

Primjena antibiotske terapije u COVID-19 pandemiji : retrospektivno kohortno istraživanje bolesnika KBC-a Split

Starčević, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:793100>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dora Starčević

**PRIMJENA ANTIBIOTSKE TERAPIJE U COVID-19 PANDEMIJI
RETROSPEKTIVNO KOHORTNO ISTRAŽIVANJE BOLESNIKA
KBC SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentorica:

izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med.

Komentorica:

doc. dr. sc. Shelly Pranić

Split, srpanj 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dora Starčević

**PRIMJENA ANTIBIOTSKE TERAPIJE U COVID-19 PANDEMIJI
RETROSPEKTIVNO KOHORTNO ISTRAŽIVANJE BOLESNIKA
KBC SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentorica:

izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med.

Komentorica:

doc. dr. sc. Shelly Pranić

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Antibiotici.....	2
1.1.1. Podjela i mehanizam djelovanja antibiotika.....	2
1.2. Primjena antibiotika u dentalnoj medicini	4
1.2.1. Najčešće korišteni antibiotici u dentalnoj medicini	5
1.3. Štetni učinci antibiotske terapije	8
1.4. Interakcije kod primjene antibiotske terapije	10
1.5. COVID-19.....	11
1.5.1. Širenje bolesti i klinička slika	12
1.5.2. Dijagnostika i laboratorijski parametri.....	13
1.5.3. Liječenje	14
1.5.4. Cjepivo	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	18
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	20
3.1. Ispitanici i dizajn istraživanja.....	21
3.2. Postupci	21
3.3. Statistička analiza.....	22
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	31
6. ZAKLJUČCI.....	36
7. LITERATURA.....	38
8. SAŽETAK.....	43
9. SUMMARY	45
10. ŽIVOTOPIS	47
11. DODATAK.....	49

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Mudnić: hvala Vam na svakom savjetu, stručnom vodstvu i trudu koji ste uložili.

Veliko hvala komentorici, doc. dr. sc. Shelly Pranić na pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji: hvala vam što ste vjerovali u mene, na bezuvjetnoj ljubavi i velikoj podršci tijekom studiranja, hvala vam na svemu što ste mi omogućili, bez vas ovo nebi bilo moguće.

Zahvaljujem svim prijateljima na lijepim trenucima mojeg boravka u Splitu koje ću pamtiti cijeli život.

POPIS KRATICA

DNA - engl. *Deoxyribonucleic acid*

RNA - engl. *Ribonucleic acid*

PABA - paraaminobenzojeva kiselina

2019-n-CoV – engl. *Coronavirus 2019*

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

COVID-19 – engl. *Coronavirus disease 2019*

ICTV- engl. *International Committee on Taxonomy*

SARS – engl. *severe acute respiratory syndrome*

MERS – engl. *middle east respiratory syndrome*

ACE2 - angiotenzin konvertirajući enzim 2

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom

ARDS - engl. *acute respiratory distress syndrome*

ECMO – engl. *extracorporeal membrane oxygenation*

CRP - C-reaktivni protein

LDH - laktat dehidrogenaza

IL- interleukin

ALT- alanin-aminotransferaza

AST- aspartat-aminotransferaza

JAK- Janus kinaza

STAT- engl. *Signal transducer and activator of transcripton*

TNF- engl. *Tumor necrosis factor*

FDA- engl. *Food and drug administration*

KBC- Klinički bolnički centar

OP- opća bolnica

PCR- engl. *polymerase chain reaction*

MAPK- engl. *Mitogen-Activated Protein Kinase*

ERK1/2- engl. *Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2*

AWaRe -engl. *Access, Watch and Reserve*

IVIG- intravenski imunoglobulin

DDD- engl. *defined daily doses*

DOT- engl. *day of therapy*

1. UVOD

1.1. Antibiotici

Antibiotici pripadaju skupini antimikrobnih lijekova. Ovisno o vrsti mikroorganizama na koju djeluju, antimikrobni se lijekovi dijele na antibakterijske, antigljivične, antivirusne, antiprotozoarne ili antihelminthske lijekove. Antibioticima se liječe infekcije uzrokovane bakterijama (1).

