

UTJECAJ SUPERINFEKCIJE NA ISHOD LIJEČENJA KOD PACIJENATA S COVID-19 PNEUMONIJOM U RESPIRACIJSKOM CENTRU KBC OSIJEK

Špoljarić, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:559134>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Nikolina Špoljarić

**UTJECAJ SUPERINFEKCIJE NA ISHOD
LIJEČENJA KOD PACIJENATA S
COVID-19 PNEUMONIJOM U
RESPIRACIJSKOM CENTRU KBC
OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nikolina Špoljarić

UTJECAJ SUPERINFEKCIJE NA ISHOD
LIJEČENJA KOD PACIJENATA S
COVID-19 PNEUMONIJOM U
RESPIRACIJSKOM CENTRU KBC
OSIJEK

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentorica rada: doc. dr. sc. prim. Ozana Katarina Tot, dr. med., specijalistica anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja.

Rad ima 33 stranice, 6 tablica i 5 slika.

PREDGOVOR

Prvo se želim zahvaliti mentorici doc. dr. sc. prim. Tot na trudu, izdvojenom vremenu i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala prof. Kralik na savjetima i velikoj pomoći oko statističke obrade podataka.

Neizmjereno hvala mojoj obitelji, ponajviše mami koja je bila moja najveća podrška.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. COVID-19	1
1.2. Indikacije za prijem COVID-19 bolesnika u Jedinicu intenzivnog liječenja	2
1.3. Superinfekcije kod COVID-19 bolesnika.....	4
2. CILJEVI	6
3. ISPITANICI I METODE	7
3.1. Ustroj studije.....	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode	7
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA.....	19
6. ZAKLJUČAK	24
7. SAŽETAK.....	25
8. SUMMARY	26
9. LITERATURA.....	27
10. ŽIVOTOPIS	33

POPIS KRATICA

ACE	angiotenzin-konvertirajući enzim
ACE2	angiotenzin-konvertirajući enzim 2
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
CK-MB	kreatinin kinaza MB
COVID-19	engl. <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	C-reaktivni protein
ECMO	ekstrakorporalna membranska oksigenacija
FiO ₂	engl. <i>Fraction of inspired Oxygen</i>
HFNC	engl. <i>High Flow Nasal Cannula</i>
INF- γ	interferon gama
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
KBC	Klinički bolnički centar
MERS	engl. <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MRKNS	meticilin rezistentni koagulaza negativni <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
NIV/CPAP	engl. <i>Non-Invasive Ventilation/Continuous Positive Airway Pressure</i>
PCT	prokalcitonin
RT-PCR	engl. <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	engl. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SpO ₂	engl. <i>Saturation of peripheral Oxygen</i>

POPIS TABLICA

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika prema skupinama s obzirom na superinfekciju	10
Tablica 2. Razlika u dobi, danima provedenim u Respiracijskom centru, danima mehaničke ventilacije i danima od nastanka inicijalnih simptoma do smještaja u Respiracijski centar u odnosu na skupine	11
Tablica 3. Povezanost izoliranog uzročnika sa ishodom liječenja	14
Tablica 4. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika bez superinfekcije.....	15
Tablica 5. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika sa superinfekcijom	16
Tablica 6. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu između skupine ispitanika bez superinfekcije i sa superinfekcijom.	18

POPIS SLIKA

Slika 1. Udio sterilnih i patoloških nalaza mikrobioloških kultura kod ispitanika sa superinfekcijom.	12
Slika 2. Učestalost izoliranog uzročnika u uzorku aspirata traheje (ESBL - engl. <i>extended-spectrum beta-lactamases</i> , MRSA - meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>)	12
Slika 3. Učestalost izoliranog uzročnika superinfekcije u uzorku hemokulture (MRKNS - meticilin-rezistentni koagulaza negativni stafilokok, MRSA - meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>).....	13
Slika 4. Učestalost izoliranog uzročnika superinfekcije u uzorku urina.	13
Slika 5. Učestalost izoliranog uzročnika superinfekcije u nadzornim brisevima (ESBL - engl. <i>extended-spectrum beta-lactamases</i>)	14

1. UVOD

Respiracijski centar KBC Osijek krenuo je s radom sredinom ožujka 2020. godine te su zaprimani teško oboljele pacijenti iz Osječko-baranjske i 5 okolnih županija. Od početka pandemije SARS-CoV-2 virusom organizacijski protokol osoblja i prostora u Respiracijskom centru mijenjao se ovisno o broju teško oboljelih pacijenata, raspoloživosti medicinskog osoblja i prostora. Tijekom 24 sata u intenzivnoj jedinici boravila su do 24 pacijenta koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju. Za njih su skrbila 3 liječnika specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, jedan fizioterapeut i 8 - 12 medicinskih tehničara u smjenama po 3 sata. Liječnici ostalih struka u liječenju bili su prisutni samo konzilijarno na poziv ordinirajućeg liječnika Respiracijskog centra.

1.1. COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) je naziv za bolest uzrokovanu novim koronavirusom. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) otkriven je u Kini u prosincu 2019. nakon pojave pneumonije uzrokovane nepoznatim uzročnikom (1). Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. proglasila je pandemiju COVID-19 zbog brzine širenja na sve kontinente i zahvaćanja velikog broja populacije (2). Prvi slučaj u Europi zabilježen je u Francuskoj 24. siječnja 2020., a prvi slučaj u Hrvatskoj 25. veljače 2020. (3, 4).

SARS-CoV-2 pripada porodici β koronavirusa kao i SARS (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) i MERS (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*). Kao prirodni domaćin SARS-Cov-2 virusa smatra se šišmiš *Rhinolophus affinis* zbog 96,2 % podudarnosti u genomu BatCoV RaTG13 s genomom SARS-Cov-2. Za prijenos infekcije sa šišmiša na ljude potreban je intermedijarni domaćin. Zasad se smatra da je to ljuskavac (engl. *pangolin*) (5, 6).

SARS-CoV-2 prenosi se s čovjeka na čovjeka bliskim kontaktom, inhalacijom velikih kapljica stvorenih kašljanjem i kihanjem te direktnim kontaktom preko sluznice nosa, usta i oka. Osim toga prenosi se i lebdećim česticama u zraku koje se mogu zadržati i duže od 3 sata te predmetima kontaminiranim izlučevinama respiratornog sustava (1). Ulazno mjesto za SARS-CoV-2 je gornji respiratorni trakt (nosna sluznica, ždrijelo), a zatim se spušta i replicira u donjem respiratornom traktu i gastrointestinalnom sustavu (7). Virus ulazi u stanice vezanjem S glikoproteina za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2). ACE2 djeluje kao negativni regulator lokalne koncentracije renin-angiotenzin sustava u plućima pretvaranjem

angiotenzina I i angiotenzina II u inaktivne oblike. Vezanjem virusa prestaje njegova funkcija, a angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) pretvara ukupni angiotenzin I u angiotenzin II. Posljedično povišena koncentracija angiotenzina II dovodi do oštećenja tkiva i upale (1, 7).

SARS-CoV-2 najviše zahvaća pluća i može dovesti do nastanka bilateralne pneumonije ili u težim slučajevima do akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). COVID-19 bolesnici osim zahvaćanja pluća razvijaju i simptome bolesti drugih organskih sustava: kardiovaskularnog, jetrenog, bubrežnog, gastrointestinalnog te živčanog. Kod COVID-19 bolesnika javljaju se i poremećaji koagulacije krvi te venske tromboembolije (1). Ulogu u nastanku oštećenja ima oslobađanje proinflammatoryh citokina i kemokina koji u teškim slučajevima mogu dovesti do nastanka citokinske oluje i multiorganskog zatajenja (5).

Vrijeme nakon izlaganja virusu do pojave simptoma iznosi 2 - 14 dana, obično 3 - 6 dana (8). SARS-CoV-2 infekcija može se očitovati kao: 1. asimptomatska infekcija 2. blaga do srednje teška klinička slika; 3. teška klinička slika; 4. klinička slika koja zahtjeva intenzivno liječenje; 5. smrt. Najveći je postotak bolesnika s blagom do srednje teškom slikom (oko 80 %), dok se broj asimptomatskih bolesnika mora još utvrditi (1 – 15 %). Teška klinička slika se očituje u oko 14 % slučajeva, dok smještaj u jedinice intenzivnog liječenja zahtijeva oko 5 % oboljelih (7, 9). Kao najčešći simptomi navode se vrućica, kašalj i nedostatak zraka, a osim njih mogući su još i grlobolja, glavobolja, mialgije, gubitak osjetila njuha i okusa, slabost i malaksalost. Rjeđe se kao simptomi navode mučnina, povraćanje, proljev i rinoreja. Većina COVID-19 bolesnika ima normalan broj leukocita uz limfopeniju i povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) (10).

Dijagnoza SARS-CoV-2 infekcije može se postaviti identifikacijom virusnog genoma pomoću RT-PCR (engl. *Real-Time Polymerase Chain Reaction*), protutijela koja se stvaraju kao odgovor na virusnu infekciju (IgM, IgG) i detekcijom antigena virusa. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je pozitivan nalaz RT-PCR uzorka iz gornjeg respiratornog sustava (bris nazofarinksa i orofarinska) ili donjeg respiratornog sustava (bronhoalveolarni lavat, aspirat traheje) (11).

