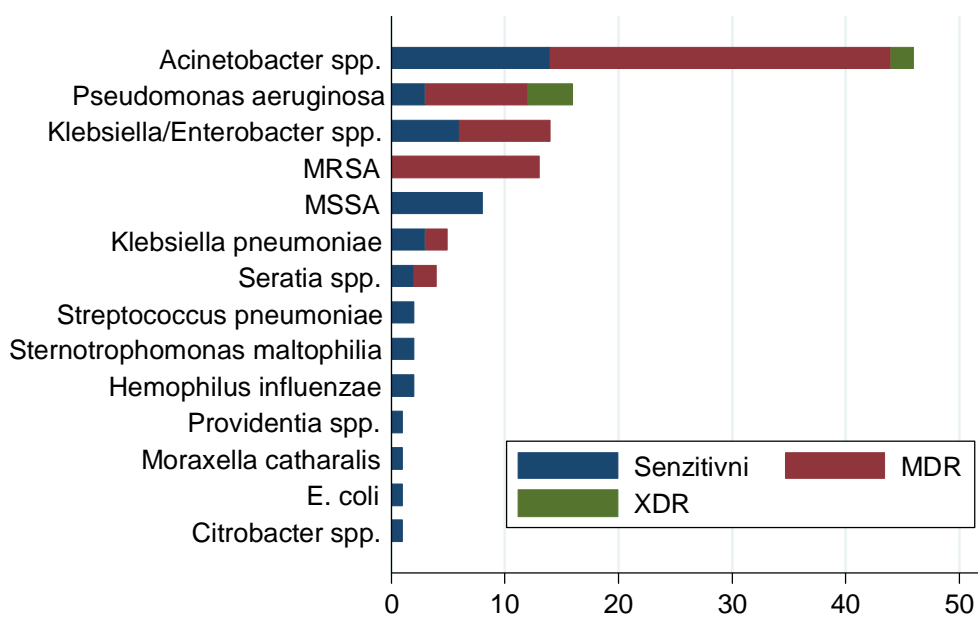
Učestalost uzročnika rane forme VAP-a kao i distribucija sojeva u odnosu na nivo osetljivosti na antibiotike prikazani su u tabeli 18 i grafikonu 3.

Gram negativne bakterije, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella/Enterobacter* spp. complex, bili su najčešće izolovani patogeni kod pacijenata sa ranim (39,7%, 13,8% i 12,1%), uzrokujući više od polovine svih ranih pneumonija. Meticilin rezistentni *S. aureus* bio je češći od meticilin-senzitivnog *S. aureus*-a.

Što se tiče stepena antimikrobne rezistencije uzročnika ranog VAP-a, polovina (54,3%) svih izolata su bili prošireno rezistentni, dok PDR sojevi nisu bili zabeleženi.

Tabela 18. Uzročnici i nivoi rezistencije kod ranog VAPa (n=78)

Uzročnik, broj (%)	Ukupno	S	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter</i> spp.	46 (39,7)	14 (30,4)	30 (65,2)	2 (4,4)	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (13,8)	3 (18,8)	9 (56,2)	4 (25)	/
<i>Klebsiella/Enterobacter</i> spp.	14 (12,1)	6 (42,9)	8 (50)	/	/
<i>MRSA</i>	13 (11,2)	/	13 (100)	/	/
<i>MSSA</i>	8 (6,9)	8 (100)	/	/	/
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (4,3)	3 (60)	2 (40)	/	/
<i>Serratia</i> spp.	4 (3,4)	2 (50)	2 (50)	/	/
<i>E. coli</i>	1 (0,9)	1 (100)	/	/	/
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1,7)	2 (100)	/	/	/
<i>Providentia</i>	1 (0,9)	1 (100)	/	/	/
<i>Sternotrophomonas</i>	2 (1,7)	2 (100)	/	/	/
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1,7)	2 (100)	/	/	/
<i>Citrobacter</i>	1 (0,9)	1 (100)	/	/	/
<i>Proteus</i>	/	/	/	/	/
<i>Moraxella catharalis</i>	1 (0,9)	1 (100)	/	/	/
Total	116 (100)	47 (40,5)	63 (54,3)	6 (5,2)	0



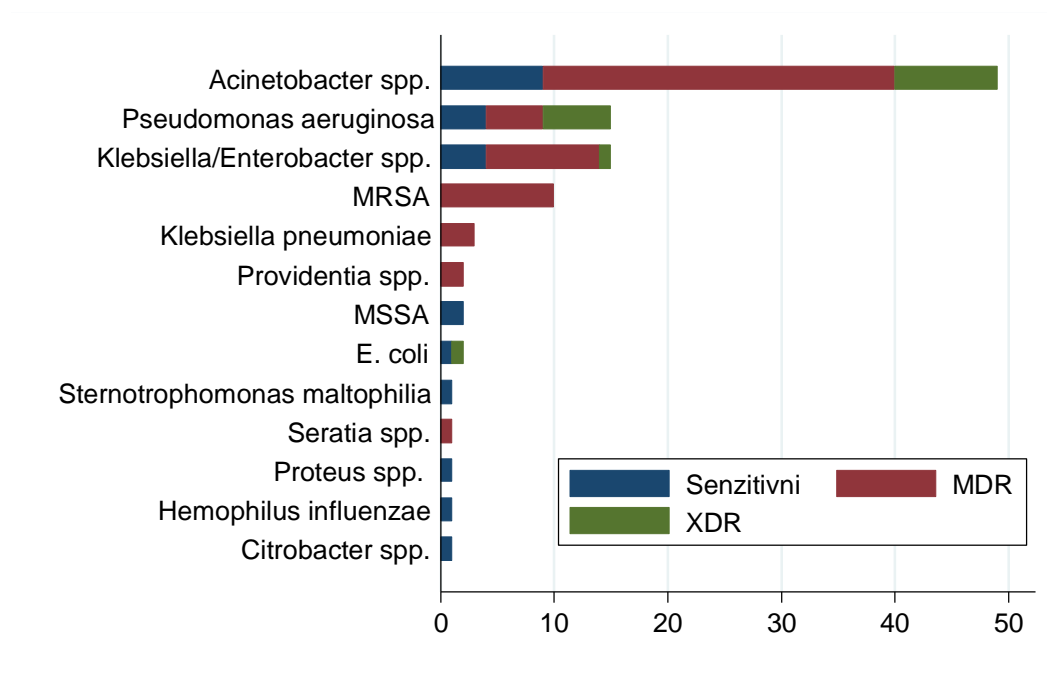
Grafikon 3. Uzročnici i nivoi rezistencije kod ranog VAP-a (n=78)

Učestalost uzročnika kasne forme VAP-a kao i distribucija sojeva u odnosu na nivo osetljivosti na antibiotike prikazani su u tabeli 19 i grafikonu 4. Kao što je bio slučaj i kod rane forme VAP-a, najčešće izolovani patogeni kod pacijenata sa kasnom formom VAP-a bili su *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa* i *Klebsiella/Enterobacter* spp. complex.

Međutim, prošireno rezistentna forma *Acinetobacter* spp je u većem procentu (18,4%) bila izolovana u ranoj formi VAP-a nego što je to bio *Acinetobacter* spp koji je izazvao kasnu formu (4,4%). Takođe, sličan odnos uočen je i za *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabela 19. Uzročnici i nivoi rezistencije kod kasnog VAPa (n=74)

Uzročnik, broj (%)	Ukupno	S	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter</i> spp.	49 (47,6)	9 (18,4)	31 (63,2)	9 (18,4)	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (14,6)	4 (26,7)	5 (33,3)	6 (40)	/
<i>Klebsiella/Enterobacter</i> spp.	15 (14,6)	4 (26,7)	10 (66,7)	1 (6,6)	/
MRSA	10 (9,7)	/	10 (100)	/	/
MSSA	2 (1,9)	2 (100)	/	/	/
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2,9)	/	3 (100)	/	/
<i>Serratia</i> spp.	1 (1,0)	/	1 (100)	/	/
<i>E. coli</i>	2 (1,9)	1 (50)	/	1 (50)	/
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1,0)	1 (100)	/	/	/
<i>Providentia</i>	2 (1,9)	/	2 (100)	/	/
<i>Sternotrophomonas</i>	1 (1,0)	1 (100)	/	/	/
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	/	/	/	/	/
<i>Citrobacter</i>	1 (1,0)	1 (100)	/	/	/
<i>Proteus</i>	1 (1,0)	1 (100)	/	/	/
<i>Moraxella catharalis</i>	/	/	/	/	/
Total	103 (100)	24 (23,3)	61 (59,2)	18 (17,5)	0



Grafikon 4. Uzročnici i nivoi rezistencije kod kasnog VAPa (n=74)

4.4.3 Ishodi pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od nivoa rezistencije uzročnika

U tabeli 20. prikazani su ishodi lečenja VAP-a u zavisnosti od izolovanog uzročnika u uzorku aspirata. Primećen je veći mortalitet (ukupni) ($p= 0,006$) i mortalitet usled VAP-a ($p = 0,027$) kod pacijenata kod kojih je izolovan rezistentni soj patogena.

Tabela 20. Ishodi pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od nivoa rezistencije uzročnika (N=152)

Ishod, n (%)	S-VAP	R-VAP	P vrednost
Relaps	5 (13,5)	32 (27,8)	0,078
Reinfekcija	10 (27,0)	31 (27,0)	0,993
Mortalitet ukupan	11 (29,7)	64 (55,7)	0,006
Mortalitet zbog VAP-a	4 (10,8)	33 (28,7)	0,027
Sepsa zbog VAP-a	8 (21,6)	34 (29,6)	0,347
ARDS	5 (13,5)	24 (20,9)	0,322

S-VAP, VAP uzrokovan senzitivnom bakterijom; R-VAP, VAP uzrokovan rezistentnom bakterijom.