1.1.1. Podjela i mehanizam djelovanja antibiotika

Antibiotici se dijele prema načinu dobivanja, na prirodne, polusintetske i sintetske spojeve. Prirodni spojevi nastaju kao produkt metabolizma bakterija, gljivica, pljesni i sl., a danas se dodatno modificiraju u laboratorijima i služe kao sirovina za polusintetske antibiotike u proizvodnim pogonima (1).

S obzirom na utjecaj na rast i preživljenje bakterija, antibiotici mogu djelovati baktericidno i/ili bakteriostatski. Tvari koje ubijaju bakterije imaju na kraju imena dometak -cidan (od lat. *occidere*, ubiti). Tvari koje sprječavaju umnožanje bakterija odnosno djeluju inhibitorno na njihov rast imaju na kraju imena dometak -statski (od lat. *staticos*, zastoje ili prekid). Mehanizam djelovanja antimikrobnog lijeka, a kod nekih i njihova koncentracija u organizmu bolesnika određuje baktericidni ili bakteriostatski učinak (2). Općenito, lijekovi koji djeluju na staničnu stijenkku bakterije imaju baktericidan učinak, a oni koji inhibiraju sintezu proteina djeluju bakteriostatski. Nadalje, inhibitorne koncentracije lijekova primarno bakteriostatskog učinka, niže su od koncentracija baktericidnih lijekova (3). Djelotvornost bakteriostatskih i baktericidnih lijekova usporediva je u liječenju većine infekcija u imunokompetentnih bolesnika. Međutim u imunokompromitiranih bolesnika prednost treba dati baktericidnim lijekovima, kod kojih su lokalni ili sustavni obrambeni mehanizmi oštećeni (3). Istodobna primjena baktericidnih i bakteriostatskih lijekova može uzrokovati antagonističko međudjelovanje; u većini slučajeva to se očituje kao inhibicija baktericidnog učinka bakteriostatskim lijekovima (3).

Antibiotici se mogu podijeliti na osnovu antimikrobnog spektra. Antibiotici uskog antimikrobnog spektra, djeluju na nekoliko bakterijskih vrsta; primjer ove skupine antibiotika su penicilini (1). Penicilini najučinkovitije djeluju na gram-negativne koke i anaerobe koji ne stvaraju beta-laktamaze. Nešto slabiji učinak penicilina uočen je protiv gram-negativnih štapićastih bakterija (3). Neki antibiotici djeluju isključivo na jednu vrstu mikroorganizama, primjerice

izoniazid. Djelovanje izoniazida usmjereno je na mikobakterije tuberkuloze (lat. *Mycobacterium tuberculosis*) (1). Antibiotici širokog antimikrobnog spektra, djeluju na većinu gram-pozitivnih i gram-negativnih mikroorganizama te na rikecije, klamidije, mikoplazme i leptospire. Primjer ove skupine antibiotika su tetraciklini (1).

Antibiotici se dodatno mogu klasificirati prema mehanizmu djelovanja na mikroorganizme. Sukladno ovoj farmakodinamskoj podjeli razlikujemo antibiotike koji primarno ostvaruju učinke na razini stanične stijenke bakterije (prije spomenuti penicilini), na ribosomima i unutar nukleoida u procesu stvaranja nukleinske kiseline (1).

Antibiotici kojima je ciljno mjesto djelovanja stanična stijenka bakterije, kao što su penicilini, cefalosporini, bacitracin i vankomicin inhibiraju sintezu peptidoglikanske mrežice. Upravo je peptidoglikanska mrežica dio bakterijske stanične stijenke koja omogućuje čvrstoću stanične stijenke. Poremećajem ovog mehanizma, stanična stijenka nema funkciju održavanja osmotskog gradijenta prema okolini te dolazi do prekida njezine cjelovitosti (1).

Antibiotici koji djeluju na inhibiciju sinteze bakterijskih proteina su tetraciklini, kloramfenikol, eritromicin, klindamicin i onemogućuju sintezu bakterijskih proteina. Vežanjem ovih antibiotika na ribosome i ometanjem njihove funkcije inhibirana je izgradnja peptidnih lanaca unutar bakterijskih ribosoma na različitim staničnim razinama (1,3).