1.2. Indikacije za prijem COVID-19 bolesnika u Jedinicu intenzivnog liječenja

Bolest može u drugom tjednu od pojave simptoma napredovati prema dispneji i pneumoniji koja daljnjim napredovanjem oko 10-og dana zahtjeva endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju (12). Teški oblik bolesti definiran je kao teška bilateralna pneumonija

uz frekvenciju disanja veću od 30 udisaja po minuti ili uz respiratornu insuficijenciju i potrebu za nadomjesnom terapijom kisikom kada je $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku. Kritični oblik bolesti definiran je kriterijima za ARDS, sepsu i septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (poremećaj svijesti, šok, bubrežno zatajenje, koagulopatija). Podjela ARDS-a temelji se na analizi acidobaznog statusa iz arterijske krvi, a uključuje podjelu na blaži oblik ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 – 300 mmHg), srednje teški oblik ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 – 199 mmHg) i teški oblik ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg) (13).

Indikacija za prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) može se postaviti na temelju ROX indeksa. ROX indeks predstavlja omjer saturacije hemoglobina kisikom izmjereno pulsnom oksimetrijom (SpO_2) i udjela kisika u udahnutoj smjesi plinova (FiO_2) sa frekvencijom udisaja (RR), a koristi se za donošenje odluke o potrebi za intubacijom tokom primjene visokoprotočne nosne kanile (engl. *High Flow Nasal Cannula* – HFNC). Intubacija je potrebna ako ROX indeks iznosi manje od 3,85 nakon 12 h primjene HFNC (14). Indikacije za prijem u JIL su još i kvantitativni ili kvalitativni poremećaj svijesti, tahikardija iznad 120/min ili bradikardija ispod 60/min, hipotenzija te znakovi srčanog zatajenja, novonastale tahiaritmije i bradiaritmije (13).

Rizični čimbenici za razvoj teže kliničke slike i lošijeg ishoda su starija životna dob, muški spol, prisutnost komorbiditeta (hipertenzija, kardiovaskularna bolest, dijabetes, pretilost, cerebrovaskularna bolest, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, malignitet) (15). Od laboratorijskih nalaza na lošiji ishod bolesti upućuju limfopenija, povećan omjer neutrofila i limfocita, povišene vrijednosti D-dimera, znatno povišene vrijednosti leukocita, CRP-a, prokalcitonina (PCT), feritina te snižene vrijednosti albumina i hemoglobina. S težom kliničkom slikom i lošijim ishodom bolesti povezane su i visoke razine laktat dehidrogenaze kao pokazatelj multiorganskog oštećenja uz povišene biomarkere srčanog oštećenja (troponin i CK-MB), povišene transaminaze kao pokazatelj jetrene disfunkcije, povišene serumske razine ureje i kreatinina kod oštećenja bubrežne funkcije (16).

Teški i kritični oblik bolesti zahtijevaju terapiju kisikom i liječenje u JIL. Vrsta respiratorne potpore koja će biti primijenjena kod COVID-19 bolesnika ovisi o težini respiratorne insuficijencije i saturacije hemoglobina kisikom (SpO_2). Terapija kisikom pomoću maske i kanile indicirana je kod bolesnika pri SpO_2 ispod 93 %. Idući korak je primjena kisika pomoću visokoprotočne nosne kanile (HFNC). Ako nije dostupna HFNC, a bolesnik nema indikaciju za endotrahealnu intubaciju, preporuča se primjena monitorirane neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *Non-Invasive Ventilation/Continuous*

Positive Airway Pressure – NIV/CPAP). Ako kod bolesnika postoji perzistentna hipoksemija unatoč povećanim koncentracijama kisika u udisajnom zraku, a i dalje nema indikaciju za endotrahealnu intubaciju, bolja oksigenacija može se postići postavljanjem bolesnika u pronacijski položaj. Primjena pronacijskog položaja ne smije odgađati intubaciju ako je ona indicirana. Postavljanje bolesnika u pronacijski položaj se preporuča i intubiranim bolesnicima na mehaničkoj ventilaciji. Ako se ne-invazivnim metodama SpO_2 ne može održavati između 93 - 96 %, potrebna je invazivna mehanička ventilacija i intubacija. Zadnja linija pomoći kod refraktorne hipoksemije je ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) (12, 17).

1.3. Superinfekcije kod COVID-19 bolesnika

Superinfekcija ili sekundarna infekcija je naziv za infekciju koja nastaje nakon ili za vrijeme neke druge infekcije. Najčešće nastaju nakon virusnih respiratornih bolesti. Više je mehanizama kojima virusna infekcija predisponira nastanak superinfekcije. Neki od načina su oštećenje sluznice respiratornog trakta, poremećaj cilijarne aktivnosti te lučenja sluzi, pojačano lučenje proinflammatoryh citokina i virusom inducirana imunosupresija (18). COVID-19 bolesnici također razvijaju sekundarne bakterijske infekcije, ali i gljivične te virusne infekcije, koje pridonose povećanju morbiditeta i mortaliteta. Produljeno vrijeme hospitalizacije, posebno boravak u Jedinici intenzivnog liječenja, mehanička ventilacija, uporaba antibiotika širokog spektra, različiti invazivni postupci (urinarni kateter, centralni venski kateter, arterijsko mjerenje krvnog tlaka) te čimbenici koji pridonose težini bolesnikovog stanja (imunokompromitiranost) su rizični čimbenici za nastanak infekcije s višestruko rezistentnim mikroorganizmima (19).

Infekcija sa SARS-CoV-2 virusom dovodi do oštećenja i smanjenja broja limfocita te smanjenja imunološkog odgovora bolesnika, što uz oštećenje plućnog epitela i endotela predisponira bolesnike nastanku sekundarnih infekcija (20). COVID-19 bolesnici kao sekundarnu infekciju mogu razviti pneumoniju, urinarnu infekciju i sepsu. Prevalencija sekundarnih infekcija kod COVID-19 bolesnika različita je prema dosadašnjim istraživanjima, ali se smatra manja nego kod prijašnjih epidemija gripe (7 % naspram 30 %) (21).

Mehanička ventilacija je jedna od glavnih potpornih mjera COVID-19 bolesnicima u JIL. Umjetni dišni put predstavlja povećan rizik unosa patogena u donji respiratorni sustav, što bez refleksa kašlja i nakupljanja sekreta mukocilijarnog epitela, predstavlja predispoziciju

za nastanak nozokomijalne pneumonije (22). Kod intubiranih bolesnika se stvara biofilm na endotrahealnom tubusu što predstavlja izvor mikroorganizama za nastanak ventilator povezane pneumonije, a najčešći uzročnici su gram negativne bakterije (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*). Od gram pozitivnih uzročnika najčešći izolat je *Staphylococcus aureus*, a od gljivičnih infekcija *Aspergillus fumigatus* (19). Većina mehanički ventiliranih bolesnika profilaktički prima i antibiotike što pridonosi prevladavanju višestruko rezistentnih uzročnika, bakterijskih i gljivičnih. Uporaba antibiotika opravdana je kod bolesnika kod kojih se sumnja na postojanje superinfekcije i hemodinamski nestabilnih bolesnika ili uz tešku hipoksemiju, pogotovo uz vrijednosti prokalcitonina koje sugeriraju na prisutnost bakterijske infekcije (23).

Sekundarne bakterijske i gljivične infekcije dovode do progresije bolesti pogoršanjem upalnog odgovora organizma i težine oštećenja plućnog tkiva što dovodi do prolongiranog boravka u JIL i veće vjerojatnosti za smrtni ishod. Prema dosadašnjim spoznajama 50 % preminulih COVID-19 bolesnika je imalo sekundarnu infekciju (20). Postavljanje dijagnoze sekundarnih bakterijskih infekcija otežano je kod COVID-19 bolesnika. Rano postavljanje sumnje na postojanje superinfekcije, uzimanje uzoraka kako bi se dokazao točan uzročnik i uporaba antimikrobnog lijeka uskog spektra, dovelo bi do smanjenja smrtnosti i smanjenja nastanka antimikrobne rezistencije (24). Razlikovanje atipične pneumonije od COVID-19 pneumonije na temelju kliničkog nalaza i radioloških snimki je otežano. Laboratorijske vrijednosti (leukociti i CRP) abnormalne su od samog početka bolesti te ne pridonose postavljanju dijagnoze sekundarnih infekcija. Potencijalnu korist u postavljanju sumnje na sekundarnu infekciju ima prokalcitonin. Virusne infekcije potiču proizvodnju interferona gama (INF- γ) koji koči proizvodnju prokalcitonina te povišene razine upućuju na bakterijsku infekciju. Važno mjesto u dijagnozi bakterijskih infekcija ima uzimanje uzoraka za mikrobiološku obradu, uključujući sputum, aspirat traheje, bronhoalvelarni lavat, hemokulture i uzorke urina, pri čemu treba voditi računa o minimalnoj ekspoziciji djelatnika postupcima koji generiraju kontaminirani aerosol (20, 25).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati učestalost nastanka superinfekcije kod COVID-19 mehanički ventiliranih bolesnika;
- ispitati postoji li razlika u dobi, spolu i prisutnim komorbiditetima kod bolesnika sa i bez superinfekcije;
- ispitati razliku duljine boravka i ishoda liječenja bolesnika sa i bez superinfekcije.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je presječna s povijesnim podacima COVID-19 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u Respiracijskom centru KBC-a Osijek u 2020. godini (26).