U tabeli 21 prikazani su ishodi pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od nivoa rezistencije uzročnika kod rane i kasne forme VAP-a. U našem istraživanju rezistentni patogeni rane forme VAP-a su značajno bili povezani sa većim ukupnim mortalitetom i mortalitetom usled VAP-a. U grupi uzročnika kasne forme VAP-a nije bilo statistički značajne razlike u ishodima lečenja pneumonija uzrokovanih senzitivnim i rezistentnim sojevima bakterija.

Tabela 21. Ishodi pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od nivoa rezistencije uzročnika kod rane i kasne forme VAP-a

	Rani VAP			Kasni VAP		
	SVAP	RVAP	P vrednost	SVAP	RVAP	P vrednost
Relaps	3 (11,5)	12 (23,1)	0,223	2 (18,2)	20 (31,7)	0,489
Reinfekcija	6 (23,1)	16 (30,8)	0,477	4 (36,4)	15 (23,8)	0,458
Mortalitet ukupan	7 (26,9)	28 (53,8)	0,024	4 (36,4)	36 (57,1)	0,202
Mortalitet zbog VAP-a	2 (7,7)	18 (34,6)	0,010	2 (18,2)	15 (23,8)	0,682
Sepsa zbog VAP-a	5 (19,2)	12 (23,1)	0,698	3 (27,3)	22 (34,9)	0,740
ARDS	5 (19,2)	13 (25,0)	0,569	0 (0,0)	11 (17,5)	0,199

SVAP, VAP uzrokovan senzitivnom bakterijom; RVAP, VAP uzrokovan rezistentnom bakterijom.

4.5 ADEKVANOST EMPIRIJSKE TERAPIJE PNEUMONIJA POVEZANIH SA MEHANIČKOM VENTILACIJOM

U našem istraživanju od 152 slučaja pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom, u 54 (35,5%) slučaja empirijska antibiotska terapija je bila neadekvatna sa spektrom dejstva koji ne obuhvata izolovane patogene.

4.5.1 Karakteristike pacijenata sa pneumonijama povezanim sa mehaničkom ventilacijom u zavisnosti od adekvatnosti empirijske terapije

U našem istraživanju poredili smo socio-demografske karakteristike pacijenata sa neadekvatnom upotrebom antibiotske empirijske terapije. Jedino se primećuje razlika kod pacijenata sa komorbiditetima, među kojima su najznačajnija kardiovaskularna oboljenja, kao što je prikazano u tabeli 22.

Tabela 22. Karakteristike pacijenata sa VAPom u zavisnosti od adekvatnosti empirijske terapije, n = 152

Varijable, broj (%)	Adekvatna terapija n = 98	Neadekvatna terapija n = 54	P vrednost
Pol			
Muški	68 (69,4)	42 (77,8)	0,268
Ženski	30 (30,6)	12 (22,2)	
Godine [†]	53,8 ± 19,8	49,6 ± 21,1	0,224
Uzrasne grupe			
18-24,9	9 (9,2)	11 (20,4)	0,139
25-64,9	55 (56,1)	28 (51,9)	
≥ 65	34 (34,7)	15 (27,8)	
Komorbidity			
Da	54 (55,1)	20 (37,0)	0,033
Ne	44 (44,9)	34 (63,0)	
Broj komorbiditeta			
0	44 (44,9)	34 (63,0)	0,173
1	37 (37,8)	13 (24,1)	
2	5 (5,1)	3 (5,6)	
≥ 3	12 (12,2)	4 (7,4)	
Komorbiditet			
Astma	1 (1,0)	2 (3,7)	0,288
HOBP	4 (4,1)	1 (1,9)	0,656
Restriktivna bolest pluća	2 (2,0)	1 (1,9)	0,936
HBI	6 (6,1)	3 (5,6)	0,887
ciroza	4 (4,1)	1 (1,9)	0,656
Imunokompromitovani	2 (2,0)	2 (3,7)	0,447
Diabetes mellitus	10 (10,2)	3 (5,6)	0,382
Kardiološka oboljenja	41 (41,8)	11 (20,4)	0,008
Stanje posle CVI	2 (2,0)	1 (1,9)	1,000
Trombocitopenija	/	/	/
Hematološko oboljenje	/	/	/
Endokrinolosko_oboljenje	2 (2,0)	0 (0)	0,539
Hronicno virusno oboljenje	/	/	/
Etilizam	6 (6,1)	1 (1,9)	0,422
Hronična upotreba narkotika	0 (0,0)	1 (1,9)	0,355
Neuroloska bolest	0 (0)	1 (1,9)	0,355
Epilepsija	2 (2,0)	1 (1,9)	1,000
Psihoza	0 (0)	3 (5,6)	0,043
Depresija	/	/	/

Charlston skor za komorbiditet			
0	44 (44,9)	35 (64,8)	0,108
1	35 (35,7)	11 (20,4)	
2	5 (5,1)	3 (5,6)	
≥ 3	14 (14,3)	5 (9,3)	

† Vrednosti prikazane kao srednja vrednost (SD)

U tabeli 23 poređene su kliničke karakteristike pacijenata sa VAP-om koji su primili adekvatnu empirijsku terapiju i onih koji nisu. Uočava se da je kod traumatizovanih pacijenata najčešće ordinirana neadekvatna empirijska terapija ($p = 0,027$). Kod čak 90,7% slučajeva neadekvatne empirijske terapije bilo je reči o traumatizovanim pacijentima.

Tabela 23. Kliničke karakteristike pacijenata sa VAP-om u zavisnosti od adekvatnosti empirijske terapije

Varijabla, n (%)	Adekvatna terapija n = 98	Neadekvatna terapija n = 54	P vrednost
Dijagnoza na prijemu			
Trauma	72 (73,5)	49 (90,7)	0,027
Operacije	20 (20,4)	5 (9,3)	
Bolesti	6 (6,1)	0 (0)	
Intubacija			
U JIL	31 (31,6)	15 (27,8)	0,509
Na prijemu u UC ili OP sali	49 (50,0)	32 (59,3)	
U drugoj ustanovi	18 (18,4)	7 (13,0)	
Stanje na prijemu			
Hemoragijski šok	20 (20,4)	8 (14,8)	0,513
Vazopresori	18 (18,4)	6 (11,1)	0,240
Masivna transfuzija	29 (29,6)	16 (29,6)	0,996
Koma	35 (35,7)	25 (46,3)	0,201
Hitna operacija	36 (36,7)	16 (29,6)	0,377
Druga ustanova	27 (27,6)	17 (31,5)	0,609
Kontuzija pluća	21 (21,4)	18 (33,3)	0,108
GKS [†]	9,0 (9)	8,0 (11)	0,177
Kategorije GKS-a			
≤ 8	44 (44,9)	29 (53,7)	0,298
> 8	54 (55,1)	25 (46,3)	
APACHE II skor [†]			
1-10,9	13 (13,3)	6 (11,1)	0,785
11-20,9	59 (60,2)	36 (66,7)	
21-30,9	25 (25,5)	12 (22,2)	
31-40,9	1 (1,0)	0 (0)	
≥41	/	/	
SOFA skor [†]	9,3 ± 3,3	9,3 ± 3,5	0,986
CPIS skor [†]	6,9 ± 1,4	6,8 ± 1,5	0,404

[†]Srednja vrednost ± SD

4.5.2 Ishodi lečenja u odnosu na adekvatnost empirijske terapije

Značajan rezultat našeg istraživanja jesu i ishodi lečenja pacijenata sa VAP-om koji su primili neadekvatnu antibiotsku terapiju (Tabela 24). Primećuju se značajno veći intrahospitalni mortalitet, sepsa usled VAP-a, veća incidencija relapsa i reinfekcije, kao i veći broj dana na mehaničkoj ventilaciji i broj dana u jedinicama intenzivnog lečenja kod pacijenata koji su dobili neadekvatnu empirijsku terapiju. Neadekvatna terapija antibioticima nije uticala na 28-dnevni mortalitet, mortalitet od VAP-a, kao ni na incidenciju ARDS-a.

Tabela 24. Ishodi lečenja pacijenata sa VAPom u odnosu na adekvatnost empirijske terapije

Ishod, n (%)	Adekvatna terapija n = 98	Neadekvatna terapija n = 54	P vrednost
Intrahospitalni mortalitet	39 (39,8)	36 (66,7)	0,002
28-dana mortalitet	37 (37,8)	29 (53,7)	0,058
Mortalitet zbog VAP-a	22 (22,4)	15 (27,8)	0,464
Sepsa zbog VAP-a	20 (20,4)	22 (40,7)	0,007
ARDS			
Laka forma	9 (9,2)	4 (7,4)	0,240
Srednje teška forma	6 (6,1)	6 (11,1)	
Teška forma	1 (1,0)	3 (5,6)	
Relaps	15 (15,3)	22 (40,7)	< 0,001
Reinfekcija	15 (15,3)	26 (48,1)	< 0,001
Broj dana u JIL-u [†]	13,0 (11)	17 (19)	0,027
Broj dana na MV [†]	11 (7)	14 (14)	0,001

[†]Srednja vrednost ± SD

4.5.2. Odnos rane i kasne forme pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom i empirijske antibiotske terapije

U našem istraživanju, kao što je prikazano u tabeli 25, došlo se do zaključka da je neadekvatna primena antibiotika bila češća kod kasne forme VAP-a zbog veće incidencije multirezistentnih i prošireno rezistentnih sojeva bakterija. Relaps se češće javljao kod rane forme VAP-a kada antibiotik nije bio adekvatan, kao i reinfekcija. Ovi pacijenti su češće imali sepsu.

U grupi pacijenata sa kasnom formom VAP-a primećeno je da neadekvatna antibiotska terapija ima uticaja na veću incidenciju reinfekcija ($p = 0,044$).

Učestalost uzročnika VAP-a kao i distribucija sojeva u odnosu na adekvatnu i neadekvatnu empirijsku antibiotsku terapiju prikazani su u tabelama 26 i 27 i grafikonima 5 i 6.