Antibiotici koji inhibiraju DNA girazu su fluorkinoloni. Kinoloni inhibiraju tropoizomerazu II (DNA girazu) i tropoizomerazu IV. Ovim mehanizmom djelovanja antibiotika blokirana je bakterijska sinteza DNA. Inhibicijom tropoizomeraze II spriječena je relaksacija pozitivno superzavijene DNA, koja sudjeluje u procesima transkripcije i replikacije. Inhibicijom tropoizomeraze IV, onemogućeno je razdvajanje udvostručene kromosomske DNA u stanice kćeri tijekom diobe stanice (3).

Prema mehanizmu djelovanja antibiotik koji inhibira DNA ovisne RNA polimeraze je rimfampicin. Inhibicija sinteze RNA, nastaje vežanjem rimfampicina za beta podjedinicu DNA ovisne RNA polimeraze. Točkaste mutacije, koje mogu nastati u genu odgovornom za beta podjedinicu RNA polimeraze dovode do rezistencije i smanjenog vežanja rimfampicina za RNA polimerazu (3).

Antibiotici koji utječu na metabolizam folne kiseline su sulfonamidi i trimetoprim i pripadaju skupini antifolatnih lijekova. Sulfonamidi su analozi PABA-e iz koje mikroorganizmi sintetiziraju folate. Sulfonamidi inhibiraju dihidropteorat sintetazu, onemogućujući tako proizvodnju folata iz PABA-e. Trimetoprim, selektivno inhibira dihidrofolat reduktazu, onemogućujući tako korak koji vodi do sinteze purina i sinteze DNA. Kombinacijom inhibitora dihidropteroat sintaze sulfonamidima i inhibitora dihidrofolat reduktaze trimetoprimom ili pirimetaminom dolazi do sinergističkog djelovanja zbog sekvencijske inhibicije sinteze folata (3).

1.2. Primjena antibiotika u dentalnoj medicini

Antibiotici se u dentalnoj medicini koriste kao profilaksa u svrhu sprječavanja nastanka infekcije ili kao terapija već nastalih odontogenih i neodontogenih infekcija usne šupljine (4). Odontogene infekcije su polimikrobne, kombinacija gram-pozitivnih, gram-negativnih, fakultativnih i striktnih anaerobnih bakterija (5). Ne zahtjevaju sve infekcije u usnoj šupljini primjenu antibiotske terapije. Zadatak je doktora dentalne medicine procijeniti potrebu za primjenu antibiotske terapije. Pri procjeni potrebe za antibiotskom terapijom važno je uzeti u obzir nekoliko čimbenika stanja bolesnika i karakteristika identificiranog uzročnika. Imunološki kapacitet organizma ima značajnu ulogu u savladavanju nastale infekcije. U bolesnika s leukemijom, dijabetesom, malnutricijom, agranulocitozom, kao i u bolesnika koji su pod terapijom kortikosteroidima i imunosupresivima, često je povećana potreba za antibiotskom terapijom (5). Prilikom procjene potrebe za antibiotskom terapijom neophodno je ustanoviti postoje li simptomi sistemske infekcije. Kod postojanja sistemskih znakova infekcije, poput groznice, povećane tjelesne temperature i limfadenopatije, antibiotska terapija je neophodna. Dodatno je potrebno identificirati uzročnika infekcije i utvrditi njegovu virulentnost (6).

Neracionalna upotreba antibiotika dovodi do nastanka sve većeg broja rezistentnih bakterijskih vrsta. Osjetljivost bakterijskih vrsta, uzročnika infekcija u usnoj šupljini, na antibiotike pokazuje tendenciju smanjivanja a raste broj rezistentnih bakterijskih vrsta, kao što su *Porphyromonas* i *Prevotella*. Nadalje, uočena je i povećana otpornost *Streptococcus viridans* i alfa-hemolitičkih streptokoka na djelovanje penicilina, klindamicina i makrolida (5). Racionalna primjena antibiotika uključuje pravilno postavljenu indikaciju, liječenje odgovarajućom dozom i dovoljno dugo. Optimalno trajanje antibiotske terapije važan je imperativ. Naime, nedovoljno dugo liječenje antibioticima povećava mogućnost razvoja rezistencije uzročnika, a produljenje antibiotske terapije može rezultirati smanjenom otpornosti oralne flore da se odupre kolonizaciji mikroorganizama štetnih za organizam koji nisu normalni stanovnici oralne flore (7).

