

# Smrtnost dugotrajno ventiliranih bolesnika s COVID-19 upalom pluća u korelaciji sa sekundarnim bakterijskim infekcijama

---

Paparić, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:076005>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ena Paparić

SMRTNOST DUGOTRAJNO VENTILIRANIH BOLESNIKA S COVID-19 UPALOM  
PLUĆA U KORELACIJI SA SEKUNDARNIM BAKTERIJSKIM INFEKCIJAMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ena Paparić

SMRTNOST DUGOTRAJNO VENTILIRANIH BOLESNIKA S COVID-19 UPALOM  
PLUĆA U KORELACIJI SA SEKUNDARNIM BAKTERIJSKIM INFEKCIJAMA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

**Mentor rada:** Izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.

**Komentor rada:** dr. sc. Mirna Bobinac, dr.med

**Diplomski rad ocjenjen je dana** \_\_\_\_\_ **u/na** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, **pred povjerenstvom u sastavu:**

1. Doc. dr. sc. Igor Barković
2. Prof. dr. sc. Ivan Bubić
3. Izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek

**Rad sadrži 27 stranica, 4 slike, 4 tablice, 16 literaturnih navoda.**

## ZAHVALE

Na početku i na kraju svega, nalazi se moja obitelj.

Bez njihove pomoći i podrške ne bih bila ono što jesam niti ovdje gdje jesam. Zahvaljujem im se na pruženoj podršci, bezuvjetnoj ljubavi i iskazanom povjerenju. Zahvaljujem im se na strpljenju i razumijevanju, posebno za vrijeme mnogobrojnih ispitnih rokova kao i u svim ostalim danima kada su studentske obveze uzele svoj danak. Posebno zahvaljujem svojoj majci Albini (tebi ni knjiga ne bi bila dovoljna), bratu Ivoru, ocu Robertu i baki Mariji.

Zahvaljujem i svojim prijateljima, onima koji su me dopratili na ovaj fakultet i onima koje sam imala čast steći za vrijeme studiranja. Naše kave, druženja i sve naše priče, definitivno su najljepše uspomene koje nosim sa sobom. Posebno zahvaljujem mojoj potpornoj stanici – Ivani, s tobom je i spremanje najtežih ispita bilo najbolji provod. Rebeka, ti i onako sve razumiješ.

Zahvaljujem svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Alenu Protiću, dr.med te komentoru dr. sc. Mirni Bobinac, dr.med na vođenju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada, kao i Kazimiru Juričiću, dr. med za savjete i pomoć pri prikupljanju podataka. Hvala i svima ostalima koji su na svoj način doprinijeli izradi.

Za kraj, hvala i svima onima koje nisam posebno navela. Imam čast i privilegiju biti okružena divnim ljudima te bi njihovo nabranje iziskivalo više vremena i stranica nego li je bilo potrebno za izradu ovog rada. Zbog toga, upućujem vam svima jedno veliko hvala uz želju da i dalje obogaćujete moj život svojim prisustvom.

## SADRŽAJ RADA

<b>1. UVOD I SVRHA RADA.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Teški akutni respiratorni sindrom korona virus 2.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Bolest uzrokovana SARS-CoV-2.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Upala pluća uzrokovana SARS-CoV-2 .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Komplikacije COVIDA-19.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5 Sekundarne bakterijske infekcije .....</b>	<b>6</b>
<b>1.6 Svrha rada .....</b>	<b>8</b>
<b>2. ISPITANICI I POSTUPCI .....</b>	<b>9</b>
<b>3. REZULTATI .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Opći podaci o ispitanicima .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2. Specifični podaci o ispitanicima .....</b>	<b>11</b>
3.2.1 Obilježja uzorka u ovisnosti o preživljenju.....	11
3.2.2 Uzročnici sekundarnih bakterijskih infekcija.....	13
3.2.3. Utjecaj dobi na razvoj sekundarne bakterijske infekcije.....	16
3.2.4. Utjecaj spola na razvoj sekundarne bakterijske infekcije.....	16
3.2.5. Utjecaj komorbiditeta na razvoj sekundarne bakterijske infekcije.....	16
<b>4. RASPRAVA.....</b>	<b>17</b>
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>20</b>
<b>6. SAŽETAK .....</b>	<b>21</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>23</b>
<b>8. LITERATURA.....</b>	<b>25</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>27</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ACE 2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

COVID – 19 – bolest uzrokovana SARS-CoV-2

CRC – COVID-19 respiracijski centar

IBIS – integrirani bolnički informatički sustav

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

RAAS - renin – angiotenzin – aldosteronskog sustava

RNK – ribonukleinska kiselina

SARS-CoV-2 – eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2

VAP – eng. ventilator-associated pneumonia – pneumonija povezana s mehaničkom ventilacijom

## 1. UVOD I SVRHA RADA

### 1.1 Teški akutni respiratorni sindrom korona virus 2

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) je RNK pozitivan virus iz porodice *Coronaviridae*, podporodica *Coronavirinae*. (1) Prvi koronavirus povezan sa SARS-om, SARS-CoV otkriven je 2002. godine i pripada rodu *Alfacoronavirus*, dok novootkriveni SARS-CoV-2 spada u rod *Betacoronavirus*. Genskom analizom utvrđeno je da je genom građen od 29891 nukleotida, koji kodiraju 9860 aminokiselina. Iako porijeklo virusa još uvijek nije u potpunosti potvrđeno, pretpostavlja se kako je došlo do prijenosa sa životinje na čovjeka, što potvrđuju i genetičke analize prema kojima je utvrđena sličnost SARS-CoV-2 s koronavirusima pronađenim u šišmiša. (1)

Virus je sklon mutacijama koje rezultiraju novim varijantama virusa, a od kraja 2019. do kraja 2021. opisano je 5 varijanti SARS-CoV-2:

1. Alpha varijanta - opisana u Velikoj Britaniji krajem prosinca 2020.
2. Beta varijanta – opisana u Južnoj Africi u prosincu 2020.
3. Gama varijanta – opisana u Brazilu početkom siječnja 2021.
4. Delta varijanta – opisana u Indiji u prosincu 2020.
5. Omikron varijanta – opisana u Južnoj Africi u studenom 2021. (1)

SARS-CoV-2 građen je od 4 glavna strukturalna proteina, 16 nestrukturalnih proteina te 5-8 dodatnih proteina. Glavni proteini su: protein šiljka (S), glikoprotein ovojnice (E), nukleokapsida (N) i membranski protein. (2) Može biti kružnog i eliptičnog oblika s dijametrom od 60 do 140nm.