Tabela 25. Uzročnici, terapija, težina infekcije u odnosu na vrstu VAP-a

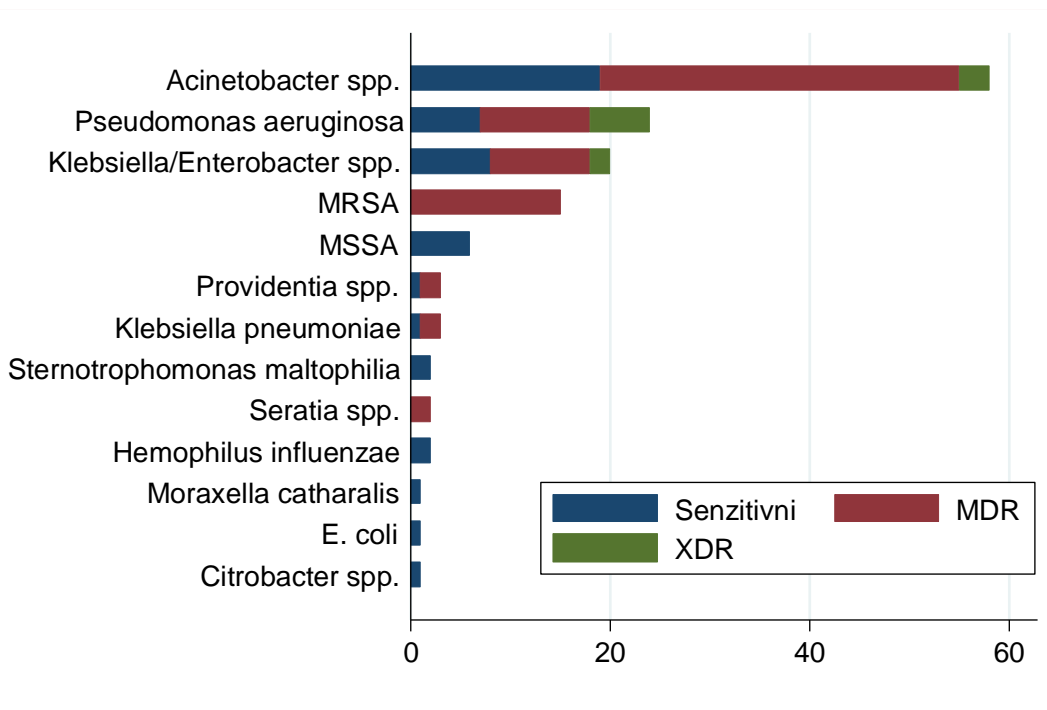
	Rani VAP (n = 78)			Kasni VAP (n = 74)		
	AET (n = 49)	NET (n = 29)	P vrednost	AET (n = 49)	NET (n = 25)	P vrednost
<i>Uzročnici</i>						
Ukupno bakterija	71	45		67	36	
Polimikrobna infekcija	18 (36,7)	14 (48,3)	0,317	17 (34,7)	9 (36,0)	1,000
Bojenje po Gramu						
Gram pozitivne	9 (18,4)	3 (10,3)	0,621	2 (4,1)	2 (8,0)	0,747
Gram negativne	33 (67,3)	22 (75,9)		42 (85,7)	20 (80,0)	
Mešovita flora	7 (14,3)	4 (13,8)		5 (10,2)	3 (12,0)	
Osetljivost na AB						
Senzitivne	33 (46,5)	13 (28,9)	0,164	19 (28,4)	3 (8,3)	0,004
MDR	35 (49,3)	29 (64,4)		41 (61,2)	21 (58,3)	
XDR	3 (4,2)	3 (6,7)		7 (10,4)	12 (33,4)	
PDR	0	0		0	0	
<i>Težina infekcije</i>						
SOFA [†]	9,0 (3)	9,0 (5)	0,938	10,0 (4)	8,0 (5)	0,558
CPIS [†]	7,0 (2)	7,0 (3)	0,165	7,0 (2)	7,0 (2)	0,788
<i>Ishodi VAP-a</i>						
Ponovne infekcije						
Relaps	4 (8,2)	11 (37,9)	0,001	11 (22,4)	11 (44,0)	0,055
Reinfekcija	6 (12,2)	16 (55,2)	< 0,001	9 (18,4)	10 (40,0)	0,044
Mortalitet zbog VAPa	12 (24,5)	8 (27,6)	0,762	10 (20,4)	7 (28,0)	0,463
Sepsa zbog VAPa	7 (14,3)	10 (34,5)	0,037	13 (26,5)	12 (48,0)	0,065
ARDS						
Laka forma	5 (10,2)	3 (10,3)	0,437	4 (8,2)	1 (4,0)	0,213
Srednje teška forma	3 (6,1)	5 (17,2)		3 (6,1)	1 (4,0)	
Teška forma	1 (2,0)	1 (3,4)		0 (0,0)	2 (8,0)	

AET, Adekvatna empirijska terapija; NET, neadekvatna empirijska terapija

[†]Srednja vrednost ± SD

Tabela 26. Uzročnici i nivoi rezistencije uzročnika VAP-a kod pacijenata koji su primili adekvatnu empirijsku terapiju, n= 98

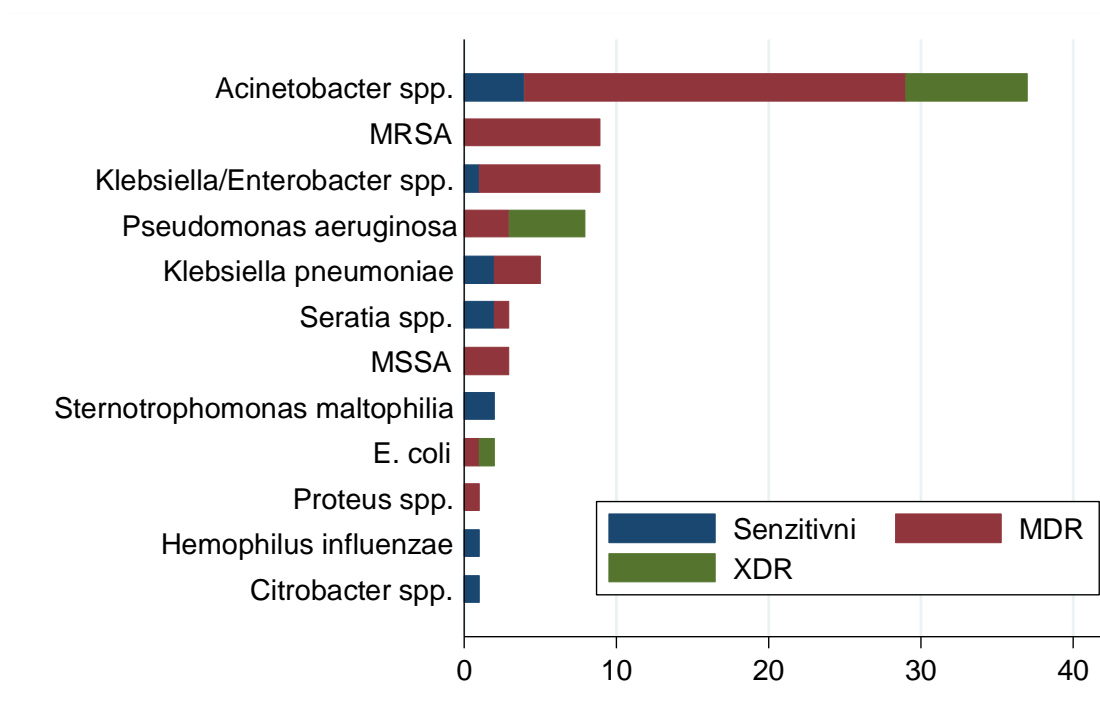
Uzročnik, broj (%)	Ukupno	S	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter</i> spp.	58 (42,1)	19 (32,8)	36 (62,1)	3 (5,1)	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24 (16,7)	7 (29,2)	11 (45,8)	6 (25)	/
<i>Klebsiella/Enterobacter</i> spp.	20 (14,5)	8 (40)	10 (50)	2 (10)	/
MRSA	15 (10,9)	/	15 (100)	/	/
MSSA	6 (4,4)	6 (100)	/	/	/
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2,1)	1 (33,3)	2 (66,7)	/	/
<i>Serratia</i> spp.	2 (1,5)	/	2 (100)	/	/
<i>E.coli</i>	1 (0,7)	1 (100)	/	/	/
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1,4)	2 (100)	/	/	/
<i>Providentia</i>	3 (2,2)	1 (33,3)	2 (66,7)	/	/
<i>Sternotrophomonas</i>	1 (0,7)	1 (100)	/	/	/
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1,4)	2 (100)	/	/	/
<i>Citrobacter</i>	1 (0,7)	1 (100)	/	/	/
<i>moraxella catharalis</i>	1 (0,7)	1 (100)	/	/	/
Total	139 (100)	51 (36,6)	77 (55,4)	11 (8,0)	



Grafikon 5. Uzročnici i nivoi rezistencije uzročnika VAP-a kod pacijenata koji su primili adekvatnu empirijsku terapiju, n= 98

Tabela 27. Uzročnici i nivoi rezistencije uzročnika VAP-a kod pacijenata koji su primili neadekvatnu empirijsku terapiju, n=54