1.2.1. Najčešće korišteni antibiotici u dentalnoj medicini

U početnim fazama nastanka odontogene infekcije, dominiraju gram-pozitivni koki, fakultativni anerobi. Napredovanje odontogene infekcije rezultira stvaranjem apscesa gdje dominiraju striktni anerobni mikroorganizmi (8). U ovom slučaju prvi lijek izbora je penicilin. Potrebno je bolesnika pregledati svakodnevno, ako ne dođe do poboljšanja tijekom dva dana od početka penicilinske terapije, potrebno je uključiti i metronidazol zbog djelovanja protiv anaerobnih bakterijskih vrsta. U slučaju alergije na penicilin, lijek izbora je klindamicin (8).

Kao što je prethodno opisano, penicilin V (fenoksimetilpenicilin) djeluje baktericidno inhibirajući sintezu stanične bakterijske stijenke. Nositelj je baktericidne aktivnosti nepromijenjeni beta-laktamski prsten. Učinkovito djeluje na alfa-hemolitičke streptokoke, penicilinaza negativne stafilokoke, anaerobne gram-pozitivne bakterijske vrste kao *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus spp.* i gram-negativne bakterijske vrste kao *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* i *Veillonella*. Otpornost se javlja kod svih bakterijskih vrsta koje tvore beta-laktamazu, enzim koji razgrađuje beta-laktamski prsten. Lijek se primjenjuje peroralno, a otporan je na kiseli sadržaj želuca. Zbog svojeg uskog antimikrobnog spektra te zbog niske bioraspoloživosti treba se dozirati četiri puta dnevno. U stomatološkoj se praksi fenoksimetilpenicilin najčešće koristi za liječenje akutne infekcije uz pojavu kolekcija gnoja i u slučaju perikoronitisa, osteitisa nakon ekstrakcije zuba, te infekcija žljezda slinovnica (1-3).

Penicilini otporni na stafilokoknu beta-laktamazu (meticilin, nafcillin, izoksazolil penicilini) polusintetski su penicilini. Ova skupina penicilina ima uzak antimikrobni spektar djelovanja, dobro djeluju na *Staphylococcus aureus* koji tvori beta-laktamazu, a nešto slabiju osjetljivost nalazimo kod *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*. Sojeve koji su s vremenom postali rezistentni na meticilin i sve beta-laktamaze, nazivamo meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA) (2).

Ampicilin i amoksicilin skupina su polusintetskih penicilina, osjetljivih na beta-laktamaze ali proširenog spektra djelovanja. Antimikrobni spektar djelovanja sličan je spektru penicilina, uz veću djelotvornost prema gram-negativnim bakterijskim vrstama. Nakon oralne primjene, apsorpcija amoksicilina bolja je od ampicilina. Zbog njihove osjetljivosti na beta-laktamaze kod infekcija uzrokovanih mikroorganizmima koji luče beta-laktamaze primjenjuju se u kombinaciji s jednim od inhibitora beta-laktamaze. Inhibitori beta-laktamaze kao što je klavulanska kiselina,

koja se dodaje amoksicilinu proširuje spektar djelovanja ovih penicilina prema onim sojevima *S. aureus* i gram-negativnih bakterija koji stvaraju beta laktamaze (1,3).

Cefalosporini, antibiotici slične strukture kao i penicilini, ipak su nešto otporniji na beta-laktamaze. Baktericidni su antibiotici i djeluju inhibirajući sintezu stanične stijenke. Imaju široki antimikrobni spektar djelovanja, a strukturnu im osnovu čini 7-aminocefalosporinska kiselina. Dodavanjem kemijskih skupina na 7-aminocefalosporinsku kiselinu, nastaju različite vrste cefalosporina. Prema kemijskoj građi i antimikrobnom spektru djelimo ih u pet skupina ili generacija. Osjetljivost prema gram-pozitivnim bakterijskim vrstama pada, a prema gram-negativnim raste od prve prema ostalim generacijama. Djeluju protiv gram-pozitivnih koka, uključujući dijelomično i stafilokoke koji luče beta-laktamaze kao i neke gram-negativne mikroorganizme. Uočena je ukrižana alergijska reakcija između penicilina i cefalosporina. Također, bakterijske vrste prisutne u usnoj šupljini, mogu razviti ukrižanu otpornost na peniciline i cefalosporine. Cefalosporini nisu idealan izbor za bolesnike nedavno liječene penicilinom, međutim cefalosporini ove skupine mogu se primijeniti profilaktički preoperativno i postoperativno kod zahvata koji se smatraju kontaminiranim ili potencijalno kontaminiranim kao i u rizičnih bolesnika kako bi se spriječila bakteriemija (1-3).