Poput ostalih koronavirusa i SARS-CoV-2 osjetljiv je na ultraljubičasto svjetlo i visoku temperaturu, ali točna temperatura inaktivacije virusa još uvijek nije poznata. (1)

Virus se prenosi kapljično u bliskom kontaktu sa zaraženom osobom. Osim toga, virus dugo ostaje vijabilan i na različitim površinama. Prema istraživanju provedenom u Wuhanu, čestice virusa mogu biti vijabilne na bakrenim površinama 4 sata, na drvenim površinama i do jednog dana, a na plastici i nehrđajućem čeliku i nakon tri dana. Moguć je i vertikalni prijenos s majke na dijete. (1)

Nakon prijenosa u domaćina, SARS-CoV-2 veže se za epitelne stanice u usnoj i nosnoj šupljini. U oko 80% zaraženih, infekcija će ostati ograničena na gornji respiratorni sustav. (3) Ipak, virus može progradirati prema donjem dijelu dišnog sustava zahvaljujući proteinu šiljka koji se veže za ACE2 receptore koji se dominantno nalaze na alveolarnim stanicama tipa 2 u plućima. Osim u plućima, nalazimo ih i na epitelu gornjeg dijela jednjaka, enterocitima ileuma, miokardijalnim stanicama, stanicama proksimalnog tubula bubrega te epitelnim stanicama mjehura. (1,2)

Budući da virus primarno cilja respiratorni i krvožilni sustav, COVID-19 smatra se respiratornom i vaskularnom bolešću. (1)

## 1.2 Bolest uzrokovana SARS-CoV-2

Bolest uzrokovana SARS-CoV-2 prvi se puta spominje krajem prosinca 2019., kada se opisuju prvi slučajevi atipične pneumonije u Wuhanu, Kina. Nakon što se otkrilo da bolest uzrokuje korona virus, koristio se i termin bolest uzrokovana novim koronavirusom, odnosno COVID-19. U ožujku 2020., Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je COVID-19 globalnom pandemijom. (1)

Klinička slika COVIDA-19 raznolika je i varira od asimptomatskih slučajeva preko akutnog respiratornog distres sindroma do višestrukog organskog zatajenja.

Simptomatologija najčešće uključuje povišenje tjelesne temperature (78.8% – 88.8%), kašalj (53.9% – 67.8%), iskašljaj (33.7%) i opću slabost (37.9% – 38.1%). Česti simptomi su i dispneja (18.7%), grlobolja (13.9%) te glavobolja (13.6%). Osim simptoma zahvaćenosti respiratornog sustava, javljaju se i simptomi od strane gastrointestinalnog sustava poput mučnine, povraćanja, bolova u abdomen i proljeva. (4) Limfopenija je prisutna u većine pacijenata. (5)

U ovisnosti o simptomima i općem stanju oboljelog, možemo razlikovati tri grupe COVID-19 pacijenata.

Tablica 1. Klasifikacija COVIDA-19 prema kliničkoj prezentaciji. Prevedeno. (5)

Oblik COVIDA-19	Klinička prezentacija
Blagi i umjereni oblik	Minimalna prezentacija simptoma, s ili bez pneumonije
Teški oblik	Dispneja uz respiratornu frekvenciju $\geq 30$ u minuti, saturacija kisikom $\leq 95$ % ili parcijalni tlak kisika $\leq 300$ mmHg, multilobarni infiltrati ili progresija infiltrata za više od 50% unutar 48 sati.
Najteži oblik	Respiratorno zatajenje, septički šok, disfunkcija ostalih organa ili multiorgansko zatajenje.

Među rizike za razvoj oblika COVID-19 bolesti koji zahtjeva neku od metoda mehaničke ventilacije ubrajaju se životna dob preko 60 godina i pušenje te komorbiditeti poput pretilosti, kardiovaskularnih bolesti, kroničnih bubrežnih bolesti, dijabetesa, kroničnih plućnih bolesti te maligna bolest. (1)

### 1.3 Upala pluća uzrokovana SARS-CoV-2

Upala pluća jedna je od glavnih značajki COVIDA-19, a njen razvoj može se podijeliti u dvije faze. U prvoj, ranoj fazi dolazi do replikacije virusa i direktnog oštećenja tkiva. U drugoj, kasnoj fazi dolazi do upalnog odgovora. Inficirana stanica potiče upalni odgovor i aktivaciju limfocita T, monocita i neutrofila. Zbog aktivacije upalnih stanica dolazi do lučenja citokina poput tumor nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$ , interleukina 1 i 6, interleukina-1 $\beta$ , interferona- $\gamma$  i drugih. (1)

Sve navedeno dovodi do apoptoze pneumocita tipa II i gubitka surfaktanta. Lučenje velikih količina citokina može izazvati citokinsku oluju, pri čemu je posebno značajno otpuštanje IL-6 i TNF-  $\alpha$  u cirkulaciju, što uzrokuje sistemni upalni odgovor. Povećana propusnost krvnih žila dovodi do stvaranja plućnog edema, a patogeneza se objašnjava različitim mehanizmima poput direktnog oštećenja endotela i pojačane kontrakcije endotelne stanice, disregulacije renin – angiotenzin – aldosteronskog sustava (RAAS) zbog vezanja virusa na ACE2 receptore te aktivacije kalikrein – bradikinin puta. (1,3)

U konačnici, dolazi do oštećenja i kolapsa alveola što za posljedicu ima narušenu sposobnost izmjene plinova u plućima. (3)

## 1.4 Komplikacije COVIDA-19

Komplikacije COVIDA-19 javljaju se na različitim organskim sustavima. Najčešća komplikacija je akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). (1) Ostale komplikacije uključuju septički šok, pojavu aritmija i srčanog zatajenja, koagulopatije, akutnu bubrežnu ozljedu i akutno oštećenje jetre. (1,6)

ARDS je akutna insuficijencija pluća zbog difuzne upale plućnog parenhima. Karakteriziran je naglim nastupom, niskim stupnjem oksigenacije i bilateralnim plućnim infiltratima. Nastaje kao odgovor na upale različite etiologije. Započinje oštećenjem alveo-kapilarne membrane koje dovodi do edema i smanjene izmjene plinova.