3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi mehanički ventilirani SARS-CoV-2 pozitivni bolesnici hospitalizirani u Respiracijskom centru KBC Osijek u 2020. godini s dijagnozom respiratorne insuficijencije. Od 518 bolesnika hospitaliziranih u Respiracijskom centru iz istraživanja su isključeni SARS-CoV-2 pozitivni bolesnici smješteni nakon operativnih zahvata, bolesnici hospitalizirani manje od 48 sati te bolesnici kojima nisu mjerene vrijednosti prokalcitonina i uzorkovane mikrobiološke kulture.

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, bolesnici koji nisu razvili superinfekciju i bolesnici koji su razvili superinfekciju. Kriterij za uključivanje u skupinu bolesnika s razvijenom superinfekcijom bila je pozitivna mikrobiološka kultura (aspirata traheje, hemokulture, urinokulture) ili vrijednost prokalcitonina $> 1,00 \mu\text{g/L}$ ako je bolesnik imao sterilnu mikrobiološku kulturu ili ona nije bila uzorkovana (25). Ukupni broj ispitanika je 315.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije (BIS, povijesti bolesti, terapijske liste) Respiracijskog centra KBC Osijek. Prikupljeni su podatci o dobi, spolu, broju dana boravka u Respiracijskom centru, broju dana mehaničke ventilacije, danu bolesti pri prijemu u Respiracijski centar, ishodu liječenja (premještaj ili smrt), komorbiditetima (hipertenzija, dijabetes, kronična bubrežna bolest, kardiovaskularne bolesti, onkološke bolesti, pretilost, kronična plućna bolest, ostali komorbiditeti), izolatima iz mikrobioloških uzoraka (aspirat traheje, hemokultura, urinokultura, nadzorni brisevi), laboratorijskim podacima iz krvi (broj leukocita, C-reaktivni protein, prokalcitonin, hemoglobin, hematokrit, broj trombocita, ureja, kreatinin, glukoza u krvi, albumini) pri prijemu i otpustu.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom. Razlike između numeričkih varijabli pri prijemu i otpustu testirane su Wilcoxonovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu je korišten statistički program MedCalc (inačica 16.2.0, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija) (26).

4. REZULTATI

Od 518 bolesnika hospitaliziranih u Respiracijskom centru tijekom 2020. godine, istraživanje je provedeno na njih 315 bolesnika, od kojih je 207 (65,7 %) muškaraca i 108 (34,3 %) žena. Medijan dobi svih ispitanika je 69 godina (granice interkvartilnog raspona od 62 do 75 godina). Najmlađi ispitivani bolesnik imao je 36 godina, a najstariji 92 godine. Medijan broja dana od nastanka simptoma do smještaja u Respiracijski centar svih ispitanika iznosio je 10 dana (granice interkvartilnog raspona od 7 do 13 dana). Za sve ispitanike medijan broja dana mehaničke ventilacije iznosio je 9 dana (granice interkvartilnog raspona od 5 do 12 dana), a medijan broja dana provedenih u Respiracijskom centru iznosio je 9 dana (granice interkvartilnog raspona od 6 do 13 dana). Od ukupnog broja ispitanika njih 221 (70,2 %) je razvilo superinfekciju, a 94 (29,8 %) ispitanika nije razvilo superinfekciju. Bakterijemiju je razvilo 117 ispitanika (37,1 %), infekciju donjeg dijela respiratornog sustava 112 (35,6 %) ispitanika, infekciju mokraćnog sustava 26 (8,3 %), a patološke nadzorne briseve je imalo 11 (3,5 %) ispitanika.

Od 221 ispitanika koji su smješteni u skupinu bolesnika s razvijenom superinfekcijom njih 158 (71,5 %) imalo je patološki mikrobiološki izolat, a 63 (28,5 %) smješteno je u skupinu na temelju vrijednosti prokalcitonina iznad 1 µg/L.

Nema značajnih razlika u spolu ispitanika između skupina ispitanika sa i bez superinfekcije. Prema vrsti respiratorne potpore koju su dobivali, 289 (91,7 %) ispitanika je intubirano i to značajno više u skupini sa superinfekcijom (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$), a od 31 (9,8 %) ispitanika koji su bili na NIV/CPAP, značajno više je iz skupine bez superinfekcije (Hi-kvadrat test, $P = 0,005$). Na ECMO su postavljena 2 (0,6 %) ispitanika i oba su u skupini ispitanika s razvijenom superinfekcijom. Bez komorbiditeta bilo je 19 ispitanika (6 %), od kojih je umrlo 12 (63,2 %). Jedan komorbiditet je prisutan kod 59 ispitanika (18,7 %), od koji je umrlo 42 (71,2 %). S dva i više komorbiditeta bilo je 237 (75,2 %) ispitanika, a umrlo ih je 193 (81,4 %). Od pristunih komorbiditeta najučestalija je hipertenzija i to kod 253 (80,3 %) ispitanika te dijabetes kod 121 (38,4 %) ispitanika. Kardiovaskularne komorbiditete imalo je 119 (37,8 %) ispitanika, a najučestalije dijagnoze bile su kardiomiopatija te koronarna bolest. Prisutnost ostalih komorbiditeta, kao hiperlipidemija, hipotireoza, hiperplazija prostate te kronični gastritis, značajno je viša u skupini ispitanika koji su razvili superinfekciju (Hi-kvadrat test, $P < 0,04$). Nema značajne razlike u drugim komorbiditetima između skupine ispitanika sa i bez superinfekcije. Na druge odjele premještena su 68 (21,6 %) ispitanika, a

umrlo je 247 (78,4 %) ispitanika, i to značajno više u skupini bolesnika sa razvijenom superinfekcijom (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$). Premještaj s pogoršanjem imao je 1 (1,5 %) ispitanik (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika prema skupinama s obzirom na superinfekciju

Broj (%) ispitanika				
	Bez superinfekcije (n = 94)	Sa superinfekcijom (n = 221)	Ukupno (n = 315)	p*
Spol				
Muškarci	57 (60,6)	150 (67,9)	207 (65,7)	0,22
Žene	37 (39,4)	71 (32,1)	108 (34,3)	
Vrsta respiratorne potpore				
Intubirani	77 (81,9)	212 (95,9)	289 (91,7)	< 0,001
HFNC	38 (40,4)	98 (44,3)	136 (43,2)	0,52
NIV/CPAP	16 (17)	15 (6,8)	31 (9,8)	0,005
Komorbiditeti				
Hipertenzija	78 (83)	175 (79,2)	253 (80,3)	0,44
Ostali	30 (31,9)	98 (44,3)	128 (40,6)	0,04
Dijabetes	38 (40,4)	83 (37,6)	121 (38,4)	0,63
Kardiovaskularni	36 (38,3)	83 (37,6)	119 (37,8)	0,90
Pretilost	20 (21,3)	37 (16,7)	57 (18,1)	0,34
KBZ	8 (8,5)	31 (14)	39 (12,4)	0,18
KPB	9 (9,6)	26 (11,8)	35 (11,1)	0,57
Onkološki	7 (7,4)	19 (8,6)	26 (8,3)	0,74
Ishod				
Smrt	54 (57,4)	193 (87,3)	247 (78,4)	< 0,001
Premještaj	40 (42,6)	28 (12,7)	68 (21,6)	

*Hi kvadrat test. KBZ - kronično bubrežno zatajenje, KPB - kronična plućna bolest

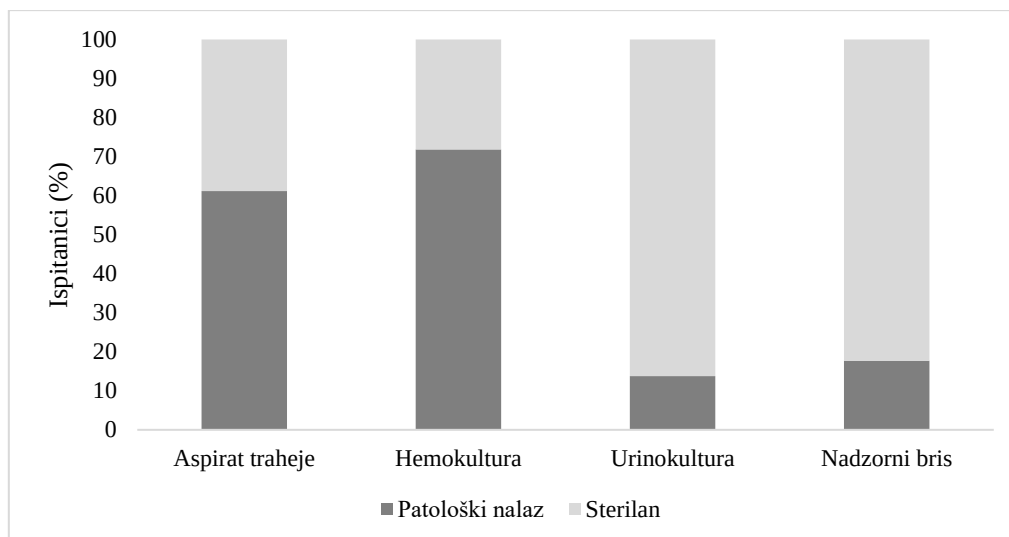
Nema značajnih razlika u dobi bolesnika prema skupinama. Medijan dobi ispitanika bez superinfekcije je 70 godina, u rasponu od najmanje 44 do najviše 88 godina, a ispitanika sa superinfekcijom 69 godina u rasponu od najmanje 36 do najviše 92 godine. Ispitanici sa superinfekcijom proveli su značajno više dana u Respiracijskom centru (Mann Whitney U test, $P = 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1 do 4) i imali su značajnije više dana mehaničke ventilacije (Mann Whitney U test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 2 do 5) u odnosu na ispitanike bez superinfekcije. U broju dana od inicijalnih simptoma do smještaja u Respiracijski centar nema značajnih razlika prema skupinama (Tablica 2).