Eritromicin je antibiotik koji spada u skupinu makrolidnih antibiotika bakteriostatskog ili baktericidnog djelovanja ovisno o koncentraciji. Mehanizam djelovanja očituje se inhibicijom sinteze bakterijskih proteina sprječavajući elongaciju peptidnog lanca. Dobro se apsorbira iz probavnog sustava. Eritromicin ostvaruje učinak i na beta-laktamaza pozitivne bakterijske vrste. U stomatološkoj praksi lijek je izbora u bolesnika preosjetljivih na penicilin, kao njegova zamjena u stafilokoknim i streptokoknim infekcijama. Uglavnom se ne koristi kao antibiotik prve linije obrane zbog smanjene osjetljivosti obligatnih anaerobnih bakterijskih vrsta u mješanim infekcijama usta i zuba. Eritromicin je djelotvoran i protiv sojeva gram-pozitivnih mikroorganizama, posebno pneumokoka, streptokoka, stafilokoka i korinebakterija (1-3).

Azitromicin je makrolid dobiven od eritromicina. U usporedbi s eritromicinom, slabija mu je djelotvornost protiv stafilokoka i streptokoka, povećana protiv *H. influenzae* te visoka djelotvornost protiv klamidija (3). Značajne farmakokinetičke karakteristike azitromicina su niska koncentracija u plazmi i visoka koncentracija u tkivima. Nadalje, apsorpcija azitromicina nakon peroralne primjene iz probavnog sustava je brza te se njegova apsolutna bioraspodjelivost kreće između 35-53% (17). Kemijska struktura azitromicina s metiliranim dušikom koji je umetnut u

laktonski prsten, odgovorna je za njegovu raspodjelu u gotovo svim tkivima i tjelesnim tekućinama. Također, bazičnost azitromicina odgovorna je za njegovo intracelularno nakupljanje. Kako raste kiselost pojedinih staničnih prostora, tako je koncentracija azitromicina viša. Konačno najviša koncentracija postiže se u lizosomima, zahvaljujući većoj disocijaciji gdje dolazi do tzv. ionske stupice (engl. *ion trapping*) (17). Posebno značajan klinički učinak je njegova koncentracija u fagocitima uključujući polimorfonukleare monocite, makrofage i fibroblaste. Prethodno navedena intrizična tkivna distribucija te ovakva celularna kinetika, pridonosi visokim koncentracijama azitromicina na mjestu upale. Kontaktom fagocita i uzročnika infekcije dolazi do ubrzanog otpuštanja azitromicina iz fagocita, dok fibroblasti služe kao rezervoar azitromicina, koji se postupno otpušta i transportira na mjesto upale prema fagocitnim stanicama (17,19). Ima značajnu ulogu u liječenju infekcija kože i potkožnog tkiva poput gnojnih infekcija. Nadalje, značajnu ulogu u liječenju pokazuje kod infekcija gornjih i donjih dišnih putova kao što su infekcije ždrijela, tonzila, sinusa, akutizacija kroničnog bronhitisa te pneumonija. Na epitelne stanice osobito prethodno navedenog respiratornog sustava pokazuje značajan imunomodulatorni učinak, poput inhibicije produkcije proupalnih citokina i kemokina te ekspresijom adhezijskih molekula rezultirajući tako smirivanjem upalnih procesa. Prihvatljivo doziranje za bolesnike s obzirom na sva navedena farmakokinetička svojstva azitromicina u vidu niskih koncentracija u serumu, a visokih u tkivima bilo bi jedanput na dan tijekom tri do pet dana (18).