Prema Berlinskoj definiciji, može se podijeliti u tri kategorije ovisno o stupnju hipoksije. Hipoksija se određuje prema omjeru kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) i kisika u udahnutom zraku ( $\text{FiO}_2$ ) koji je manji ili jednak 300 mmHg. (1,7)

Tablica 2: Kategorije akutnog respiratornog distress sindroma. Prevedeno. (1)

Kategorija ARDS-a	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
Blagi	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
Umjeren	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
Teški	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

Kako dolazi do oštećenja pneumocita tipa 1 i vaskularnog endotela, histološki se u ARDS-u mogu naći hijaline membrane, difuzna oštećenja alveo-kapilarne membrane i intersticijski edem u akutnoj fazi te proliferacija fibroblasta i miofibroblasta u kasnijoj, proliferativnoj fazi. (6–8)

Ipak, kod ARDS-a uzrokovanog SARS-CoV-2 virusom, uz gore opisanu histološku sliku, pojavljuju se plućni mikrotrombi, odnosno dolazi do diseminirane intravaskularne koagulacije koja rezultira stvaranjem tromba u malim krvnim žilama pluća. Smatra se kako bi to mogao biti uzrok povećanih krvnih žila pluća koje se opisuju na CT-u, a rijetko se viđaju u ARDS-u nepovezanim s COVID-19. (6,8)

### 1.5 Sekundarne bakterijske infekcije

Sekundarne bakterijske infekcije jesu one koje se nadovezuju na već postojeću virusnu infekciju. Poznato je kako je virusna infekcija predispozicijski čimbenik za nastanak sekundarne bakterijske infekcije zbog međudjelovanja virusa, bakterija i imunskog sustava. Imunosni odgovor na akutnu virusnu infekciju dovodi do promjena u strukturi i funkcioniranju mikrobioma respiratornog i gastrointestinalnog sustava što ima za posljedicu modulaciju imunskog odgovora usmjerenog na sekundarne bakterijske patogene. (9)

Uzročnici sekundarnih bakterijskih infekcija kod hospitaliziranih pacijenata koji su bili na dugotrajnoj mehaničkoj ventilaciji zbog COVID-19 pneumonije razlikuju se u ovisnosti o istraživanju, a među opisanima su najčešći *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. (10)

*Acinetobacter baumannii* je aerobni, gram negativni, nepokretni kokobacil. Na katalazu je pozitivan, a na koagulazu negativan. Prisutni su u tlu i vodi, ali mogu biti i dio flore kože i sluznica u ljudi. Uzrokuju respiratorne i urinarne infekcije, a važan je i kao patogen u jedinicama intenzivnog liječenja. Posebno često izolira ga se kao uzročnika pneumonija povezanih sa strojnom ventilacijom, a čimbenici rizika za infekciju jesu produženo bolničko liječenje, boravak u jedinici intenzivnog liječenja, strojna ventilacija te nedavni kirurški zahvat ili provođenje invazivnih terapijskih postupaka. Liječi se najčešće karbapenemima te sulbaktamom. (11)

*Pseudomonas aeruginosa* je asporogeni, aerobni, gram negativni štapić. U preparatu bojenom po Gramu bacili mogu biti samostalni ili se pojavljivati u parovima ili lancima. Posjeduju bič pa su pokretni. Nalaze se na raznim mjestima u okolišu, ali i na javnim kupalištima, u kozmetici te raznim drugim uporabnim predmetima. Može uzrokovati respiratorne i mokraćne infekcije, infekcije središnjeg živčanog sustava, infekcije kože, mekih tkiva te kostiju i zglobova, bakterijemiju i sepsu. Najčešće se radi o oportunističkim infekcijama u imunokompromitiranih bolesnika. U liječenju se koriste antipseudomonasni penicilini, karbapenemi, monobaktami, fluorokinoloni i aminoglikozidi. (11)

*Klebsiella pneumoniae* je gram negativni, inkapsulirani štapić. Živi u probavnom sustavu ljudi i životinja, ali mogu se naći i u slobodnoj prirodi. Najčešće izaziva infekcije respiratornog i mokraćnog sustava, ali u stanjima smanjene otpornosti organizma može izazvati infekcije u različitim sustavima. Zbog visoke otpornosti na različite antibiotike, prije liječenja potrebno je napraviti test osjetljivosti, a najčešće se liječe ciprofloksacinom. (11)

## 1.6 Svrha rada

Ovim istraživanjem željelo se vidjeti kakav je utjecaj sekundarnih bakterijskih infekcija na smrtnost pacijenta koji su dugotrajno mehanički ventilirani zbog pneumonije uzrokovane SARS-CoV-2. Cilj je bio usporediti različite grupe pacijenata koji su zaprimljeni u KBC-u Rijeka u periodu od 25.02.2020 do 15.10.2021. ovisno o uzročnicima sekundarnih bakterijskih infekcija te njihovo preživljenje, odnosno smrtnost.

Specifični ciljevi su:

1. Utvrditi koji su bili najčešći mikrobiološki izolati u pacijenata sa sekundarnim bakterijskim infekcijama.
2. Utvrditi postoje li razlike u dobi, spolu i komorbiditetima između pacijenata koji su razvili sekundarnu bakterijsku infekciju u odnosu na pacijente koji nisu.
3. Utvrditi postoji li razlika u preživljenju između pacijenata koji su imali sekundarnu bakterijsku infekciju u odnosu na pacijente koji nisu imali sekundarnu bakterijsku infekciju.

## 2. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje obuhvaća pacijente koji su bili hospitalizirani u KBC-u Rijeka zbog COVID-19 infekcije, a koji su na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji bili i nakon 21. dana bolesti. Analiza podataka je retrospektivna za pacijente zaprimljene u KBC Rijeka u periodu od 25.02.2020 do 15.10.2021. Podaci o pacijentima prikupljeni su iz integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) pod nadzorom mentora i komentora rada uz odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka (klasa: 003-05/22-1/44 ur.broj: 2170-29-02/1-22-2)

Prikupljeni podaci uključuju dob i spol pacijenta, datum prijema u COVID-19 respiratorni centar (CRC), dan bolesti prilikom prijema u CRC, trajanje invazivne mehaničke ventilacije, pridružene komorbiditete, bakterije izolirane iz mikrobioloških uzoraka pacijenata sa sekundarnom bakterijskom infekcijom te ishod liječenja.