Tablica 2. Razlika u dobi, danima provedenim u Respiracijskom centru, danima mehaničke ventilacije i danima od nastanka inicijalnih simptoma do smještaja u Respiracijski centar u odnosu na skupine

Medijan (interkvartilni raspon)						
	n	Bez superinfekcije	Sa superinfekcijom	Hodges- Lehmanova razlika medijana	95 % CI	P*
Dob [godine]	94/ 221	70 (65 - 76)	69 (62 - 75)	-1	-4 do 1	0,25
Broj dana provedenih u RC	94/ 221	8 (5 - 10)	10 (7 - 14)	2	1 do 4	0,001
Broj dana mehaničke ventilacije	94/ 221	6 (3 - 9)	9 (7 - 14)	3	2 do 5	< 0,001
Broj dana od inicijalnih simptoma do smještaja u RC	80/ 191	10 (7 - 12,5)	10 (6 - 13)	0	-2 do 1	0,76

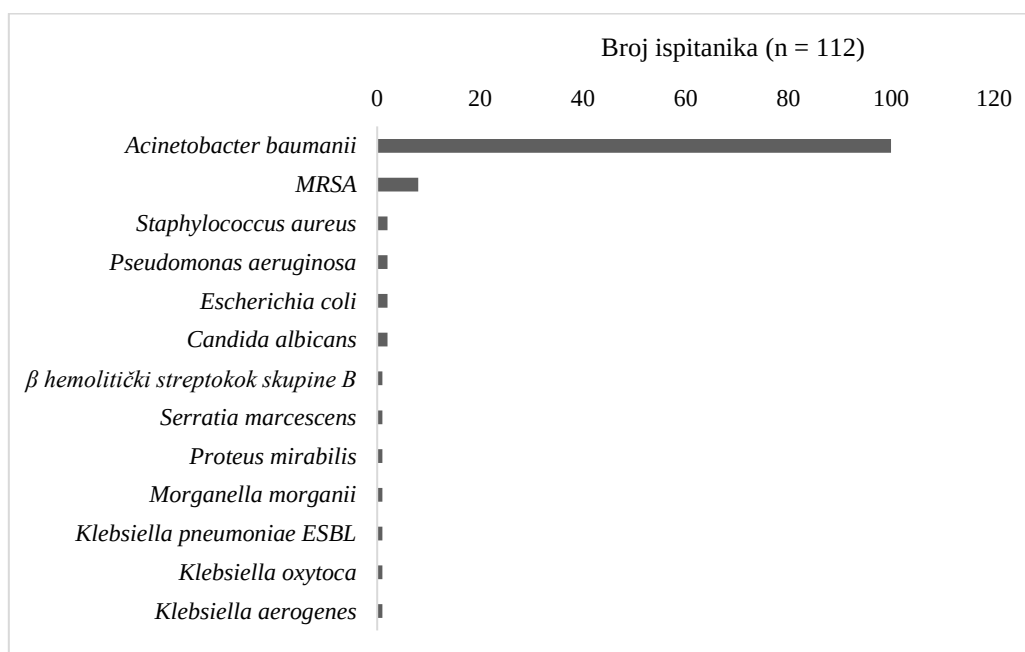
*Mann Whitney U test. RC - Respiracijski centar

Uzorci aspirata traheje su uzeti kod 219 (69,5 %) ispitanika, uzorci hemokulture su uzeti kod 188 (59,7 %) ispitanika, uzorci urina su uzeti kod 224 (71,1 %) bolesnika, a nadzorni brisevi su napravljeni kod 83 (26,4 %) bolesnika. U skupini ispitanika sa superinfekcijom, zabilježeno je 112 (61,2 %) patoloških nalaza aspirata traheje, 117 (71,8 %) patoloških nalaza hemokulture, patološke urinokulture u 26 (13,8 %) slučajeva, dok je u nadzornim brisevima zabilježeno 11 (17,7 %) patoloških nalaza (Slika 1).



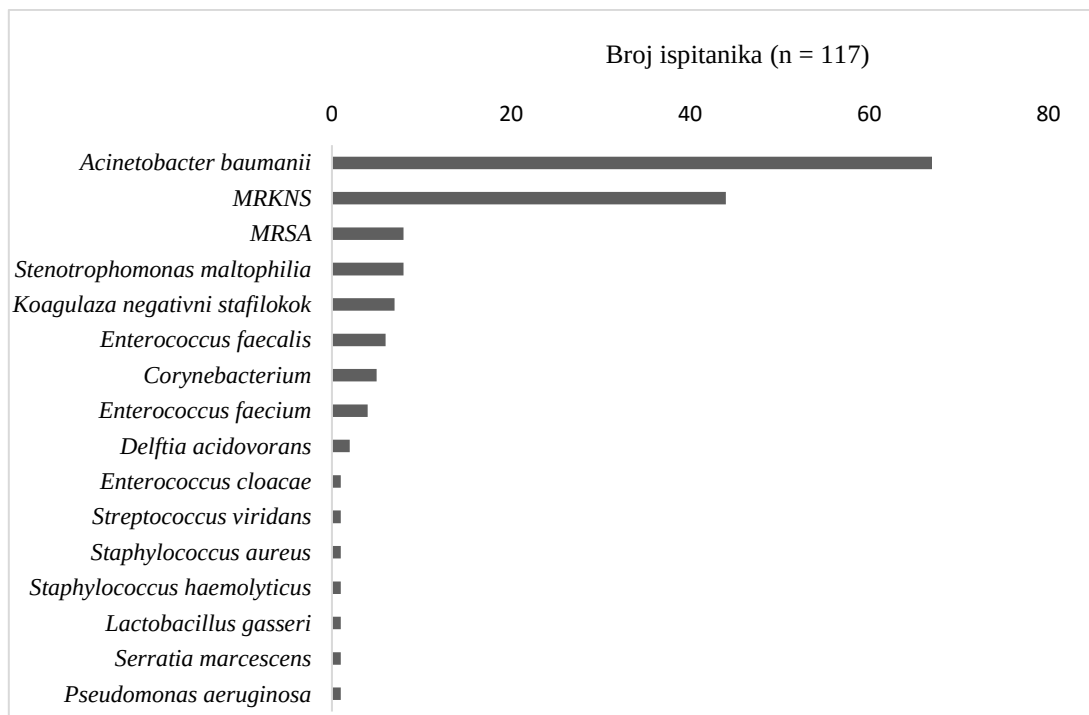
Slika 1. Udio sterilnih i patoloških nalaza mikrobioloških kultura kod ispitanika sa superinfekcijom.

Najučestaliji izolirani uzročnik u uzorku aspirata traheje je *Acinetobacter baumannii* i MRSA (Slika 2).



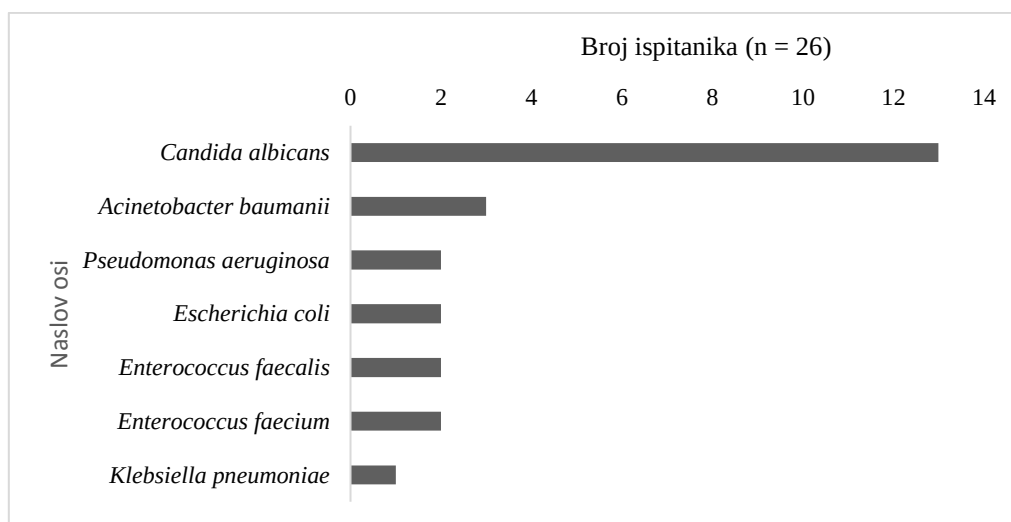
Slika 2. Učestalost izoliranog uzročnika u uzorku aspirata traheje (ESBL - engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, MRSA - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*)

U uzorku hemokulture, najučestaliji izolirani uzročnik superinfekcije je *Acinetobacter baumannii* i MRKNS (Slika 3).