Uzročnik, broj (%)	Ukupno	S	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter</i> spp.	37 (45,7)	4 (10,8)	25 (67,6)	8 (21,6)	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (9,9)	/	3 (37,5)	5 (62,5)	/
<i>Klebsiella/Enterobacter</i> spp.	9 (11,1)	1 (11,1)	8 (88,9)	/	/
MRSA	9 (11,1)	/	9 (100)	/	/
MSSA	3 (3,7)	3 (100)	/	/	/
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (6,2)	2 (40)	3 (60)	/	/
<i>Serratia</i> spp.	3 (3,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	/	/
<i>E.coli</i>	2 (2,5)	0	1 (50)	1 (50)	/
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1,2)	1 (100)	/	/	/
<i>Providentia</i>	/	/	/	/	/
<i>Sternotrophomonas</i>	2 (2,5)	2 (100)	/	/	/
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	/	/	/	/	/
<i>Citrobacter</i>	1 (1,2)	1 (100)	/	/	/
<i>Proteus</i>	1 (1,2)	/	1 (100)	/	/
Total	81 (100)	16 (19,8)	50 (61,7)	15 (18,5)	



Grafikon 6. Uzročnici i nivoi rezistencije uzročnika VAP-a kod pacijenata koji su primili neadekvatnu empirijsku terapiju

5. DISKUSIJA

Prema rezultatima ovog istraživanja među ispitanicima koji su imali VAP dominiraju pacijenti muškog pola. Jedna velika studija pokazala je sličnu zastupljenost muškog pola, odnosno od 343 pacijenta, 69,1% bili su muškarci¹⁶⁷. Sličan rezultat zabeležen je i u studiji *Sharpe i sar.*¹⁶⁸. Prosečan uzrast ispitanika bio je $51,5 \pm 19,5$ godina. Na osnovu naših rezultata može se pretpostaviti da usled saobraćajnog traumatizma, kod kojeg u našoj zemlji i dalje dominiraju povrede motornim vozilima, najviše strada mlađa populacija, što predstavlja veliki epidemiološki problem. U studiji *Agbaht i sar.* je pokazano da kohortu traumatizovanih pacijenata čini značajno mlađa populacija (prosek godina 36, $p < 0,001$)¹⁶⁷. Najveći procenat pacijenata u našoj studiji (oko 70%) čini radno sposobni deo stanovništva.

U našem istraživanju, od 363 pacijenata 152 je razvilo VAP-a, tako da stopa incidencije VAP-a iznosi 41,9%. Ovako visoka incidencija je zabeležena u mnogim studijama gde su veliki procenat činili traumatizovani pacijenti. O incidenciji VAP-a u grupi neurotraume objavljena je studija *Zygun i sar.* 2006.god gde je jasno ukazana korelacija težine povrede (prikazane ISS skorom) i incidencije VAP-a, što je bio slučaj i u našem istraživanju¹⁶⁹. Tako visoka incidencija se može objasniti težinom povrede pacijenata prizazanom visokim vredostima ISS skora ($28,4 \pm 13,6$) kod kohorte sa VAP-om u odnosu na grupu koja nije razvila VAP (ISS = $20,16 \pm 11,5$). Studija *Croce i sar.* je jasno ukazala na veliki problem VAP-a u traumi, pokazavši da primena jasno definisanih preventivnih mera ne smanjuje incidenciju VAP-a koja je u ovoj studiji bila 36%¹⁷⁰. Te vrednosti su nešto niže od prethodno navedene studije.

Incidencija VAP-a u svetu varira između 9-27%. Poređenjem kritično obolelih pacijenata sa internističkim bolestima i hirurškim pacijentima, incidencija drastično raste u JIL sa traumatizovanim pacijentima postižući svoj vrh kod pacijenata sa traumatizovanim povredama glave, gde može dostići i 50%¹⁷¹. Dijagnostikovanje VAP-a kod traumatizovanih pacijenata i dalje predstavlja izazov zbog različite specifičnosti i senzitivnosti dijagnostičkih kriterijuma¹⁷². U istraživanju *Piriyapatsom i sar.* CDC definicije komplikacija vezane za mehaničku ventilaciju (infection-related ventilator-associated complication (IVAC)) imaju nisku pouzdanost kod pacijenata sa teškim stepenom povreda¹⁷³.

U našem istraživanju traumatizovani pacijenti su bili pod većim rizikom za nastanak VAP-a u odnosu na ostale hirurške bolesnike i one sa određenim oboljenjima, među kojima dominira krvarenje iz digestivnog trakta i neurohirurška patologija (spontana krvarenja i tumori).

Uprkos naporima da se preventivnim merama, koje se obično primenjuju kao skup vezanih mera, kao i promenama u protokolu za definisanje i dijagnostiku pneumonija, utiče na smanjenje incidencije pneumonija, u mnogim jedinicama intenzivnog lečenja i dalje se više od polovine ukupno primenjenih antibiotika troši za njihovo lečenje^{174,20,175}.

Incidencija rane i kasne forme VAP-a je bila u našem istraživanju podjednaka. Naši rezultati se delimično poklapaju sa mnogim studijama, ali uglavnom sa onim koje su u većem procentu obuhvatale politraumatizovane pacijente^{176,177}. U studiji *Calvacanti* i sar. od ukupnog broja pneumonija čak 61% bilo rana forma¹⁷⁶. Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama sa istom vrstom ispitanika¹⁷⁷. Tako visoka incidencija rane forme VAP-a povezana je i u našoj studiji sa težinom povrede pacijenata.

U našem istraživanju faktori rizika za nastanak VAP-a bilo je prisustvo više od 3 komorbiditeta, traume, primena vazopresora i masivne transfuzije, kome i posebno kada je GCS bio niži od 9 kao i viši APACHE II skor. Međutim, godine, pol i određene prateće bolesti nisu bile od značaja za nastanak VAP-a.

Primena masivne transfuzije je značajan i nezavistan prediktor za nastanak VAP-a. U slučaju da kod pacijenta nije bila primenjena masivna transfuzija, rizik značajno opada, te je kod hemoragiskog šoka bez potrebe za masivnom transfuzijom vrednost $p=0,227$. Masivna transfuzija se odnosi na primenu koncentrovanih eritrocita bilo inicijalno ili tokom prvih 24 sata hospitalizacije, te se veća učestalost masivne transfuzije u odnosu na hemoragijski šok na prijemu može objasniti i odloženim operativnim zahvatima ili reintervencijama. Naši rezultati ukazuju na globalni problem liberalne strategije primene transfuzije¹⁷⁸. Veoma čest uzrok prijema u JIL su i protrahovana krvarenja iz digestivnog trakta, koja zahtevaju primenu krvi i krvnih derivata u dužem vremenskom periodu. Akutno plućno oštećenje usled transfuzije (transfusion-related acute lung injury - TRALI) je vodeći uzrok komplikacija masivne transfuzije¹⁷⁹.

Na težinu šoka ukazuje i primena vazopresora na prijemu, što je statistički značajno uticalo na razvoj VAP-a. Vazopresori se primenjuju u slučajevima kada se hemodinamska nestabilnost ne koriguje primenom volumena inicijalno, te je medikamentozno održavanje srednjeg arterijskog i perfuzionog pritiska neophodno. Primena vazopresora ukazuje već sama po sebi na težinu šoka koji u tom slučaju dovodi do disbalansa dotoka i potrošnje kiseonika na periferiji uz pridruženu hiperlaktatemiju. Uticaj primene vazopresora na nastanak VAP-a primećen je i u studiji *Agbaht i sar.*¹⁶⁷

Transport iz druge ustanove u našem istraživanju nije bio značajan prediktor što nije slučaj u ranijim studijama^{167,180}. Pacijenti koji su primljeni u našu ustanovu već intubirani, nisu bili uključeni u studiju u slučaju neadekvatnih podataka o intubaciji van i u bolničkim uslovima. Pacijenti su bili intubirani u različitim uslovima (prijem u ambulantu reanimacije ili JIL, operaciona sala) i to nije uticalo na nastanak VAP-a. *Steuerwald i sarad.* su pokazali da intubacija u prehospitalnim uslovima ne utiče značajno na incideniju VAP-a¹⁸⁰.

Mehanizam povrede, kao ni broj povređenih sistema nije statistički uticao na pojavu VAP-a, međutim, težina povrede je direktno povezana sa incidencijom VAP-a što je potvrđeno i u drugim studijama^{176,180,184}. U našem istraživanju vrednosti ISS skora i APACHE II skora su značajno bili veći i kod pacijenata sa VAP-om kao i u studiji *Mangdram i sar.*¹⁸¹ Pacijenti koji su razvili VAP imali su značajno više vrednosti ISS skora ($28,4 \pm 13,6$) u odnosu na one koji nisu ($20,16 \pm 11,5$). Slični rezultati su dobijeni u studiji *Zarzaur i sar.*¹⁸ U našoj studiji, pacijenti koji su imali veći stepen povrede prikazan skorovima imali su veću incidenciju VAP-a. Statistički značajni prediktori bili su AIS skor za povredu glave ≥ 3 , povrede grudnog koša, AIS skor za grudni koš ≥ 3 , operacije kičme.¹⁸

Kontuzija pluća registrovana na prijemu pacijenta u JIL je prediktor nastanka VAP-a što je pokazano i u ranijim studijama.^{182,183,184,185} Kontuzija pluća korelira sa stepenom povrede grudnog koša i bio je nezavistan je faktor rizika za nastanak VAP-a u istraživanju *Lively i sar.*¹⁸³

Pacijenti sa $GCS \leq 8$ imali su statistički značajnu veću incidenciju VAP-a ($p < 0,001$). Koma i produžena rehabilitacija značajno utiču na dužinu lečenja u jedinicama intenzivnog lečenja što je pokazano i u studiji *Plurad i sar.*¹⁸⁴

U našoj studiji, pacijenti koji su razvili VAP imali su veći intrahospitalni mortalitet (75 pacijenata od 152 sa VAP-om, 49,3%), dok je 66 pacijenata (43,4%) umrlo u prvih 28 dana. Kao što je već naglašeno, u slučaju infekcija u jedinicama intenzivnog lečenja, govorimo o atributivnom mortalitetu, gde odgovarajući pridruženi faktori mogu uticati na sam ishod. U meta-analizi *Melsen i sarad.* koja je obradila 24 studija i preko 6000 pacijenata sa VAP-om, prosečan mortalitet je bio 13%, ali su vrednosti između različitih subgrupa pacijenata značajno varirale dostižući maksimum od 69% kod hirurških pacijenata i onih sa visokim vrednostima trauma i APACHE II skora. Atributivni mortalitet kod pacijenata sa APACHE II skorom između 20-29 bio je čak 36%²⁴. Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama^{186,187}.