Podaci su statistički obrađeni, a rezultati su kvantitativno i u postocima prikazani tabličnim i slikovnim prikazom.

Uzorak čini 99 pacijenata.

Od komorbiditeta ispitivani su arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca te šećerna bolest.

Od mikrobioloških izolata praćeni su sljedeći uzročnici: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* te meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA).

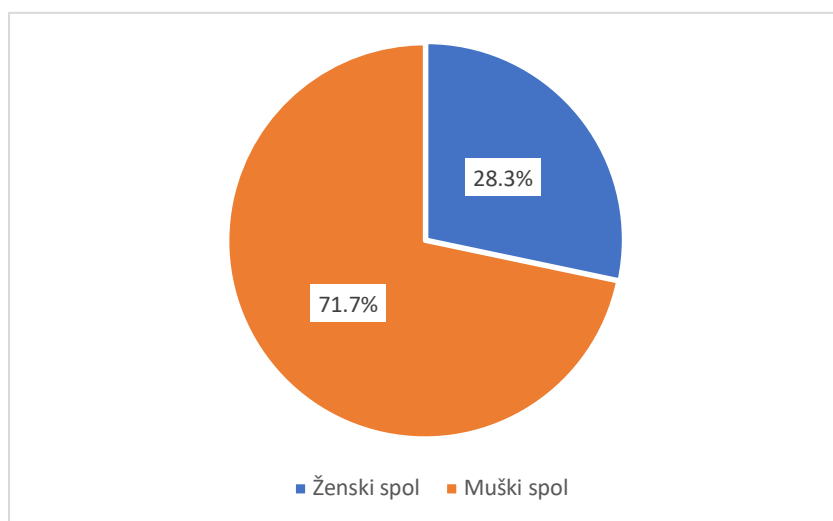


### 3. REZULTATI

Obradom podataka prikupljenih o bolesnicima koji su dugotrajno mehanički ventilirani zbog COVID-19 pneumonije na Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli KBC-a Rijeka dobiveni su sljedeći rezultati koji su prikazani tabličnim i slikovnim putem. Podaci su prikazani u dvije kategorije, opći i specifični.

#### 3.1 Opći podaci o ispitanicima

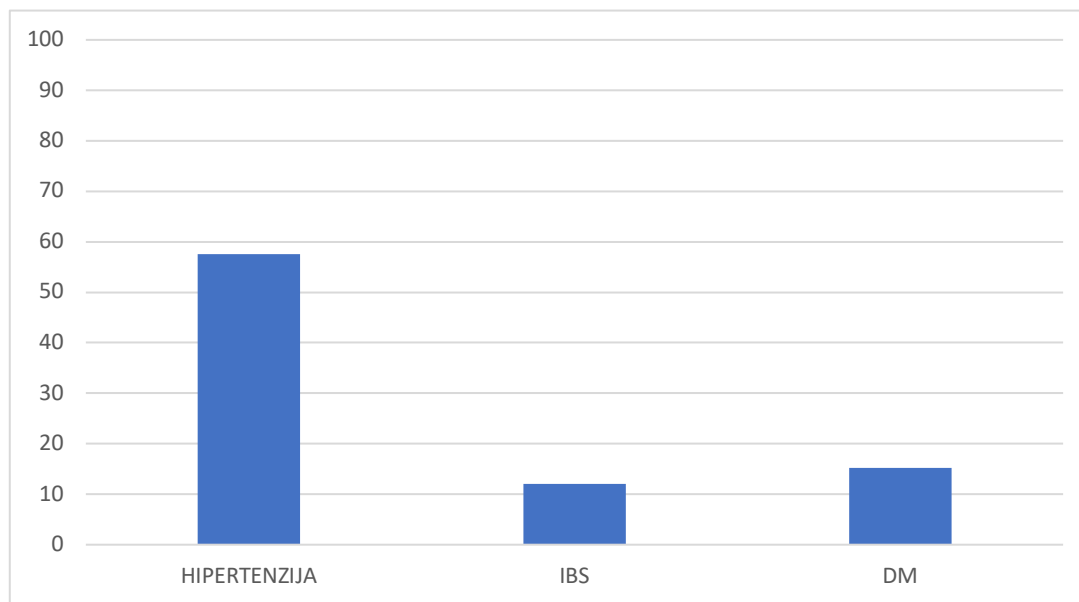
U navedenom periodu na Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli KBC-a Rijeka hospitalizirano je 99 pacijenata koji su zahtijevali dugotrajnu mehaničku ventilaciju, uz prosječnu dob od 66.7 godina uz standardnu devijaciju  $\pm 10.4$ .



Slika 1: Podjela ispitanika prema spolu

Pacijenti su zaprimani u COVID-19 respiracijski centar (CRC) u prosjeku 13.8. dan bolesti uz standardnu devijaciju  $\pm 6.1$  dan, a potporu disanju u vidu invazivne mehaničke ventilacije trebali su kroz 16.1 dan uz standardnu devijaciju  $\pm 8.5$  dana.

Od ispitivanih komorbiditeta, ishemijsku bolest srca imalo je 12.1% pacijenata, hipertenziju je imalo 57.6% pacijenata dok je od šećerne bolesti bolovalo 15.2% ispitanika.



IBS – ishemijska bolest srca; DM – šećerna bolest

Slika 2: Udio pojedinih komorbiditeta u ispitanom uzorku

Sekundarna bakterijska infekcija zabilježena je kod 80.8% ispitanika.

### 3.2. Specifični podaci o ispitanicima

#### 3.2.1 Obilježja uzorka u ovisnosti o preživljenju

Među pacijentima koji su preminuli bilo je 27.0% osoba ženskog spola i 73.0% osoba muškog spola. Prosječna dob bila je 67.4 godine uz standardnu devijaciju od +/- 11.1 godina. Pacijenti su na CRC zaprimani u prosjeku 14. dan bolesti uz standardnu devijaciju od +/- 6.9 dana, a na mehaničkoj ventilaciji proveli su prosječno 16.1 dan uz standardnu devijaciju od 9.3 dana.

Od ispitivanih uzročnika bakterijskih superinfekcija, pacijenti koji su preminuli imali su u prosjeku 1.33 uzročnika uz standardnu devijaciju od +/- 1.