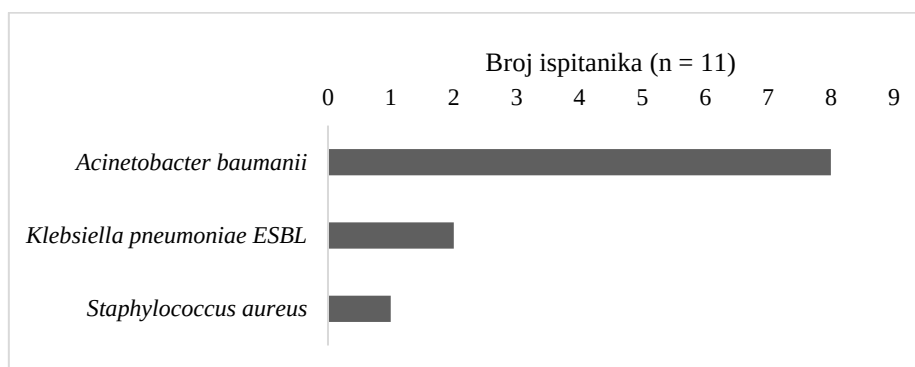
Slika 3. Učestalost izoliranog uzročnika superinfekcije u uzorku hemokulture (MRKNS - meticilin-rezistentni koagulaza negativni stafilokok, MRSA - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*)

U uzorku urina, najučestaliji uzročnik superinfekcije je *Candida albicans* (Slika 4).



Slika 4. Učestalost izoliranog uzročnika superinfekcije u uzorku urina.

U nadzornim brisevima najčešće izolirani uzročnik je *Acinetobacter baumannii* (Slika 5).



Slika 5. Učestalost izoliranog uzročnika superinfekcije u nadzornim brisevima (ESBL - engl. *extended-spectrum beta-lactamases*)

Nema značajnih razlika u ishodu liječenja ispitanika s obzirom na izoliranog uzročnika superinfekcije (Tablica 3).

Tablica 3. Povezanost izoliranog uzročnika sa ishodom liječenja

Broj (% ispitanika)				
Izolat	Premještaj	Smrtni ishod	Ukupno (n = 158)	P*
<i>A. baumannii</i>	14 (11,3)	110 (88,7)	124 (78,5)	0,65
MRKNS	5 (11,4)	39 (88,6)	44 (27,9)	0,88
MRSA	0 (0)	15 (100)	15 (9,5)	0,16

*Hi kvadrat test. MRKNS - meticilin-rezistentni koagulaza negativni stafilokok, MRSA - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

Ispitanicima je osim vrijednosti prokalcitonina pri prijemu i otpustu zabilježena i najviša izmjerena vrijednost prokalcitonina tokom boravka u Respiracijskom centru. Najveća vrijednost prokalcitonina u skupini ispitanika bez superinfekcije iznosila je 0,91 µg/L, a kod ispitanika u skupini s razvijenom superinfekcijom 190,72 µg/L. Medijan vrijednosti prokalcitonina kod ispitanika bez superinfekcije iznosio je 0,22 µg/L (granice interkvartilnog raspona od 0,14 do 0,4), a značajno više vrijednosti prokalcitonina su zabilježene kod ispitanika s razvijenom superinfekcijom, 2,16 µg/L (granice interkvartilnog raspona od 0,74 do 8,37) (Mann-Whitney U test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1,19 do 3,41;).

U skupini ispitanika bez superinfekcije, pri otpustu bile su značajno više vrijednosti leukocita (Wilcoxon test, $P = 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1 do 2,9) i ureje

(Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 1,1 do 3,4) u odnosu na prijem, a značajno su niže vrijednosti hemoglobina (Wilcoxon test, $P = 0,006$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -8 do -1,5), GUK-a (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -2 do -0,55) i albumina (Wilcoxon test, $P = 0,04$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -3 do -0,2) (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika bez superinfekcije

Medijan (interkvartilni raspon)						
	n	Prijem	Otpust	Hodges-Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
Bez superinfekcije						
Leukociti (x10 ⁹ /L)	87	9,3 (7,23 - 13,3)	11,3 (8,15 - 15,38)	1,95	1 do 2,9	0,001
CRP (mg/L)	93	120,7 (76,75 - 168,35)	119,1 (51,35 - 182,58)	-15	-36,8 do 6,25	0,14
PCT (µg/L)	67	0,25 (0,15 - 0,35)	0,19 (0,11 - 0,38)	-0,05	-0,11 do 0,01	0,07
Hemoglobin (g/L)	87	125 (112 - 136)	117 (108 - 133)	-4,75	-8 do -1,5	0,006
Hematokrit (L/L)	87	0,380 (0,335 - 0,418)	0,367 (0,331 - 0,411)	-0,008	-0,018 do 0,003	0,17
Trombociti (x10 ⁹ /L)	87	222 (152,25 - 303,25)	233 (153 - 308,75)	-4	-25 do 17	0,65
Urea (mmol/L)	89	9 (6,65 - 12,68)	9,9 (7,98 - 15,73)	2,25	1,1 do 3,4	< 0,001
Kreatinin (µmol/L)	89	75 (59,5 - 97,5)	64 (52 - 94,25)	-2,5	-8,5 do 5	0,47
GUK (mmol/L)	91	9,7 (7,1 - 14,1)	8,5 (6,23 - 11,98)	-1,25	-2 do -0,55	< 0,001
Albumini (g/L)	39	27,3 (25,63 - 30,23)	26,8 (24,18 - 29,78)	-1,8	-3 do -0,2	0,04

*Wilcoxon test. CRP - C-reaktivni protein, PCT - prokalcitonin, GUK - glukoza u krvi

Ispitanici sa superinfekcijom kod otpusta imali su značajno različite sve biokemijske vrijednosti u odnosu na prijem. Značajno više vrijednosti kod otpusta bile su vrijednosti leukocita (Wilcoxon test, $P = 0,02$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 0,25 do 2,2), CRP-a (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 25,55 do 60,6), PCT-a

(Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 0,56 do 2,25), ureje (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 5,85 do 9,35) i kreatinina (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 23,5 do 56,5). Značajno niže vrijednosti kod otpusta u odnosu na prijem, bile su u vrijednostima hemoglobina (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -17 do -11,5), hematokrita (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -0,033 do -0,017), trombocita (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -52,5 do -22,5), GUK-a (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -1,95 do -0,55) i albumina (Wilcoxon test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -3,1 do -1,2) (Tablica 5).

Tablica 5. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu unutar skupine ispitanika sa superinfekcijom

Medijan (interkvartilni raspon)						
	n	Prijem	Otpust	Hodges- Lehmanova razlika medijana	95 % raspon pouzdanosti (CI)	P*
Sa superinfekcijom						
Leukociti (x10 ⁹ /L)	207	12,1 (8 - 15,8)	12,6 (8,8 - 17,38)	1,25	0,25 do 2,2	0,02
CRP (mg/L)	220	142,4 (95,65 - 210,4)	187,15 (117 - 299,45)	42,8	25,55 do 60,6	< 0,001
PCT (µg/L)	200	0,55 (0,21 - 1,69)	1,76 (0,42 - 7,12)	1,25	0,56 do 2,25	< 0,001
Hemoglobin (g/L)	207	127 (113,25 - 139,75)	110 (97 - 126)	-14	-17 do -11,5	< 0,001
Hematokrit (L/L)	207	0,381 (0,343 - 0,419)	0,344 (0,308 - 0,392)	-0,0245	-0,033 do -0,017	< 0,001
Trombociti (x10 ⁹ /L)	206	220,5 (167 - 282)	180 (124 - 267)	-37,5	-52,5 do -22,5	< 0,001
Urea (mmol/L)	217	10 (7,6 - 15,2)	18,1 (11,2 - 30,43)	7,55	5,85 do 9,35	< 0,001
Kreatinin (µmol/L)	217	83 (64 - 124,5)	119 (70,75 - 265)	38	23,5 do 56,5	< 0,001
GUK (mmol/L)	218	9,95 (7,9 - 13,8)	9 (6,6 - 12,3)	-1,25	-1,95 do -0,55	< 0,001
Albumini (g/L)	124	26,7 (24,35 - 30,15)	25,65 (22,55 - 27,65)	-2,175	-3,1 do -1,2	< 0,001

*Wilcoxon test. CRP - C-reaktivni protein, PCT - prokalcitonin, GUK - glukoza u krvi

Pri prijemu značajno su više vrijednosti leukocita kod ispitanika sa superinfekcijom (Mann Whitney U test, $P = 0,01$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 0,3 do 2,8). S obzirom na vrijednosti CRP-a, i kod prijema (Mann Whitney U test, $P = 0,008$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 6,6 do 44,3) i kod otpusta (Mann Whitney U test, $P < 0,01$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 54,3 do 104,1) značajno više vrijednosti imaju ispitanici sa superinfekcijom. Također i vrijednosti PCT su značajno više kod ispitanika sa superinfekcijom kod prijema (Mann Whitney U test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 0,19 do 0,54) i otpusta (Mann Whitney U test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od 0,86 do 2,14) u odnosu na ispitanike bez superinfekcije. Vrijednosti hemoglobina (Mann Whitney U test, $P < 0,001$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -14 do -4), hematokrita (Mann Whitney U test, $P = 0,02$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -0,036 do -0,004) i trombocita (Mann Whitney U test, $P = 0,004$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -71 do -14) značajno su niže kod otpusta u skupini ispitanika sa superinfekcijom, u odnosu na one bez superinfekcije. Albumini su značajno niži u skupini ispitanika sa superinfekcijom i kod prijema (Mann Whitney U test, $P = 0,04$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -2,4 do -0,1) i kod otpusta (Mann Whitney U test, $P = 0,02$; 95 % raspon pouzdanosti razlike od -0,7 do 1,2) u odnosu na one bez superinfekcije (Tablica 6).