U studiji *Magret i sarad.* koja je obuhvatila čak 27 jedinica intenzivnog lečenja u Evropi i 2,436 pacijenata (EU-VAP studija), poredio se atributivni mortalitet između traumatizovanih pacijenata i ne-traumatizovanih i dobijeni rezultati su ukazali da pacijenti sa povredama imaju značajno manji mortalitet¹⁸⁸. Međutim, u odnosu na naše istraživanje, težina stanja traumatizovanih u ovoj studiji iskazana APACHE II skorom je bila značajno manja, što može objasniti veći mortalitet u našoj grupi pacijenata.

Za određivanje atributivnog mortaliteta potrebna je posebna statistička procedura koja obuhvata sve potencijalne elemente pristrasnosti (bias) što nije bio cilj ovog istraživanja. U tom slučaju, govorimo o gruboj proceni mortaliteta.

U našem istraživanju primećuje se da je kohorta koja je imala ranu formu VAP-a bila mlađa ($45.29 \pm 20,2$) u odnosu na prosek, dok je kohorta sa kasnom formom VAP-a bila starija ($59,74 \pm 17,7$). Čak 23,1% pacijenata koji su razvili ranu formu VAP-a bili su uzrasta od 18-25 godina. Saobraćajni traumatizam dominira kod mlađe populacije, što dovodi do većeg stepena povreda i samim tim većom incidencijom intrahospitalnih pneumonija što je prikazano i u drugim studijama¹⁶⁷.

Statistički je značajno da su pacijenti sa kasnom formom VAP-a bili starija populacija. Pacijenti koji su imali veći Charlston skor za komorbiditet kao i prateća kardiovaskularna oboljenja su imali značajno veću incidenciju VAP-a. Prateće bolesti značajno utiču na proces odvikavanja od mehaničke ventilacije a doprinose i većoj incidenciji pneumonija. Pacijenti koji imaju kardiovaskularne bolesti, pre svega srčanu insuficijenciju, teže se odvajaju od mehaničke

ventilacije. Pacijenti sa hroničnim respiratornim bolestima, poput HOBP-a, nisu imali veću incidenciju VAP-a što je primećeno u studiji *Agbaht i sar*¹⁶⁷.

Već je objašnjeno da je trauma bila najznačajniji uzrok prijema kao prediktor za nastanak VAP-a. Čak 82,4% pacijenata koji su razvili kasnu formu su bili traumatizovani. Značaj traume u nastanku bolničkih pneumonija objašnjen je u studiji *Michetti i sar.* koja je obuhvatila više centara i poredila incidenciju između trauma centara i ostalih tercijarnih ustanova¹⁸⁹. Slični rezultati su dobijeni i u Kineskoj multicentričnoj studiji¹⁹⁰.

Za nastanak rane forme VAP-a bilo je od značaja kada je pacijent bio intubiran. Najveći procenat (59%) ovih pacijenata je intubirano odmah na prijemu ili u operacionoj sali, što može da ukaže na odloženo zbrinjavanje disajnog puta kod traumatizovanih i moguću aspiraciju sadržaja u disajne puteve^{68,191}. Studija *Bronchard i sarad.* ukazala je da aspiracija pre intubacije značajno utiče na razvoj ranog VAP-a kod traumatizovanih pacijenata¹⁹². Iako su pacijenti za koje postoji podatak o aspiraciji bili isključivani iz našeg istraživanja, mogućnost mikroaspiracije sadržaja orofarinksa se ne može uvek isključiti što i pokazuju naši rezultati.

Prediktori nastanka ranog VAP-a su bili hemoragijski šok na prijemu, koma, transport iz druge ustanove, kontuzija pluća registrovana na prijemu.

Prediktori kasne forme VAP-a su bili upotreba vazopresora na prijemu, masivna transfuzija, koma kao i hitna hirurška intervencija u prvih 24 sata od prijema.

Težina povrede značajno doprinosi nastanku bolničkih komplikacija i kod pacijenata koji su inicijalno imali GCS skor > 8, zato GCS nije adekvatan prediktor ishoda lečenja kod traumatskih povreda glave sa pridruženim povredama. U post-hoc analizi SOAP studije *Mascia i sar.* pacijenti koji su imali na prijemu GCS > 8 imali su samo u 19% slučajeva respiratorne infekcije i značajno manji mortalitet što ukazuje da pridružene povrede u našoj studiji jesu značajan faktor rizika za intrahospitalne komplikacije kao i značajno veći mortalitet¹⁹³.

Koma i težina stanja pacijenta na prijemu iskazana APACHE II skorom bili su značajni prediktori nastanka i rane i kasne forme VAP-a.

Mortalitet u prvih 28 dana je značajno bio povećan samo u grupi pacijenata koji su imali kasni VAP. Ukupni intrahospitalni mortalitet bio je povećan u obe grupe ali značajnije kod kasne

forme VAP-a. Broj dana na mehaničkoj ventilaciji i broj dana u JIL je značajno povećan i kod rane i kod kasne forme VAP-a ukazujući na produženo lečenje i oporavak. Ranija istraživanja su pokazala slične rezultate ^{175,178}.

U našem istraživanju zapažena je distribucija uzročnika kako rane tako i kasne forme VAP-a. Dominira *Acinetobacter* spp. i to 39,7% u ranom i čak 47,6% u kasnom VAP-u. zatim sledi *Pseudomonas* sa sličnom distribucijom i to od 14%, i *Klebsella pneumoniae* sa 12,1% u ranom i 14,6% u kasnom. Meticilin rezistentni *Staphiloccocus aureus* je četvrti po učestalosti. Na sve veću učestalost rezistentnih gram negativnih bakterija ukazala je studija koja je obuhvatila preko 300 jedinica intenzivnog lečenja i jasno ukazala na problem sa sve većom incidencijom *Pseudomonasa* u ranoj formi VAP-a ⁸

Epidemiološki podaci su u našem istraživanju u skladu sa tvrdnjom mnogih eksperata da epidemiološka slika zavisi od regiona i da se razlikuje ne samo među susednim zemljama nego i između različitih jedinica intenzivnog lečenja u istom regionu¹⁹⁴.

Međunarodna studija *Martin-Loeches i sarad.* jasno je 2012.god ukazala da je učestalost rezistentnih sojeva sve veća i to kod pacijenata koji nisu bili u grupi pod rizikom. Takođe je prikazana jasna korelacija učestalosti rezistentnih sojeva bakterija i sredina u kojima je prevalencija veća od 25%¹⁹⁵, što je pokazano i kod nas. U EPIC II studiji, potencijalno rezistentni sojevi su izolovani u gotovo 50% slučajeva infekcija u JIL i bili su uzrok česte neadekvatne empirijske antibiotske terapije ¹⁷.

EPIC II studija je pokazala i da su *Pseudomonas* spp. i *S.aureus* najčešći izazivači VAP-a ¹⁷ i u njoj su podeljeni patogeni na izazivače ranog i kasnog VAP-a. Međutim, druge studije su pokazale da patogeni izolovani u ranom i kasnom VAP-u mogu biti isti, najčešće *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. Pneumoniae* i *E. Coli*⁸. Slične rezultate su dobili i *Restrepo* i sar, iako je grupa pacijenata sa kasnim VAP-om imala veće vrednosti APACHE II skora na prijemu i češće su primenjeni antibiotici u periodu pre hospitalizacije¹⁹⁵. Ako se uzmu u obzir faktori rizika kao determinanta koja bi mogla da odredi koji pacijent će razviti ranu formu VAP-a sa multirezistentnim patogenima, bilo je slučajeva kada je 26% pacijenata bez faktora rizika ipak razvilo tu formu VAP-a ¹⁵⁶. To naročito važi za sredine u kojima je prevalencija multirezistentnih sojeva bakterija veća od 25% ¹⁹⁶.

U SENTRY studiji nije ukazana značajna razlika u izazivačima VAP-a i HAP-a, sem što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. češće bili izolovani u VAP-u, a *S.aureus* u HAP-u ¹⁹⁷. Ovo poznavanje potencijalnog izazivača u lokalnoj sredini (naročito jedinici intenzivnog lečenja) je od velikog značaja za započinjanje empirijske antibiotske terapije do pristizanja definitivnog mikrobiološkog rezultata.

Dok u zemljama zapadne Evrope dominira *Pseudomonas* kod kasne forme VAP-a, u zemljama našeg okruženja je sve veća učestalost *Acinetobacter* spp što je značajna promena u odnosu na ranija istraživanja gde je u 2 436 pacijenata učestalost *Acinetobacter* spp. bila svega 19,1% ¹⁹⁸.

Acinetobacter je češće izolovan u zemljama mediterana i bliskog istoka, naročito u zemljama u razvoju¹⁹⁹. Takva epidemiološka slika je značajno promenjena poslednjih decenija ²⁰⁰. Studije koje ukazuju na sve veći problem sa rezistentnim *Acinetobacterom* spp. su brojne ^{201,202,203}. Nozokomijalne infekcije sojevima *Acinetobacteria baumannii* predstavljaju značajan klinički i epidemiološki problem zbog visoke incidencije, smanjene osetljivosti na često korišćene antibiotike što dodatno povećava rezistenciju u slučaju neadekvatne empirijske terapije^{141,204}.