Među pacijentima koji su preživjeli bilo je 30.6% osoba ženskog spola i 69.4% osoba muškog spola. Prosječna dob bila je 65.5 godina uz standardnu devijaciju od +/- 9.4 godine. Pacijenti su na CRC zaprimani u prosjeku 13.7 dana bolesti uz standardnu devijaciju od +/- 6.9 dana, a na mehaničkoj ventilaciji proveli su prosječno 16.1 dan uz standardnu devijaciju od 6.9 dana.

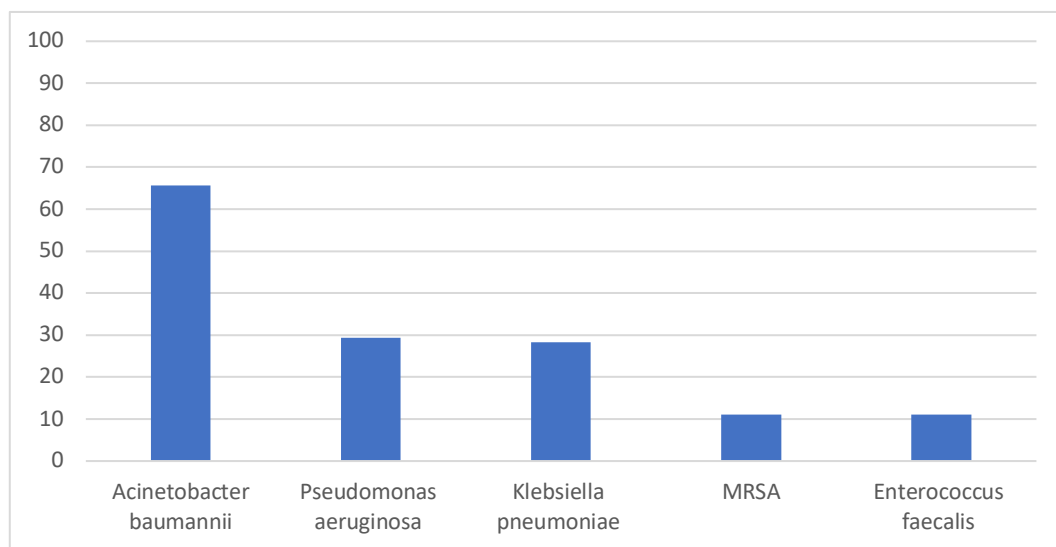
Od ispitivanih uzročnika sekundarnih bakterijski infekcija pacijenti koji su preživjeli imali su u prosjeku 1.6 uzročnika uz standardnu devijaciju od +/- 1.

Tablica 3: Usporedba obilježja za preživjele i preminule pacijente

	PREŽIVJELI	PREMINULI
Ukupno ispitanika (n)	36	63
Muški spol	69.4 %	73.0 %
Ženski spol	30.6 %	27.0 %
Prosječna dob	65.5	67,4
Dan bolesti kod prijema	13.7	14
Dani mehaničke ventilacije	16.1	16.1
Ishemijska bolest srca	5.6 %	15.9 %
Arterijska hipertenzija	58.3 %	57.1 %
Šećerna bolest	16.7 %	27 %

### 3.2.2 Uzročnici sekundarnih bakterijskih infekcija

Među najčešćim mikrobiološkim izolatima ubrajaju se *Acinetobacter baumannii*, izoliran u 65,7% ispitanika, *Pseudomonas aeruginosa* u 29,3% i *Klebsiella pneumoniae* u 28,3%. *Enterococcus faecium* izoliran je u 11,1% ispitanika te MRSA u 11,1%.



Slika 3: Udio izoliranih uzročnika bakterijskih superinfekcija u ispitanom uzorku

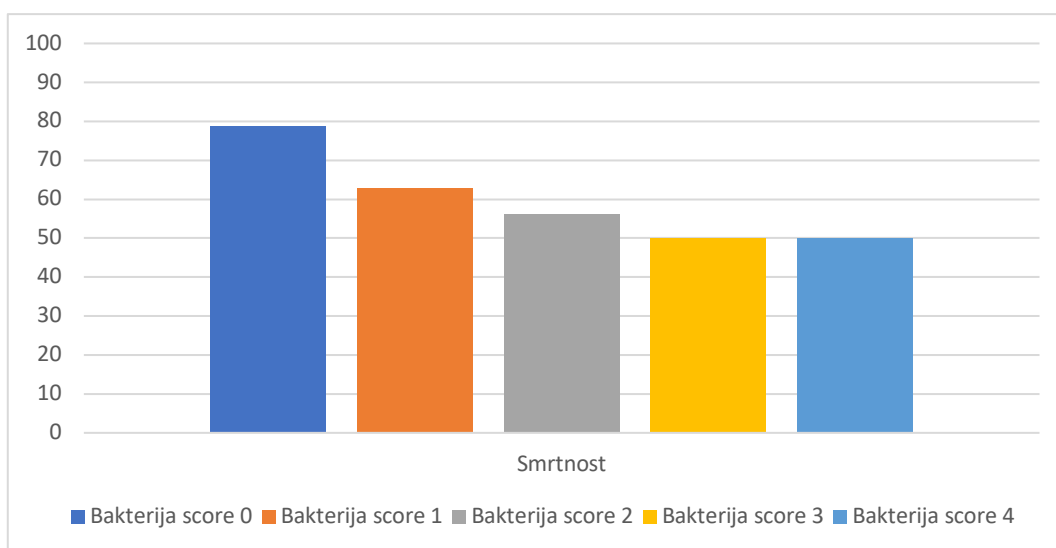
Kod pacijenata koji su imali zabilježenu infekciju *Acinetobacterom baumannii*, smrtnost je iznosila 60%. Smrtnost kod pacijenata koji nisu imali zabilježenu infekciju *Acinetobacterom baumannii* iznosila je 70,6%.

Kod pacijenata koji su imali zabilježenu infekciju *Pseudomonasom aeruginosa*, smrtnost je iznosila 48,3%. Kod pacijenata koji nisu imali zabilježenu infekciju *Pseudomonasom aeruginosa*, smrtnost je iznosila 70%.

Kod pacijenata koji su imali zabilježenu infekciju *Klebsiellom pneumoniae* smrtnost je iznosila 64,9%. Kod pacijenata koji nisu imali zabilježenu infekciju *Klebsiellom pneumoniae* smrtnost je iznosila 63,4%.