Tablica 6. Razlika laboratorijskih vrijednosti pri prijemu i otpustu između skupine ispitanika bez superinfekcije i sa superinfekcijom.

Medijan (interkvartilni raspon)						
	n	Bez superinfekcije	Sa superinfekcijom	Hodges- Lehmanova razlika medijana	95 % CI	P*
Leukociti (x10 ⁹ /L)						
Prijem	94/221	9,2 (7,1 - 13)	11,5 (7,98 - 15,4)	1,6	0,3 do 2,8	0,01
Otpust	87/207	11,3 (8,15 - 15,38)	12,6 (8,8 - 17,38)	1	-0,5 do 2,5	0,19
CRP (mg/L)						
Prijem	94/221	119,55 (77,2 - 167,3)	142,4 (95,88 - 211,9)	25,1	6,6 do 44,3	0,008
Otpust	93/220	119,1 (51,35 - 182,58)	187,15 (117 - 299,5)	77,3	54,3 do 104,1	< 0,001
PCT (μg/L)						
Prijem	86/211	0,25 (0,16 - 0,4)	0,56 (0,21 - 0,54)	0,033	0,19 do 0,54	< 0,001
Otpust	67/204	0,19 (0,11 - 0,34)	1,76 (0,43 - 7,12)	1,55	0,86 do 2,14	< 0,001
Hemoglobin (g/L)						
Prijem	94/221	125 (112 - 136)	128 (113,75 - 140)	2	-3 do 6	0,55
Otpust	87/207	117 (108 - 133)	110 (97 - 126)	-9	-14 do -4	< 0,001
Hematokrit (L/L)						
Prijem	94/221	0,383 (0,338 - 0,412)	0,381 (0,343 - 0,419)	0,001	-0,013 do 0,015	0,89
Otpust	87/207	0,367 (0,331 - 0,411)	0,344 (0,308 - 0,392)	-0,02	-0,036 do -0,004	0,02
Trombociti (x10 ⁹ /L)						
Prijem	94/221	231 (159 - 306)	220 (162 - 282)	-10	-34 do 13	0,40
Otpust	87/206	233 (153 - 308,75)	180 (124 - 267)	-43	-71 do -14	0,004
GUK (mmol/L)						
Prijem	92/221	9,85 (7,1 - 14,1)	9,8 (7,8 - 13,8)	0,5	-0,5 do 1,6	0,38
Otpust	92/218	8,55 (6,25 - 12,05)	9 (6,6 - 12,3)	0,2	-0,7 do 1,2	0,63
Albumini (g/L)						
Prijem	68/169	27,85 (25,75 - 30,55)	26,8 (24,2 - 30,03)	-1,3	-2,4 do -0,1	0,04
Otpust	44/145	26,2 (23,45 - 29,5)	25,1 (22,28 - 27,23)	-1,5	-2,8 do -0,2	0,02

*Mann Whitney U test. CRP - C-reaktivni protein, PCT - prokalcitonin, GUK - glukoza u krvi

5. RASPRAVA

Od početka rada Respiracijskog centra KBC-a Osijek u ožujku 2020. do kraja 2020. godine hospitalizirano je 518 bolesnika. Nakon isključivanja bolesnika s negativnim RT-PCR nalazom, smještenih nakon operativnih zahvata, s boravkom manje od 48 sati na odjelu, koji nisu imali uzete mikrobiološke uzorke i mjerene vrijednosti PCT-a, u istraživanje je uključeno 315 ispitanika. Postotak COVID-19 bolesnika sa superinfekcijom u ovoj studiji je visok. Bolesnici sa superinfekcijom su značajno češće intubirani, proveli su veći broj dana na mehaničkoj ventilaciji, proveli su veći broj dana u Respiracijskom centru te su imali veću smrtnost. Najčešće izolirani uzročnik superinfekcije je *Acinetobacter baumannii*.

Većinu ispitanika činili su muškarci (65,7 %), a medijan dobi svih ispitanika je 69 godina. Najčešći komorbiditet je hipertenzija (80,3 %), a zatim dijabetes (38,4 %) i kardiovaskularne bolesti (37,8 %). Medijan broja dana od nastanka simptoma do smještaja u Respiracijski centar je 10 dana, a medijan broja dana mehaničke ventilacije i broja dana provedenih u Respiracijskom centru je 9 dana. Iz rezultata meta-analize 45 studija u JIL iz Europe, Kine, Sjeverne Amerike i Bliskog Istoka, vidljivo je da je struktura ispitanika slična, kao i najučestaliji komorbiditeti, broj dana od nastanka inicijalnih simptoma i broj dana provedenih u JIL (27). Hipertenzija je u ovom istraživanju prisutna kod više od tri četvrtine ispitanika, za razliku od polovice ispitanika u navedenoj meta-analizi. Pretilost je zabilježena kod 18,1 % što je niže nego zabilježena pretilost u studiji u Londonu i multicentričnoj studiji COVID-ICU grupe (28, 29). Moguće objašnjenje za niži postotak ispitanika s pretilošću je nedostatak podataka o tjelesnoj masi i BMI u dokumentaciji hospitaliziranih bolesnika.

Ukupna smrtnost u ovom istraživanju iznosila je 78,4 % što je više nego u prethodno navedenoj meta-analizi 45 studija (23,4 - 33 %), dok druga meta-analiza opisuje 24 studije u kojima smrtnost varira od 0 do 84,6 % (medijan 41,6 %) (27, 30). Respiracijski centar KBC-a Osijek primao je najteže bolesnike iz 5 različitih okolnih županija što bi moglo pridonijeti većoj smrtnosti nego u ostalim studijama. Potreba za naglim povećanjem kapaciteta za prijem teško oboljelih uz ograničen broj medicinskog osoblja te manjak fizikalne terapije i velik postotak bolesnika s razvijenom superinfekcijom također pridonosi većoj smrtnosti. Manjak broja kreveta intenzivne njege dovodi do uskraćivanja pružanja potrebne intenzivne skrbi i liječenja, povećava smrtnost te prijevremeno otpuštanje pacijenata. Nepovoljan omjer broja pacijenata na jednu medicinsku sestru u JIL dovodi do većeg rizika za nastanak komplikacija pri liječenju, produljenja trajanja hospitalizacije te povećanja mortaliteta (31).

Većini bolesnika bila je potrebna endotrachealna intubacija i invazivna mehanička ventilacija (91,7 %) što je više nego u prethodno navedenoj meta-analizi 45 studija (67,7 %), ali je slično studiji iz Londona, Lombardije u Italiji i prospektivnoj studiji COVID-ICU grupe (87 %, 87,3 %, 80 %) (27 – 29, 32).

Prema ovom istraživanju 70,2 % ispitanika razvilo je superinfekciju, i to bakterijemiju 37,1 % ispitanika, 35,6 % ispitanika infekciju respiratornog sustava, infekciju mokraćnog sustava 8,3 %, a patološke nadzorne briseve je imalo 3,49 % ispitanika. U sličnom istraživanju provedenom u Šangaju, od 38 teško oboljelih ispitanika njih 22 (58 %) razvilo je superinfekciju, i to 55 % respiratornog sustava, 34 % bakterijemiju i 18 % urinarnu infekciju (33). Prevalencija sekundarnih bakterijskih infekcija različita je u različitim studijama (14 - 58 %), ali je niža nego u ovom istraživanju (33 – 35). U većini istraživanja kriterij za dijagnozu superinfekcije bio je samo patološki mikrobiološki uzorak i to uglavnom uzorak iz donjeg respiratornog trakta, dok je u ovom istraživanju kriterij za uključivanje bila i povišena razina prokalcitonina kao jednog od markera bakterijske infekcije uz praćenje uzoraka aspirata traheje, hemokultura i uzoraka urina (25, 36). Ako bi kao kriterij koristili samo potvrđen patološki izolat, postotak superinfekcija iznosio bi 50 % što bi se uklapalo u navede studije.