Porastom prevalencije karbapenem-rezistentnih sojeva *Acinetobacter* spp.stvoreni su globalni akcioni planovi za epidemiološko mapiranje i suzbijanje^{143,205,206}

U našoj studiji se primećuje i visoka incidencija multirezistentnih patogena i u ranoj formi VAP-a. Još 1998.godine *Berrouane* i sarad. su ukazali na problem visoke učestalosti VAP-a kod neurohirurških bolesnika, uglavnom traumatizovanih (70% svih slučajeva) što se primećuje i u našem istraživanju²⁰⁷. Međutim, u studiji *Becher* i sarad.incidencija multirezistentnih bakterija je bila veća kod hirurških pacijenata nego kod traumatizovanih, što se može objasniti manjom težinom povreda ispitanika u ovoj studiji ²⁰⁸.

U našoj studiji incidencija *Acinetobacter* spp. je bila ravnomerna u ranoj i kasnoj formi VAP-a. Tako visoka incidencija *Acinetobacter* pneumonije u prvih 5 dana mehaničke ventilacije se sigurno može objasniti neadekvatnim preventivnim merama širenja patogena ali i povećavanjem rezistencije neadekvatnom empirijskom antibiotskom terapijom. Senzitivniji sojevi su bili češći u ranoj formi VAP-a, dok su prošireno rezistentni sojevi značajno dominirali

u kasnoj formi VAP-a što potvrđuje tvrdnju mnogih istraživanja da neadekvatna antibiotska terapija povećava rezistenciju patogena^{209,205}

Značaj ovih rezultata je u činjenici da važeći protokoli za empirijski tretman pneumonija ne uzimaju u obzir sve veću incidenciju multirezistentnih patogena kao uzročnika kasne forme VAP-a. Time se značajno utiče na atributivni mortalitet.

U našem istraživanju proučavana je i empirijska antibiotska terapija kod pacijenata koji su imali VAP. Antibiotici su, nakon postavljene kliničke dijagnoze i uzorkovanja sputuma, primenjivani pacijentima empirijski na osnovu vodiča iz 2005.godine³.

Od 152 pacijenta koji su imali VAP, kod 54 (35,5%) je empirijska antibiotska terapija bila neadekvatna, to jest, izolovani patogeni iz uzorkovanog sputuma nisu bili osetljivi na terapiju. Zanimljivo je da učestalost neadekvatne antibiotske terapije varira čak između 10 - 73% u literaturi^{210,211}. U studiji *Piskin i sarad.* neadekvatna antibiotksa terapija je značajno češće bila kod VAP-a nego kod drugih formi intrahospitalnih pneumonija²¹¹.

U našoj studiji je neadekvatna antibiotska terapija u većem procentu bila zastupljena kod pneumonija uzrokovanih multirezistentnim sojevima bakterija (67,6% *Acinetobacter* spp., 37,5% *Pseudomonas aeruginosa*, i 88,9% kod *Klebsiella pneumoniae* i MRSA sojeva). Najveća zastupljenost neadekvatne antibiotske terapije bila je kod prošireno rezistentnih sojeva. Ovakvo visoka učestalost neadekvatne terapije ukazuje na zabrinjavajuću situaciju sa rezistencijom bakterija, naročito gram negativnih. U našoj studiji dominira *Acinetobacter* spp. čija rezistencija je detaljno objašnjena u mnogim publikacijama^{205,212}

Mehanizmi rezistencije bakterija su mnogobrojni iako nisu u potpuno objašnjeni niti je jasno da li određena multirezistentna ili prošireno rezistentna bakterija razvija jedan ili više mehanizama rezistencije istovremeno²¹³.

Faktori rizika za neuspeh u terapiji VAP-a u našoj studiji bili su prisustvo komorbiditeta, i to naročito kardiovaskularnih, kao i traumatizam.

U multivarijantnoj analizi najznačajniji faktori rizika bili su: kardiovaskularne bolesti i multirezistentni uzročnik izolovan u aspiratu što je pokazano i u EU-VAP istraživanju takođe¹⁹⁶. Slične rezultate dobili su i *Zilberberg i sarad.*²¹⁴

Prema našim rezultatima neadekvatna empirijska antibiotska terapija uticala je na povećani intrahospitalni mortalitet. Iako ovde ne govorimo o atributivnom mortalitetu, podatak da je mortalitet povećan kod neadekvatne antibiotske terapije potvrđen je u ranijim studijama^{215,216}

Povećana je i incidencija sepse usled VAP-a u ovoj subgrupi pacijenata i to naročito u ranoj formi. Takođe je značajno primećena incidencija relapsa i reinfekcije (superinfekcije).

Broj dana u JIL je bio produžen kao i broj dana na mehaničkoj ventilaciji, što je uočeno i u mnogim studijama^{210,211}.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Pacijenti koji razviju pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom pripadaju starijoj populaciji sa prosečnom starošću 51,6 godina. Većina pacijenata (75,2 %) bili su muškog pola.
2. Stopa incidencije pneumonije povezanih sa mehaničkom ventilacijom iznosila je 41,9%. Ranu formu VAP-a imalo je 21,5% a kasnu 20,4% pacijenata.
3. Faktori rizika za nastanak VAP-a su prisustvo 3 ili više komorbiditeta, trauma kao razlog prijema, upotreba vazopresora, masivna transfuzija na prijemu, kao i koma, kontuzija pluća i viši APACHE II skor na prijemu. Nezavisni prediktori za nastanak VAP-a prema multivarijantnoj analizi su upotreba masivne transfuzije na prijemu, prisustvo kome, $GKS \leq 8$ i veći APACHE II skor.
4. Nezavisni prediktori za nastanak rane forme VAP-a su mlađi uzrast, prisustvo kome tj. $GCS \leq 8$ i viši APACHE II skor, dok su nezavisni faktori rizika za nastanak kasne forme VAP-a masivna transfuzija, hitna operacija, $GCS \leq 8$ i viši APACHE II skor. Nezavisni prediktori nastanka VAP-a uzrokovanog multirezistentnim bakterijama su intubacija u drugoj ustanovi pre prijema u jedinicu intenzivnog lečenja i $GCS \leq 8$.
5. Gram negativne bakterije, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella/Enterobacter* spp. complex, bili su najčešće izolovani patogeni kod pacijenata sa ranim (39,7%, 13,8% i 12,1%) i onih sa kasnim VAP-om (47,6%, 14,6% i 14,6%), uzrokujući više od polovine svih ranih i kasnih pneumonija. Prošireno rezistentni sojevi *Acinetobacter* spp. i *Pseudomonas aeruginosa* u većem procentu (18,4% i 40%) su bili uzročnici kasnih pneumonija.
6. Povećan je mortalitet (ukupni) i mortalitet usled VAP-a kod pacijenata kod kojih je izolovan rezistentni soj patogena.
7. Neadekvatnu empirijsku terapiju primali su češće traumatizovani bolesnici. Značajno je veći intrahospitalni mortalitet, nastanak sepse usled VAP-a, veća incidencija relpsa i reinfekcije, kao i broj dana na mehaničkoj ventilaciji i broj dana u jedinicama intenzivnog lečenja usled neadekvatne empirijske terapije antibioticima. Neadekvatna empirijska antibiotska terapija nije uticala na 28-dnevni mortalitet, mortalitet od

VAP-a, kao ni na incidenciju ARDS-a. Nije bilo razlika u mortalitetu između rane i kasne forme VAP-a.

8. Neadekvatna primena antibiotika češća je kod kasne forme VAP-a zbog veće incidencije multirezistentnih i prošireno rezistentnih sojeva bakterija. Relaps se češće javlja kod rane forme VAP-a kada empirijski primenjen antibiotik nije bio adekvatan, kao i reinfekcija. Ovi pacijenti češće imaju sepsu. Pacijenti sa kasnom formom VAP-a kod kojih se primenjuje neadekvatna empirijska antibiotska terapija imaju veću incidenciju reinfekcija.

7. LITERATURA

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-140.
2. Drndarevic D, Priručnik, Bolničke infekcije 2008.
3. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416.
4. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ*. 2012;344:e3325.
5. Shorr AF, Zilberberg MD. Role for risk-scoring tools in identifying resistant pathogens in pneumonia: reassessing the value of healthcare-associated pneumonia as a concept. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):232-238.
6. Zilberberg MD, Shorr AF. Epidemiology of healthcare-associated pneumonia (HCAP). *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(1):10-15.
7. Murray AE, Chambers JJ, van Saene HKF. Infections in patients requiring ventilation in intensive care: application of a new classification. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4(2):94-99.
8. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüdén H, Vonberg R-P, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2714-2718.
9. Klompas M, Magill S, Robicsek A, et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3154-3161.
10. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest*. 2009;135(2):521-528.
11. Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am J Med*. 2013;126(6):542-549.
12. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Executive summary: Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(6):S220-S223.
13. Klompas M. Ventilator-associated conditions versus ventilator-associated pneumonia: different by design. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(10):430.
14. Klompas M. Ventilator-associated events surveillance: a patient safety opportunity. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(5):424-431.
15. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1472-1475.
16. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. *Am J Infect Control*.

- 2011;39(10):798-816.
17. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329.
 18. Zarza BL, Bell TM, Croce MA, Fabian TC. Geographic variation in susceptibility to ventilator-associated pneumonia after traumatic injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(2):234-240.
 19. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 274(8):639-644.
 20. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Crit Care Med*. 2012;40(1):281-284.
 21. Torres A, Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(8):782-787.
 22. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998;129(6):433-440
 23. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1141-1149.
 24. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665-671.
 25. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 4:S131-S138.
 26. Guillaumet CV, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(3):226-231.
 27. Craven DE, De Rosa FG, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management, and prophylaxis. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(5):421-429.
 28. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1991;100(2):439-444.
 29. Sopena N, Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127(1):213-219.
 30. Bonten MJM, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The Role of "Colonization Pressure" in the Spread of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1127.
 31. Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care*.