Nadalje, postoje pacijenti koji su imali koinfekciju s više od dvije bakterije. Zbog toga je korišten termin bakterija score kojim se opisuje koliko je od pet uzročnika, koji su praćeni u ovom ispitivanju, izolirano kod pojedinog ispitanika.

Pacijenti koji nisu imali niti jednu sekundarnu bakterijsku infekciju čine 19.2% ispitanika. Pacijenti kod kojih je izoliran jedan uzročnik sekundarne bakterijske infekcije čine 35.4% ispitanika, dva uzročnika sekundarne bakterijske infekcije izolirana su kod 28.3% ispitanika, dok su tri uzročnika sekundarne bakterijske infekcije izolirana kod 12.1% ispitanika. Pacijenti kod kojih su izolirana četiri uzročnika sekundarne bakterijske infekcije čine 2% ispitanika.



Slika 4: Grafički prikaz smrtnosti u odnosu na broj izoliranih uzročnika bakterijske superinfekcije

Upravo zbog čestih koinfekcija, dodatno su izdvojene dvije grupe pacijenata. Prvu grupu čine pacijenti kod kojih su izolirane bakterije *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, dok drugu grupu čine pacijenti kod kojih su izolirani *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*.

Tablica 4: Usporedba obilježja za pacijente koji su imali koinfekciju *Acinetobacterom baumannii* i *Pseudomonasom aeruginosa* te *Acinetobacterom baumannii* i *Klebsielom pneumoniae*

	<i>Acinetobacter baumannii</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> i <i>Klebsiela pneumoniae</i>
Ukupno pacijenata koji su imali koinfekciju	21	22
Muški spol	85.7%	90.9%
Ženski spol	14.3%	9.1%
Prosječna dob	64.4	64.8
Dan bolesti kod prijema	14.2	12.3
Dani mehaničke ventilacije	20.8	21.8
Ishemijska bolest srca	0%	4.5%
Arterijska hipertenzija	52.4%	50%
Šećerna bolest	14.4%	22.7%

Fisherovim egzaktnim testom uspoređena je smrtnost kod ispitanika koji su imali sekundarnu bakterijsku infekciju *Acinetobacterom baumannii* i *Pseudomonasom aeruginosa* u odnosu na pacijente koji nisu imali koinfekciju navedenim bakterijama. Nije utvrđena statistički značajna razlika.

Fisherovim egzaktnim testom uspoređena je smrtnosti kod ispitanika koji su imali sekundarnu bakterijsku infekciju *Acinetobacterom baumannii* i *Klebsielom pneumoniae* u odnosu na pacijente koji nisu imali koinfekciju navedenim bakterijama. Nije utvrđena statistički značajna razlika.

### 3.2.3. Utjecaj dobi na razvoj sekundarne bakterijske infekcije

Prosječna dob ispitanika iznosila je 66.7 godina uz standardnu devijaciju +/- 10.4 godina. Za svaku od pet ispitivanih bakterija određena je prosječna dob ispitanika kod kojih je izolirana. Hi-kvadrat testom nije utvrđena povezanost dobi pacijenata s razvojem sekundarne bakterijske infekcije.

### 3.2.4. Utjecaj spola na razvoj sekundarne bakterijske infekcije

Od ukupnog uzorka ispitanika 28.3% ispitanika je ženskog spola, a 71.7% muškog spola. Hi-kvadrat testom nije utvrđena povezanost spola s razvojem sekundarne bakterijske infekcije.

### 3.2.5. Utjecaj komorbiditeta na razvoj sekundarne bakterijske infekcije

Ispitivano je postojanje pet uzročnika sekundarne bakterijske infekcije: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* i MRSA te kombinacija sekundarne bakterijske infekcije *Acinetobacterom baumannii* i *Pseudomonasom aeruginosa*, odnosno, *Acinetobacterom baumannii* i *Klebsiellom pneumoniae*. Ispitivano je postojanje tri komorbiditeta kod pacijenata, a to su ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija i šećerna bolest. Hi-kvadrat testom nije utvrđena povezanost između prethodno navedenih komorbiditeta te razvoja sekundarne bakterijske infekcije.

#### 4. RASPRAVA

Bakterijski patogeni često su izolirani u pacijenata s virusnim infekcijama kao uzročnici superinfekcija te su zbog toga jedan od faktora koji utječe na ishod bolesti. (12)

Povezanost virusnih i bakterijskih infekcija, odnosno, pojavnost sekundarnih bakterijskih infekcija ispitivana je i kod drugih virusnih infekcija, poput influenze, ali i MERS-a te SARS-a kod kojega se sekundarna bakterijska infekcija pojavljivala kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji u čak 25% ispitanih slučajeva u jednom centru. (13)

U posljednje dvije godine, objavljeno je više radova koji su ispitivali vezu između COVID-19 bolesti i sekundarnih bakterijskih infekcija.

Prosječnu dob ispitanika varira od 59.7 do 64.8 godina (14–16), a u našem istraživanju nešto je viša i iznosi 66.7 godina uz standardnu devijaciju +/- 10.4.

Što se tiče zastupljenosti pojedinog spola, dobiveni podaci podudaraju se s podacima u ostalim istraživanjima u kojima je veća populacija muškog spola. Muškarci su zastupljeni s od 67.9% kod Ripa i suradnika (15) do čak 84.2% kod Zhanga i suradnika (14), što je konzistentno sa 71.7% u našem istraživanju.

Postotak pacijenata koji su razvili bakterijsku superinfekciju varira od 5.9% do 83.3 % u dostupnim istraživanjima ovisno o težini kliničke slike koju su imali ispitivani pacijenti. (10,12,14–16) Prema studiji provedenoj na IRCCS San Raffaele Scientific Institute u Milanu (15) u koju su bili uključeni svi COVID-19 pozitivni pacijenti koji su bili hospitalizirani postotak sekundarnih bakterijskih infekcija iznosi 9.3%. Dok je istraživanje koje je obuhvaćalo pacijente oboljele od teškog i najtežeg oblika COVIDA-19 utvrdilo incidenciju sekundarne bakterijske infekcije od 57.9%. (14)



Prema gore navedenim podacima, postotak pacijenata liječenih u KBC-u Rijeka koji su imali sekundarnu bakterijsku infekciju bio je viši. Međutim, u navedenom istraživanju se radilo isključivo o pacijentima oboljelim od najtežeg oblika COVIDA-19 koji su invazivno mehanički ventilirani nakon 21. dana od početka perioda zaraznosti bolesnika. Uzevši u obzir samo pacijente kod kojih se radilo o najtežem obliku COVID-19 bolesti Zhang i suradnici (14) navode incidenciju od 83.3% za sekundarne bakterijske infekcije. Navedeni podatak za pacijente oboljele od najtežeg oblika COVIDA-19 odgovara postotku od 80.8% dobivenom u našem istraživanju.