Teško oboljeli COVID-19 bolesnici imaju veću sklonost za nastanak sekundarnih infekcija u odnosu na one s blažom kliničkom slikom zbog većeg stupnja oštećenja plućnog parenhima i izraženije limfopenije (21). Nastanku superinfekcije osim težine ARDS-a i disregulacije imunološkog sustava uzrokovano virusom, pridonosi i prolongiran boravak u JIL i potreba za intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom te ostalim invazivnim postupcima (37). COVID-19 bolesnici hospitalizirani u JIL-u u usporedbi s drugim ne-COVID-19 pneumonijama zahtijevaju duži boravak, imaju produljenu potrebu za mehaničkom ventilacijom te povećan rizik za nastanak nozokomijalnih pneumonija. Teško oboljeli često zahtijevaju i intenzivnu potporu drugim organskim sustavima (vazopresorna potpora i bubrežno nadomjesno liječenje) i primjenu invazivnih katetera što pridonosi nastanku infekcija nozokomijalnim patogenima (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus spp*) (20, 37).

Nastanak sekundarne infekcije kod COVID-19 bolesnika zahtijeva dužu mehaničku ventilaciju i veći broj dana boravka u JIL nego kod COVID-19 bolesnika bez superinfekcije što je vidljivo i u ovom istraživanju (33, 37). Superinfekcija pogoršava težinu bolesti i

bolesnikovog stanja te povećava rizik za nastanak smrtnog ishoda (20, 35). Smrtnost bolesnika sa razvijenom superinfekcijom u ovom istraživanju je za 30 % veća nego kod bolesnika bez superinfekcije. Kod velikog broja bolesnika s COVID-19 pneumonijom uključuje se empirijska antibiotska terapija zbog poteškoće kliničkog razlikovanja od atipične pneumonije i kao prevencija nastanka nozokomijalnih infekcija kao komplikacije liječenja u JIL (27, 38). Primjena antibiotika može dovesti do otkrivanja nižeg stupnja superinfekcija, a dovodi i do selekcije multirezistentnih sojeva mikroorganizama (39).

Praćenje laboratorijskih vrijednosti koristiti se za procjenu poboljšanja ili progresije bolesti, težine bolesnikovog stanja i prisutnosti bakterijske infekcije. S težom kliničkom slikom povezuje se leukocitoza, limfopenija, snižena razina hemoglobina, izrazito povišene razine feritina, visoke razine CRP-a i PCT-a, hipoalbuminemija te biomarkeri oštećenja funkcije drugih organa. Više vrijednosti leukocita, CRP-a i PCT-a povezuju se i s prisustvom bakterijske superinfekcije (16). COVID-19 bolesnici već za vrijeme prvih simptoma imaju visoke vrijednosti CRP-a uz niske vrijednosti PCT-a. Te vrijednosti dalje opadaju ako bolesnici ne razviju sekundarnu infekciju, a rastu kod bolesnika s teškom kliničkom slikom ili ako razviju sekundarnu bakterijsku infekciju (25).

Već pri prijemu u Respiracijski centar bolesnici sa razvijenom superinfekcijom imali su značajno više razine leukocita, CRP-a i PCT-a u odnosu na bolesnike bez superinfekcije. Značajnije povišene razine upalnih parametara pri prijemu mogu značiti da su bolesnici s razvijenom superinfekcijom pri prijemu imali teži klinički oblik bolesti, što ih je ujedno predisponiralo nastanku superinfekcije, ili da su već pri prijemu imali neku bakterijsku infekciju (stečenu prije prijema u bolnicu ili tokom boravaka u bolnici, a prije prijema u Respiracijski centar) koja nije bila zabilježena. Prema prospektivnoj studiji COVID-ICU grupe 5 % bolesnika je već pri prijemu u JIL imalo zabilježenu konkomitantnu bakterijsku pneumoniju (29). Prema studiji u Španjolskoj, od svih hospitaliziranih COVID-19 bolesnika, 5 % bolesnika imalo je konkomitantnu bakterijsku infekciju i to najčešće sa *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus* (40). Kod bolesnika u studiji provedenoj u Milanu leukociti i CRP su također značajnije povišeni pri prijemu kod bolesnika sa razvijenom superinfekcijom, ali bez značajne razlike u vrijednostima PCT-a, dok u istraživanju na bolesnicima smještenim u JIL u Šangaju nije bilo razlike u upalnim pokazateljima pri prijemu između skupine bolesnika sa i bez razvijene superinfekcije (33, 41).

U dostupnoj literaturi kao najčešći bakterijski uzročnici superinfekcija kod COVID-19 bolesnika spominju se *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila*, a od gljivičnih *Candida* spp. i *Aspergillus flavus* (42). Od uzročnika bakterijemije u ovom istraživanju najčešće je izoliran *Acinetobacter baumannii*, kao i u studiji u JIL u Španjolskoj, dok je u studiji u Šangaju najčešći izoliran uzročnik iz hemokulture *Candida albicans*, a nakon nje *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* (33, 40). Od uzročnika superinfekcije u respiratornom traktu prevladavaju gram negativne bakterije, a većinom je izoliran *Acinetobacter baumannii* (89 %), dok je od gram pozitivnih uzročnika najučestaliji izolat MRSA (7 %). *Candida albicans* je jedini gljivični uzročnik i izolirana je kod 2 bolesnika. Gram negativni uzročnici su također zabilježeni kao glavni izolati iz uzoraka respiratornog sustava u ostalim studijama. Najčešće izolirani uzročnik u studiji u Milanu je *Pseudomonas aeruginosa*, u istraživanju provedenom u JIL u Šangaju *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium* i *Acinetobacter baumannii*, a u istraživanju u JIL u Španjolskoj *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*. (33, 40, 41). Uzrok superinfekcije u respiratornom traktu mogu biti i gljivice, a prema navedenom istraživanju u Šangaju činile su oko 8 % i to najčešće *Aspergillus* (33). *Candida albicans* je najučestaliji izolat u uzorku urina, a nakon nje *Acinetobacter baumannii*, dok su u istraživanju u Šangaju većinu činile gram negativne bakterije, a u studiji u Španjolskoj gram pozitivne bakterije *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium* (33, 40). Razlike među navedenim izolirani patogenima mogu se objasniti različitom mikrobiološkom florom u pojedinim JIL u različitim centrima.

U presječnim studijama provedenim u JIL KBC-a Osijek u 2018. godini provedenim u svrhu izrade diplomskog rada kao najučestaliji izolat u hemokulturama navodi se MRKNS, *Staphylococcus aureus* i *Acinetobacter baumannii*, u uzorcima aspirata traheje *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, a od gljiva jedina je izolirana *Candida albicans*. U uzorcima urina najučestaliji izolat je *Candida albicans* i *Acinetobacter baumannii* (43 – 45). Rezultati su gotovo identični nalazima ovog istraživanja na COVID-19 bolesnicima, što govori u prilog ovisnosti izoliranog uzročnika superinfekcije o lokalnoj mikrobiološkoj flori u JIL.

Acinetobacter baumannii je najčešći uzročnik izoliran u svim mikrobiološkim uzorcima. Porast broja sojeva *Acinetobacter baumannii* rezistentnih na više antibiotika, uključujući karbapeneme, povezuje se i s većom vjerojatnosti za smrtni ishod (46). Zahvaljujući različitim mehanizmima koji mu omogućavaju perzistenciju u okolišu čak i

nakon standardnih mjera dezinfekcije, stvaranju biofilma na medicinskoj opremi koja se koristi u JIL-u i razvoju rezistencije na različite antibiotike, *Acinetobacter baumannii* je prepoznat kao jedan od najvažnijih uzročnika nozokomijalnih infekcija (47). Tokom pandemije SARS-CoV-2 virusom JIL morale su povećati kapacitete za primitak bolesnika koji zahtijevaju respiratornu potporu i intenzivno liječenje te povećati broj medicinskog osoblja za rad s oboljelima, što je zahtijevalo i uključivanje medicinskih radnika koji inače ne rade na intenzivističkim odjelima. Pri radu s COVID-19 bolesnicima medicinsko osoblje moralo je nositi zaštitnu opremu, uključujući zaštitnu masku FFP3, ogrtač otporan na tekućine, rukavice i zaštitu za oči. Povećan broj bolesnika na ograničen broj medicinskog osoblja uz pridržavanje mjera za zaštitu prenošenja zaraze sa SARS-CoV-2 virusom na osoblje, onemogućilo je kvalitetno pridržavanje mjera za sprječavanje prenošenja nozokomijalnih infekcija (48, 49).