- 2008;12(6):R142.
32. Niederman MS, Souloountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med.* 2011;32(3):517-534.
 33. Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, Comaru T, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(4):469-481.
 34. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-539.
 35. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care.* 2005;50(6):725-739; 739-741.
 36. Charles MP, Kali A, Easow JM, et al. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J.* 2014;7(8):334-344.
 37. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(5):403-411.
 38. Oikkonen M, Aromaa U. Leakage of fluid around low-pressure tracheal tube cuffs. *Anaesthesia.* 1997;52(6):567-569.
 39. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18(2):208.
 40. Zolfaghari PS, Wyncoll DLA. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2011;15(5):310.
 41. Konrad F, Schreiber T, Brecht-Kraus D, Georgieff M. Mucociliary transport in ICU patients. *Chest.* 1994;105(1):237-241.
 42. Pneumatikos IA, Dragoumanis CK, Bouros DE. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology.* 2009;110(3):673-680.
 43. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1849-1853.
 44. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(3-4):217-221
 45. Berra L, Kolobow T, Laquerriere P, et al. Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: a clinical trial. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1030-1037.
 46. Wilson A, Gray D, Karakiozis J, Thomas J. Advanced endotracheal tube biofilm stage, not duration of intubation, is related to pneumonia. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(4):916-923.

47. Gorman SP, McGovern JG, Woolfson AD, Adair CG, Jones DS. The concomitant development of poly(vinyl chloride)-related biofilm and antimicrobial resistance in relation to ventilator-associated pneumonia. *Biomaterials*. 2001;22(20):2741-2747.
48. Ng KS, Kumarasinghe G, Inglis TJ. Dissemination of respiratory secretions during tracheal tube suctioning in an intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore*. 1999;28(2):178-182.
49. Inglis TJ, Lim TM, Ng ML, Tang EK, Hui KP. Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1995;108(4):1049-1052.
50. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999;25(10):1072-1076.
51. Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(5):340-349.
52. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med*. 1972;77(5):701-706.
53. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 1999;13(3):546-551.
54. Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1998;26(2):301-308.
55. Hidron AI, Kourbatova E V, Halvosa JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis*. 2005;41(2):159-166.
56. Scudeller L, Leoncini O, Boni S, et al. MRSA carriage: the relationship between community and healthcare setting. A study in an Italian hospital. *J Hosp Infect*. 2000;46(3):222-229.
57. Kashuk JL, Moore EE, Price CS, et al. Patterns of early and late ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a trauma population. *J Trauma*. 2010;69(3):519-522.
58. Munro CL, Grap MJ, Sessler CN, et al. Preintubation application of oral chlorhexidine does not provide additional benefit in prevention of early-onset ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2015;147(2):328-334.
59. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med*. 1969;281(21):1137-1140.
60. Sigalet DL, Mackenzie SL, Hameed SM. Enteral nutrition and mucosal immunity:

- implications for feeding strategies in surgery and trauma. *Can J Surg*. 2004;47(2):109-116.
61. Muehlstedt SG, Lyte M, Rodriguez JL. Increased IL-10 production and HLA-DR suppression in the lungs of injured patients precede the development of nosocomial pneumonia. *Shock*. 2002;17(6):443-450.
 62. Shukla SK, Rose W, Schrodi SJ. Complex host genetic susceptibility to *Staphylococcus aureus* infections. *Trends Microbiol*. 2015;23(9):529-536.
 63. Rello J, Diaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1742-1746.
 64. Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):550-556.
 65. O'Keefe GE, Caldwell E, Cuschieri J, Wurfel MM, Evans HL. Ventilator-associated pneumonia: bacteremia and death after traumatic injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(3):713-719.
 66. Eckert MJ, Davis KA, Reed RL, et al. Ventilator-associated pneumonia, like real estate: location really matters. *J Trauma*. 2006;60(1):104-110.
 67. Evans HL, Warner K, Bulger EM, Sharar SR, Maier R V, Cuschieri J. Pre-hospital intubation factors and pneumonia in trauma patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(5):339-344.
 68. Evans HL, Zonies DH, Warner KJ, et al. Timing of intubation and ventilator-associated pneumonia following injury. *Arch Surg*. 2010;145(11):1041-1046.
 69. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36(6):691-709.
 70. Rotstein OD. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S203-S206.
 71. Lucas S-M, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl :S232-S240.
 72. Li L, Lu J, Tay SSW, Moochhala SM, He BP. The function of microglia, either neuroprotection or neurotoxicity, is determined by the equilibrium among factors released from activated microglia in vitro. *Brain Res*. 2007;1159:8-17.
 73. Calvano SE, Xiao W, Richards DR, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature*. 2005;437(7061):1032-1037.
 74. Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltnner L, Storck M, Schildberg FW. Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *J Surg Res*. 1990;48(6):622-628.
 75. Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Cytokine patterns in patients

- after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993;218(6):769-776.
76. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. Closed head injury--an inflammatory disease? *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;48(2):388-399.
 77. Maruo N, Morita I, Shirao M, Murota S. IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology.* 1992;131(2):710-714.
 78. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996;125(8):680-687.
 79. Faist E, Storck M, Hültner L, et al. Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery.* 1992;112(3):562-572.
 80. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 26(2):73-87.
 81. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma.* 2007;62(6):1396-1403.
 82. Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *J Mol Med (Berl).* 1999;77(11):769-780.
 83. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595-638.
 84. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batlle J, Bonet A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2000;26(9):1369-1372.
 85. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1498-1505.
 86. Fagon JY, Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J Suppl.* 2003;42:77s - 83s.
 87. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):343-349.
 88. Zhou H-Y, Yuan Z, Du Y-P. 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.

89. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA*. 2007;297(14):1583-1593.
90. Horan TC, 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):309-332.
91. Petersen IS, Aru A, Skødt V, et al. Evaluation of pneumonia diagnosis in intensive care patients. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(3):299-303.
92. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*. 1999;54(10):867-873.
93. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol*. 2002;68(4):261-265.
94. Klompas M, Kleinman K, Khan Y, et al. Rapid and reproducible surveillance for ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):370-377.
95. Kalanuria AA, Fellerman D, Nyquist P, et al. Variability in Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2015;23(1):44-53.
96. Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(2):140-150.
97. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):400-407.
98. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1992;101(2):458-463.
99. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-S72.
100. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1994;106(1):221-235.
101. Shan J, Chen H-L, Zhu J-H. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care*. 2011;56(8):1087-1094.
102. O'Horo JC, Kashyap R, Sevilla Berrios R, Herasevich V, Sampathkumar P. Differentiating infectious and noninfectious ventilator-associated complications: A new challenge. *Am J Infect Control*. 2016.

103. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S131-S135.
104. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903.
105. Rello J. Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care*. 2005;9(3):259-265.
106. Vallés J, Rello J, Fernández R, et al. Role of bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13(7):549-558.
107. Douglas IS, Price CS, Overdier KH, et al. Rapid automated microscopy for microbiological surveillance of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):566-573.
108. Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 2):203S - 206S.
109. Prats E, Dorca J, Pujol M, et al. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19(5):944-951.
110. Butler KL, Best IM, Oster RA, Katon-Benitez I, Lynn Weaver W, Bumpers HL. Is bilateral protected specimen brush sampling necessary for the accurate diagnosis of ventilator-associated pneumonia? *J Trauma*. 2004;57(2):316-322.
111. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest*. 1997;112(2):445-457.
112. Canadian Critical Care Trials group A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2619-2630.
113. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10:CD006482.
114. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest*. 2005;127(2):589-597.
115. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med*. 2003;31(3):676-682.
116. Reygaert W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): identification and susceptibility testing techniques. *Clin Lab Sci*. 2009;22(2):120-124.

117. Ost DE, Poch D, Fadel A, Wettimuny S, Ginocchio C, Wang X-P. Mini-bronchoalveolar lavage quantitative polymerase chain reaction for diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1536-1541.
118. Bouza E, Torres M V, Radice C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):382-387.
119. Kontopidou F, Galani I, Panagea T, et al. Comparison of direct antimicrobial susceptibility testing methods for rapid analysis of bronchial secretion samples in ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):130-134.
120. Luyt C-E, Guérin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1):48-53.
121. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31(2):356-362.
122. Luyt C-E, Combes A, Trouillet J-L, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(2):181-187.
123. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-1098.
124. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357(9271):1851-1853.
125. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, 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):381-387.
126. Gould C V, Rothenberg R, Steinberg JP. Antibiotic resistance in long-term acute care hospitals: the perfect storm. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(9):920-925.
127. ECDC. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2012.*; 2013.
128. Bonten MJM, Mascini EM. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):1-2.
129. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
130. Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms. *Chest*. 2011;140(3):643-651.
131. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):149-162.
132. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, 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.
133. Sawa T. The molecular mechanism of acute lung injury caused by *Pseudomonas aeruginosa*: from bacterial pathogenesis to host response. *J intensive care.* 2014;2(1):10.
 134. Sawa T, Shimizu M, Moriyama K, Wiener-Kronish JP. Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review. *Crit Care.* 2014;18(6):668.
 135. François B. New targets for new therapeutic approaches. *Crit Care.* 2014;18(6):669.
 136. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park K-H, Jang H-C. Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J.* 2014;50(2):37-44.
 137. Gootz TD, Marra A. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(3):309-325.
 138. Richmond GE, Evans LP, Anderson MJ, et al. The *Acinetobacter baumannii* Two-Component System AdeRS Regulates Genes Required for Multidrug Efflux, Biofilm Formation, and Virulence in a Strain-Specific Manner. *MBio.* 2016;7(2).
 139. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:635-700.
 140. 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(6):533-539.
 141. 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.
 142. Kim DH, Choi J-Y, Kim HW, et al. Spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 2 in Asia and AbaR-type resistance islands. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5239-5246.
 143. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012;3(3):243-250.
 144. Park SY, Choo JW, Kwon SH, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother.* 2013;45(3):325-330.
 145. Martínez-Lamas L, Constenla-Caramés L, Otero-Fernández S, Álvarez-Fernández M. New clone of ST-187 *Acinetobacter baumannii* responsible for an outbreak in an intensive care unit. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica.* 2014;32(4):242-245.
 146. Liao Y-T, Kuo S-C, Lee Y-T, et al. Sheltering effect and indirect pathogenesis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in polymicrobial infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3983-3990.
 147. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a

- nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol.* 2015;30(1):2-15.
148. Golic A, Vaneechoutte M, Nemec A, Viale AM, Actis LA, Mussi MA. Staring at the cold sun: blue light regulation is distributed within the genus *Acinetobacter*. *PLoS One.* 2013;8(1):e55059.
 149. Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520-532.
 150. McCarthy H, Rudkin JK, Black NS, Gallagher L, O'Neill E, O'Gara JP. Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:1.
 151. Ley EJ, Liou DZ, Singer MB, et al. Supratherapeutic vancomycin levels after trauma predict acute kidney injury and mortality. *J Surg Res.* 2013;184(1):501-506.
 152. Henken S, Bohling J, Martens-Lobenhoffer J, et al. Efficacy profiles of daptomycin for treatment of invasive and noninvasive pulmonary infections with *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):707-717.
 153. Hurley JC. Impact of selective digestive decontamination on respiratory tract *Candida* among patients with suspected ventilator-associated pneumonia. A meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* April 2016.
 154. Tan X, Zhu S, Yan D, et al. *Candida* spp. airway colonization: A potential risk factor for *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Med Mycol.* March 2016.
 155. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(3):181-186.
 156. Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2010;50(7):945-952.
 157. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1109-1115.
 158. Zahar J-R, Clec'h C, Tafflet M, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1224-1231.
 159. The 10 × '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1081-1083.
 160. Brun-Buisson C. Minimizing antibiotic exposure in the ICU: in search of the optimal strategy. *Crit Care.* 2014;18(5):613.
 161. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an

- institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-177.
162. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt C-E, García MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012;38(2):263-271.
 163. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):106-115.
 164. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One.* 2012;7(8):e41290.
 165. Yurkovich M, Avina-Zubieta JA, Thomas J, Gorenchtein M, Lacaille D. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(1):3-14.
 166. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533.
 167. Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, et al. Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1387-1395.
 168. Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, et al. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(1):161-165.
 169. Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJE, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2006;5(2):108-114.
 170. Croce MA, Brasel KJ, Coimbra R, et al. National Trauma Institute prospective evaluation of the ventilator bundle in trauma patients: does it really work? *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(2):354-360
 171. Fàbregas N, Torres A. Pulmonary infection in the brain injured patient. *Minerva Anesthesiol.* 2002;68(4):285-290.
 172. Leonard KL, Borst GM, Davies SW, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients: Different Criteria, Different Rates. *Surg Infect (Larchmt).* March 2016.
 173. Piriypatsom A, Lin H, Pirrone M, et al. Evaluation of the Infection-Related Ventilator-Associated Events Algorithm for Ventilator-Associated Pneumonia Surveillance in a Trauma Population. *Respir Care.* 2016;61(3):269-276.
 174. Klompas M. Ventilator-associated pneumonia: is zero possible? *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1123-1126.

175. Pagani L, Afshari A, Harbarth S. Year in review 2010: Critical Care--Infection. *Crit Care*. 2011;15(6):238.
176. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1067-1072.
177. Antonelli M, Moro ML, Capelli O, et al. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest*. 1994;105(1):224-228.
178. Halpin L, Henry L, Szelkowski L, Hunt S, Vourlekis J, Ad N. Ventilator-associated pneumonia among cardiac surgery patients: what can we do for prevention? *J Nurs Care Qual*. 28(4):345-351.
179. Boutin A, Chassé M, Shemilt M, et al. Red Blood Cell Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2016;30(1):15-24.
180. Steuerwald MT, Robinson BRH, Hanseman DJ, Makley A, Pritts TA. Prehospital airway technique does not influence incidence of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;80(2):283-288.
181. Mangram AJ, Sohn J, Zhou N, et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am J Surg*. 2015;210(6):1056-1061
182. Plurad DS, Kim D, Bricker S, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury: the clinical significance of admission chest computed tomography findings. *J Surg Res*. 2013;183(1):371-376.
183. Lively MW. Early onset pneumonia following pulmonary contusion: the case of Stonewall Jackson. *Mil Med*. 2012;177(3):315-317.
184. Chen J, Jeremitsky E, Philp F, Fry W, Smith RS. A chest trauma scoring system to predict outcomes. *Surgery*. 2014;156(4):988-993.
185. Byun JH, Kim HY. Factors affecting pneumonia occurring to patients with multiple rib fractures. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;46(2):130-134.
186. Nguile-Makao M, Zahar J-R, Français A, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 2010;36(5):781-789.
187. Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, Beyersmann J. Attributable mortality due to nosocomial infections. A simple and useful application of multistate models. *Methods Inf Med*. 2007;46(5):595-600.
188. Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J, et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *J Trauma*. 2010;69(4):849-854.

189. Michetti CP, Fakhry SM, Ferguson PL, Cook A, Moore FO, Gross R. Ventilator-associated pneumonia rates at major trauma centers compared with a national benchmark: a multi-institutional study of the AAST. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(5):1165-1173.
190. Hu B, Tao L, Rosenthal VD, et al. Device-associated infection rates, device use, length of stay, and mortality in intensive care units of 4 Chinese hospitals: International Nosocomial Control Consortium findings. *Am J Infect Control.* 2013;41(4):301-306.
191. Grap MJ, Munro CL, Unoki T, Hamilton VA, Ward KR. Ventilator-associated pneumonia: the potential critical role of emergency medicine in prevention. *J Emerg Med.* 2012;42(3):353-362.
192. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology.* 2004;100(2):234-239.
193. Mascia L, Sakr Y, Pasero D, Payen D, Reinhart K, Vincent J-L. Extracranial complications in patients with acute brain injury: a post-hoc analysis of the SOAP study. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):720-727.
194. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005;50(6):742-763; discussion 763-765.
195. Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care.* 2013;58(7):1220-1225.
196. Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al. 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.
197. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 1:S81-S87.
198. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2360-2368.
199. El-Saed A, Balkhy HH, Al-Dorzi HM, Khan R, Rishu AH, Arabi YM. Acinetobacter is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2013;17(9):e696-e701.
200. Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2008;12(5):505-512.
201. Young LS, Sabel AL, Price CS. Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(11):1247-1254.

202. Protic D, Pejovic A, Andjelkovic D, et al. Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*: Are We Losing the Battle? *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):236-242.
203. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292-301.
204. Kollef MH, Niederman MS. Why is *Acinetobacter baumannii* a problem for critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2170-2172.
205. Gonzalez-Villoria AM, Valverde-Garduno V. Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. *J Pathog*. 2016;2016:7318075.
206. Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):276-292.
207. Berrouane Y, Daudenthun I, Riegel B, et al. Early onset pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients. *J Hosp Infect*. 1998;40(4):275-280.
208. Becher RD, Hoth JJ, Neff LP, Rebo JJ, Martin RS, Miller PR. Multidrug-resistant pathogens and pneumonia: comparing the trauma and surgical intensive care units. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12(4):267-272.
209. Khan SN, Khan AU. Breaking the Spell: Combating Multidrug Resistant “Superbugs”. *Front Microbiol*. 2016;7:174.
210. Teixeira PJZ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JMG. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect*. 2007;65(4):361-367.
211. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;12:268.
212. Royer S, Faria ALS, Seki LM, et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. *Braz J Infect Dis*. 19(4):350-357.
213. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. *Virulence*. 2013;5(1):206-212.
214. 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.
215. Park S-Y, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2012;12:308.

216. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis*. 2014;14:161.

Biografija:

Bojan Jovanović, rođen je 26.04.1972. godine u Smederevu, gde je pohađao osnovnu školu i gimnaziju.

Medicinski fakultet upisao je 1991. godine u Beogradu. Fakultet je završio 1998. godine sa prosečnom ocenom 8,86. Deo staža i poslove lekara u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć je obavljao u Smederevu. 2001. godine počinje da radi u Urgentnom centru, na odeljenju za anesteziologiju sa intenzivnom terapijom i u maju iste godine započinje specijalizaciju koju završava 2005. sa ocenom 5.

Doktorske studije iz epidemiologije je započeo 2008. godine, a projekat iz oblasti pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom započinje 2011. godine pod mentorstvom Prof dr Vesne Bumbaširević i ko-mentorstvom Prof dr Ljiljane Marković-Denić. Finalna verzija projekta, kao i teze prijavljena je 2014. godine. i odobrena od strane Naučnog-nastavnog veća.

Oktobra 2011. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta na katedri za hirurgiju sa anesteziologijom. Od tada učestvuje u nastavi za studente Medicinskog fakulteta u Beogradu i nastavi na engleskom jeziku za strane studente.

Uz obavljanje redovnih poslova na mestu specijaliste anesteziologije na Klinici za urgentnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, prezentovao je više radova na sekcijama i kongresima anesteziologa u zemlji i inostranstvu i usavršavao se na brojnim kursovima. Do sada je objavio 38 radova u stranim i domaćim časopisima, kao i na kongresima.

Član je osnivačkog odbora Udruženja Intenzivista Srbije i član organizacionog odbora tri internacionalna kongresa Intenzivne medicine u Beogradu.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Bojan Jovanović

broj upisa 08-DS-EP-06

Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

„Faktori rizika za nastanak pnemonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog lečenja“

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 4.7.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Bojan Jovanović

Broj upisa 08-DS-EP-06

Studijski program Epidemiologija

Naslov rada „Faktori rizika za nastanak pneumonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog lečenja“

Mentor Prof dr Vesna Bumbaširević

Potpisani _____

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 4.7.2016.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

„Faktori rizika za nastanak pnemonija povezanih sa mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog lečenja“

koja je moje autorsko delo.

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

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

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

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 4.7.2016.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.