Komorbiditeti ispitivani u našem istraživanju su hipertenzija, ishemijska bolest srca i šećerna bolest, a iste komorbiditete ispitivali su Ripa i suradnici (15). Prema njima, od hipertenzije je bolovalo 46.8% što je niži postotak nego u našem istraživanju budući da je zabilježeno 57.6% pacijenata s hipertenzijom. Ipak, u njihovom je istraživanju viši postotak pacijenata oboljelih od ishemijske bolesti srca u usporedbi s 12.1% u našem istraživanju, kao i viši postotak pacijenata oboljelih od šećerne bolesti kojih je u našem istraživanju 15.2%, dok kod Ripa i suradnika (15) iznosi 18%.

Prema dostupnim podacima, postotak *Enterococcus faecium* varira od 0.4% do 23.7% (10,14) dok u našem istraživanju iznosi 65.7%.

Zhang i suradnici (14) infekciju *Acinetobacterom baumannii* navode u 21,1% što je niže nego 65,7% u našem istraživanju. Postotak pacijenata sa sekundarnom bakterijskom infekcijom *Klebsiellom pneumoniae* u rasponu je od 4.9% do 28.9% (10,14) dok je prema našim podacima 29.3%.

Međutim, ovdje treba naglasiti i uzeti u obzir da su različiti radovi i studije rađeni obrađujući podatke pacijenata koji su se prezentirali drugačijom kliničkom slikom, odnosno, drugačijom

kategorijom COVIDA-19. U studiji koju su proveli Vacheron i suradnici (10) uključeni su svi pacijenti koji su barem dva dana proveli na odjelu intenzivnog liječenja te bili na mehaničkoj ventilaciji, neovisno o trajanju iste. U ostalim navedenim radovima, ispitanici bili i pacijenti oboljeli od srednjeg i teškog oblika COVIDA-19 koji su bili hospitalizirani. Budući da je veliki broj pacijenata oboljelih od srednjeg i teškog oblika COVIDA-19 u KBC-u Rijeka bio hospitaliziran i liječen u CRC-u, pacijenti na Odjelu intenzivnog liječenja koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem bolovali su od najtežeg oblika COVIDA-19 te su invazivno mehanički ventilirani i nakon 21. dana od početka perioda infektivnosti.

Iako prema našim podacima u smrtnosti pacijenata sa sekundarnim bakterijskim infekcijama u odnosu na pacijente bez sekundarnih bakterijskih infekcija nije pronađena statistički značajna razlika, u istraživanju Ripa i suradnika (15), razlika jeste statistički značajna uz  $p < 0.001$ . Razlika u zaključcima može biti posljedica manje smrtnosti, 26.5% u odnosu na 63.6% u našem istraživanju, zajedno sa smanjenim brojem pacijenata sa sekundarnim bakterijskim infekcijama koje kod Ripa i suradnika (15) iznosi 9.3% u odnosu na 80.8% u gore opisanim rezultatima, odnosno, treba uzeti u obzir da se u našem istraživanju radilo isključivo o dugotrajno mehanički ventiliranim pacijentima dok su Ripa i suradnici (15) obrađivali podatke svih hospitaliziranih COVID-19 pacijenata.

## 5. ZAKLJUČAK

U ovom su radu obrađeni podaci prikupljeni od 99 pacijenata hospitaliziranih u KBC-u Rijeka zbog COVID-19 infekcije, a koji su na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji bili i nakon 21. dana bolesti.

Obradom podataka nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnosti ovisno o tome jesu li pacijenti razvili sekundarnu bakterijsku infekciju ili ne, dok su pojedina istraživanja utvrdila da postoji razlika u smrtnosti.

Među najčešćim mikrobiološkim izolatima ubrajaju se *Acinetobacter baumannii*, izoliran je u 65.7% ispitanika, *Klebsiella pneumoniae* u 28.3% i *Pseudomonas aeruginosa* u 29.3%.

Nije pronađena statistički značajna razlika u razvoju sekundarne bakterijske infekcije u ovisnosti o spolu ili dobi. Ispitivani komorbiditeti, arterijska hipertenzija i ishemijska bolest srca nisu imali utjecaja na razvoj sekundarne bakterijske infekcije.

U konačnici, postotak sekundarne bakterijske infekcije u COVID-19 pacijenata svakako je značajan, a njihov utjecaj na smrtnost potrebno je detaljnije istražiti na globalnoj razini uzimajući u obzir i kliničku sliku, odnosno težinu COVIDA-19 u pacijenata kod kojih se isto ispituje.

## 6. SAŽETAK

Bolest uzrokovana SARS-CoV-2 prvi se puta spominje krajem prosinca 2019., kada se opisuju prvi slučajevi atipične pneumonije u Wuhanu, Kina. Klinička slika COVIDA-19 raznolika je i varira od asimptomatskih slučajeva preko akutnog respiratornog distres sindroma do višestrukog organskog zatajenja uz upala pluća kao jednu od glavnih značajki COVIDA-19.

Bakterijski patogeni često su izolirani u pacijenata s virusnim infekcijama kao uzročnici sekundarnih bakterijski infekcija zbog toga jer imunosni odgovor na akutnu virusnu infekciju dovodi do promjena u strukturi i funkcioniranju mikrobioma respiratornog i gastrointestinalnog sustava što ima za posljedicu modulaciju imunosnog odgovora. Sekundarna bakterijska infekcija može se razviti odmah po infekciji SARS-CoV-2 virusom ili nastupiti u fazi oporavka.