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja na COVID-19 bolesnicima u Respiracijskom centru KBC Osijek i dobivenih rezultata mogu se izvesti slijedeći zaključci:

1. Učestalost superinfekcija kod COVID-19 mehanički ventiliranih bolesnika je visoka.
2. COVID-19 bolesnici koji su razvili superinfekciju češće su bili intubirani.
3. COVID-19 bolesnici koji su razvili superinfekciju proveli su veći broj dana na mehaničkoj ventilaciji i imali su veći broj dana boravka u Respiracijskom centru.
4. Smrtnost je veća kod COVID-19 bolesnika koji su razvili superinfekciju.
5. Nije bilo razlike u spolu, dobi i komorbiditetima između bolesnika bez superinfekcije i bolesnika koji su razvili superinfekciju, a najčešći komorbiditeti su hipertenzija i dijabetes.
6. Najčešći uzročnik izoliran u uzorcima hemokulture i aspirata traheje je *Acinetobacter baumannii*, kao najvažniji uzročnik nozokomijalnih infekcija.
7. Najčešći uzročnik izoliran u uzorcima urina je *Candida albicans*.
8. Bolesnici sa razvijenom superinfekcijom pri prijemu su imali značajno više vrijednosti leukocita, CRP-a, PCT-a, a značajno niže vrijednosti albumina u odnosu na bolesnike bez superinfekcijom.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati učestalost nastanka superinfekcije kod COVID-19 mehanički ventiliranih bolesnika te ispitati postoje li razlike u dobi, spolu i komorbiditetima između skupine bolesnika bez superinfekcije i sa superinfekcijom. Ispitati razliku duljine boravka i ishoda liječenja između dviju skupina COVID-19 bolesnika.

Nacrt studije: presječno istraživanje.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 315 SARS-CoV-2 pozitivnih bolesnika hospitaliziranih u Respiracijski centar KBC Osijek u 2020. godini. Podijeljeni su u skupinu bolesnika bez superinfekcije i sa superinfekcijom na temelju patološke mikrobiološke kulture ili vrijednosti prokalcitonina $> 1,00 \mu\text{g/L}$. Prikupljeni su podaci iz povijesti bolesti i terapijskih listi te su uspoređene razlike između dviju skupina. Korištene statističke metode su: Hi-kvadrat test, Mann Whitney U test i Wilcoxon test.

Rezultati: Medijan dobi svih bolesnika je 69 godina, a najučestaliji komorbiditet je hipertenzija (80,3 %). Superinfekciju je razvilo 70,2 % (221) bolesnika i to 37,1 % bakterijemiju, 35,6 % infekciju respiratornog trakta, a 8,3 % urinarnog infekciju. Bolesnici sa superinfekcijom su proveli značajno više dana u Respiracijskom centru, 95,9 % ih je intubirano i imali su više dana mehaničke ventilacije te značajno veću smrtnost (87,3 %). Najučestaliji uzročnik superinfekcije je *Acinetobacter baumannii* izoliran kod 51,2 % (124) bolesnika. Bolesnici sa razvijenom superinfekcijom su imali značajno više vrijednosti leukocita, CRP-a i PCT-a pri prijemu u Respiracijski centar.

Zaključak: Bolesnici sa razvijenom superinfekcijom su značajno češće imali smrtni ishod, češće su intubirani i proveli su značajno više dana na mehaničkoj ventilaciji i u Respiracijskom centru.

Ključne riječi: COVID-19, jedinica intenzivnog liječenja, mortalitet, sekundarna infekcija

8. SUMMARY

EFFECT OF SUPERINFECTION ON TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA IN RESPIRATORY CENTER KBC OSIJEK

Objectives: The aim of this study was to research the prevalence of superinfections in mechanically ventilated COVID-19 patients and to examine the difference in age, sex and comorbidities between patients without superinfection and with superinfection. The aim was to examine the length of ICU stay and outcomes among the two groups of COVID-19 patients.

Study Design: Cross-sectional study

Participants and Methods: The study included 315 SARS-CoV-2 positive patients hospitalized at Intensive care unit of the Clinical Hospital Centre Osijek during 2020. The patients were divided into group of patients without or with superinfection depending on the result of positive microbiology specimen or PCT levels of $> 1,00 \mu\text{g/L}$. The data were obtained from the disease history analysis and therapeutic lists and the differences between two groups were analysed. Statistical analysis was performed using Chi-square test, Mann Whitney U test and Wilcoxon test.

Results: The median age of patients was 69 years and hypertension was the most frequent comorbidity (80,3 %). Overall, 70,2 % (221) of patients developed superinfection, 37,1 % blood-stream infection, 35,6 % respiratory infection and 8,3 % urinary infection. Patients with secondary infections had increased length of ICU stay, increased mortality rate (87,3 %) and 95,2 % of them were intubated and required prolonged invasive mechanical ventilation. *Acinetobacter baumannii* was the most commonly isolated pathogen and was isolated in 51,2 % (124) of patients. Patients who developed superinfection had significantly higher levels of leukocytes, CRP and PCT at ICU admission.

Conclusion: COVID-19 patients who have developed superinfection had significantly higher mortality rates, were more frequently intubated, required prolonged invasive mechanical ventilation and longer ICU stay.

Keywords: COVID-19, intensive care unit, secondary infection, mortality

9. LITERATURA

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020.;22(1):19.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [pristupljeno 25.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Korajlija AL, Jokic-Begic N. COVID-19: Concerns and behaviours in Croatia. *Br J Health Psychol*. 2020.;25(4):849–55.
4. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, i ostali. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020.;20(6):697–706.
5. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, i ostali. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020.;1–18.
6. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020.;30(7):1346-1351.e2.
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, i ostali. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020.;12(4):372.
8. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020.;25(5):2000062.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.;323(13):1239.

10. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, i ostali. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020.;8(2):e000406.
11. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021.;172:112752.
12. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Buono RD, Costa F, i ostali. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020.;288(2):192–206.
13. Smjernice-COVID-19-27-11-2020.pdf. [pristupljeno 27.05.2021.]. Dostupno na: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/Smjernice-COVID-19-27-11-2020.pdf>
14. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, i ostali. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.;199(11):1368–76.
15. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, i ostali. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020.;12(13):12493–503.
16. Skevaki C, Fragkou PC, Cheng C, Xie M, Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect*. 2020.;81(2):205–12.
17. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, i ostali. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020.;1–34.
18. Bakaletz LO. Viral–bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*. 2017.;35:30–5.
19. Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M, Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017.;9:47–50.
20. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, i ostali. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020.;104(18):7777–85.

21. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, i ostali. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020.;26(12):1622–9.
22. Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. *Intenzivna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
23. François B, Laterre P-F, Luyt C-E, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020.;24(1):289.
24. Buehler PK, Zinkernagel AS, Hofmaenner DA, Garcia PDW, Acevedo CT, Gómez-Mejia A, i ostali. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep Med.* 2021. [prisutpljeno 25.05.2021.];0(0). Dostupno na: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791\(21\)00045-8](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791(21)00045-8)
25. van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J, van Berkel M, i ostali. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care.* 2020.;24(1):600.
26. Marušić M, urednik. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
27. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *CHEST.* 2021.;159(2):524–36.
28. Thomson RJ, Hunter J, Dutton J, Schneider J, Khosravi M, Casement A, i ostali. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLOS ONE.* 2020.;15(12):e0243710.
29. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, i ostali. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021.;47(1):60–73.

30. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020.;75(10):1340–9.
31. Prin M, Wunsch H. International comparisons of intensive care: informing outcomes and improving standards. *Curr Opin Crit Care*. 2012.;18(6):700–6.
32. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, i ostali. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020.;180(10):1345.
33. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, i ostali. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020.;9(1):1958–64.
34. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, i ostali. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.;8(5):475–81.
35. Bardi T, Pintado V, Gomez-Royo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, i ostali. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021.;40(3):495–502.
36. Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, Luyt C-E. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*. 2015.;46:S19–24.
37. Llitjos J-F, Bredin S, Lascarrou J-B, Soumagne T, Cojocaru M, Leclerc M, i ostali. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021.;11(1):20.
38. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, i ostali. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020.;71(9):2459–68.
39. Chang C-Y, Chan K-G. Underestimation of co-infections in COVID-19 due to non-discriminatory use of antibiotics. *J Infect*. 2020.;81(3):e29–30.

40. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, i ostali. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2020. [pristupljeno 27.05.2021.]; Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X20304043>
41. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, i ostali. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021.;27(3):451–7.
42. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020.;53(4):505–12.
43. Gugić M. Nalaz hemokulture i ishod liječenja u Zavodu za intenzivnu medicinu [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2019 [pristupljeno 27.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:359810>.
44. Jakić I. Odnos patogenih bakterija i broja leukocita u aspiratu traheje s ishodom liječenja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2019 [pristupljeno 27.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:787526>.
45. Sminderovac A. Infekcije urotrakta u Zavodu za intenzivnu medicinu u jednogodišnjem razdoblju [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2019 [pristupljeno 27.05.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:852171>.
46. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, i ostali. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014.;20(5):416–23.
47. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat Rev Microbiol*. 2018.;16(2):91–102.

48. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, i ostali. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020.;8(5):506–17.
49. Mehta Y, Gupta A, Todi S, Myatra S, Samaddar DP, Patil V, i ostali. Guidelines for prevention of hospital acquired infections. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2014.;18(3):149–63.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Ime i prezime: Nikolina Špoljarić
- Medicinski fakultet Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek
- Email: nikolinaspoljaric95@gmail.com
- Datum i mjesto rođenja: 5. prosinac 1995., Nova Gradiška
- Adresa: Naselje Urije 17, 35 400 Nova Gradiška
- Mobilni telefon: 0955118063

Školovanje:

- 2015.-2021. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku
- 2010.-2015. Srednja medicinska škola Slavonski Brod, smjer: Medicinska sestra/tehničar opće njege

Nagrade:

- Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2018./2019.