Analizirani su podaci prikupljeni od 99 pacijenata koji su bili hospitalizirani na Odjelu intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli KBC-a Rijeka. Većina ispitanika bila je muškog spola, njih 71.7% što je u skladu s podacima u ostalim istraživanjima koja su se bavila ovim pitanjem. Prosječna dob iznosila je 66.7 godina pa je tako nešto viša od one u referentim istraživanjima gdje iznosi 59.7 – 64.8 godina. Većina pacijenata razvila je sekundarnu bakterijsku infekciju, njih 80.8%. Postotak pacijenata koji su razvili sekundarnu bakterijsku infekciju varira od 5.9% do 83.3 % u dostupnim istraživanjima, ovisno o težini kliničke slike kojom

su se prezentirali ispitivani pacijenti, dok su ispitanici u našem istraživanju bolovali od najtežeg oblika COVIDA-19 i bili dugotrajno mehanički ventilirani.

Nije pronađena statistički značajna razlika u razvoju sekundarne bakterijske infekcije u ovisnosti o spolu niti dobi.

Nije pronađena statistički značajna razlika u razvoju sekundarne bakterijske infekcije u ovisnosti o ishemijskoj bolesti srca, arterijskoj hipertenziji i šećernoj bolesti.

U našem istraživanju, nije utvrđena statistički značajna razlika u smrtnosti između pacijenata koji su razvili sekundarnu bakterijsku infekciju u odnosu na pacijente koji nisu razvili sekundarnu bakterijsku infekciju.

## 7. SUMMARY

The disease caused by SARS-CoV-2 was first mentioned in late December 2019, when the first cases of atypical pneumonia were described in Wuhan, China. The clinical presentation of COVID-19 varies from asymptomatic cases and acute respiratory distress syndrome to multiple organ failure. However, atypical pneumonia is one of the main features of COVID-19.

Bacterial pathogens are often isolated in patients with viral infections as causes of secondary bacterial infections because the immune response to acute viral infection leads to changes in the structure and function of the respiratory and gastrointestinal microbiome resulting in modulation of the immune response. Secondary bacterial infection can develop immediately after SARS-CoV-2 infection or occur in the recovery phase.

Analyzed data was collected from 99 patients who were hospitalized in the Department of Anesthesiology, Intensive Medicine and Pain Treatment Clinic of Clinical Hospital Center Rijeka majority of patients were male, 71.7% of them, which is in line with data from other studies that addressed this issue. The average age was 66.7 years, which is slightly higher than in the reference surveys (59.7 – 64.8 years). Most patients have developed a secondary bacterial infection, 80.8% of them. The percentage of patients who developed secondary bacterial infection ranged from 5.9% to 83.3% in the available studies, depending on the severity of the clinical presentation of the subjects. Data used in our study is only from patients with most severe form of COVID-19 treated in Intensive Care Unit and long term mechanically ventilated.

No statistically significant difference was found in the development of secondary bacterial infection depending on gender or age.

No statistically significant difference was found in the development of secondary bacterial infection depending on arterial hypertension, ischemic heart disease or diabetes.

In our study, no statistically significant difference in mortality was found between patients who developed secondary bacterial infection compared to those who didn't developed secondary bacterial infection.

## 8. LITERATURA

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn CS, di Napoli R. Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2022 [citirano 11.02.2022]; Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? Vol. 92, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 719–25.
3. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Vol. 8, Frontiers in Public Health. Frontiers Media S.A.; 2020.
4. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. Journal of Medical Virology. 2021 svibanj 1;93(3):1449–58.
5. Shi Y, Wang G, Cai X peng, Deng J wen, Zheng L, Zhu H hong, et al. An overview of COVID-19. Vol. 21, Journal of Zhejiang University: Science B. Zhejiang University Press; 2020. p. 343–60.
6. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Vol. 213, Medical Journal of Australia. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 54-56.e1.
7. Diamond M, Peniston LH, Sanghavi D, Mahapatra S. Acute Respiratory Distress Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf. [citirano 11.02.2022]; Dostupno na: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/#\\_NBK436002\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/#_NBK436002_pubdet_)
8. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. Vol. 176, Respiratory Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2021.



9. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
10. Vacheron CH, Lepape A, Savey A, Machut A, Timsit JF, Vanhems P, et al. Increased Incidence of Ventilator-Acquired Pneumonia in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Multicentric Cohort Study\*. *Critical Care Medicine*. 2022 ožujak 1;50(3):449–59.
11. Kalenić S, i suradnici. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. p. 197–225
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 1622–9.
13. Wu CP, Adhi F, Highland K. Recognition and management of respiratory coinfection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19: objavljeno 27 travnja, 2020. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(5):659–63.
14. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerging Microbes and Infections*. 2020 siječanj 1;9(1):1958–64.
15. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 ožujak 1;27(3):451–7.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 svibanj 1;8(5):475–81.

## 9. ŽIVOTOPIS

Ena Paparić rođena je Rijeci, a djetinjstvo je provela u Loparu, na otoku Rabu. Završila je Osnovnu školu Ivana Rabljanina Rab na Rabu kao i osnovnu Glazbenu školu Ivana Matetića Ronjgova - područni odjel Rab. Od ranog djetinjstva aktivna je članica KUD-a San Marino iz Lopara.

Srednju školu upisuje u Rijeci te 2016. godine završava Gimnaziju Andrije Mohorovičića Rijeka.

Po završenoj srednjoj školi upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, kojeg završava 2022. godine. Za vrijeme studiranja bila je članica udruge FOSS MEDRI te je sudjelovala u organizaciji projekata udruge. U vrijeme COVID-19 pandemije volontirala je u KBC-u Rijeka na COVID odjelu.

Govori engleski jezik na razini B2/C1, talijanski jezik na razini B1 te njemački jezik na razini A2.

U slobodno vrijeme piše poeziju i prozu.

**ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA**

**Predmet:** istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

**Smrtnost dugotrajno ventiliranih bolesnika s COVID-19 upalom pluća u korelaciji sa sekundarnim bakterijskim infekcijama**

**Glavni istraživač:** Ena Paparić

**Mentor:** izv.prof.dr.sc. Alen Protić, dr.med.

**Mjesto istraživanja:** KBC Rijeka, Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli

**Pregledani dokumenti:**

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnika Klinike za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli
- Suglasnost mentora

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO**  
**SJEDNICA ODRŽANA: 26. svibnja 2022.**

**NA SJEDNICI SUDJELOVALI:**

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.  
prof.dr.sc. Iva Sorta-Bilajac Turina, dr.med., univ.mag.med.  
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.  
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.  
prof.prim.dr.sc. Miranda Muhvić Urek, dr.med.dent.  
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/44  
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 26. svibnja 2022.

**Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:**  
Zamjenik Predsjednice povjerenstva  
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