Klindamicin je klorirani derivat linkomicina, makrolidima sličnog antibiotika. Mehanizam djelovanja očituje se inhibicijom sinteze bakterijskih proteina. Važan je za odontogene infekcije jer djeluje protiv anaeroba, dobro prodire u apces, a fagociti ga aktivno unose i koncentriraju. Lijek je približno 90% vezan za proteine plazme. Dobro prodire u većinu tkiva osim u mozak i cerebrospinalni likvor. Učinkovito djelovanje ima u tkivima slabije prokrvljenosti kao kost i vezivno tkivo. U stomatološkoj praksi, primjena klindamicina preporučena za profilaksu infektivnog endokarditisa u bolesnika koji su alergični na penicilin, a podvrgnuti su rizičnim stomatološkim zahvatima (1,3). Metabolizam klindamicina odvija se u jetri te se aktivni lijek i njegovi aktivni metaboliti izlučuju putem žuči i mokraćom. Poluvijek eliminacije klindamicina iznosi dva sata, dok kod anuričnih bolesnika može biti i do šest sati. Rezistencija na primjenu klindamicina može nastati mutacijom veznog mjesta klindamicina na ribosomu, modificiranjem veznog mjesta aktivnom metilazom te mogućim enzimskim inaktivacijama klindamicina (3).

Tetraciklini su antibiotici bakteriostatskog mehanizma djelovanja, inhibitori sinteze bakterijskih proteina širokog antimikrobnog spektra djelovanja protiv mnogih gram-pozitivnih,

gram-negativnih bakterijskih vrsta, uključujući i neke anaerobne bakterije. Izbor su lijekova za liječenje infekcija uzrokovanih unutarstaničnim bakterijama. Djelotvorni protiv, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Actinobacillus*, *Eubacterium* i *Peptococcus spp.* Dobro se apsorbiraju nakon peroralne primjene ukoliko se primjenjuju na prazan želudac. Apsorpcija je smanjena u prisutnosti antacida, kalcija, željeza i soli magnezija. Hrana, također, napose ona s visokim koncentracijama kalcija, smanjuje apsorpciju. Tetraciklini se ugrađuju u koštana tkiva, zube za vrijeme njihove mineralizacije, a visoka koncentracija nalazi se i u slini (1,3). U savakodnevnoj stomatološkoj praksi tetraciklini se ne upotrebljavaju, jedinu primjenu tetraciklina u dentalnoj medicini nalazimo u liječenju parodontitisa lokalnom primjenom (56).

Metronidazol je nitroimidazolni lijek, baktericidnog djelovanja. Prodire u bakterijsku DNA, fomira nestabilne molekule i inhibira sintezu DNK (1). Ovaj snažni antibakterijski učinak nemoguć je bez prethodne redukcije metronidazola, koja se obično zbiva samo u anaerobnim mikroorganizmima (1). Produkt prethodno spomenute redukcije, nakuplja se te djeluje toksično za anaerobne stanice (3). Antibakterijski spektar usmjeren na gotovo sve striktno anaerobne mikroorganizme. Odlikuje ga i dobra apsorpcija nakon peroralne primjene, postiže zadovoljavajuće koncentracije u plazmi i tkivima. Nadalje, dobro prodire u mozak i cerebrospinalnu tekućinu. Metabolizam metronidazola odvija se u jetri te u slučaju jetrene insuficijencije dolazi do njegovog nakupljanja u organizmu. Peroralno doziranje metronidazola je tri puta na dan po 500 mg (3). Lijek je izbora kod dentoalveolarnih infekcija, a moguće ga je kombinirati s penicilinima. Značajno mu je široka rasprostranjenost u većinu tkiva te u apscese i likvorske tekućine. U stomatološkoj praksi primjenjuje se i kod uznapredovalih oblika parodontitisa te u liječenju periimplantitisa kao dodatak mehaničkoj terapiji (1).

1.3. Štetni učinci antibiotske terapije

Prilikom primjene antibiotske terapije mogu nastati neželjni učinci. Alergijske reakcije česte su tijekom primjene antibiotske terapije. Mogu se manifestirati od blagih simptoma kao što su osip i druge razne kožne promjene, do za život opasnih reakcija kao anafilaktički šok. Toksične reakcije obično se javljaju nakon dugotrajne primjene antibiotske terapije (1).

Penicilini se povezuju sa čestim reakcijama preosjetljivosti koje su posredovane tipom I preosjetljivosti, IgE-protutijela. Moguće je provesti alergijsko testiranje za procjenu preosjetljivosti tip I. U većine bolesnika s negativnim kožnim testom može se sigurno primjenjivati antibiotska terapija penicilinima. Antigensku determinantu čine degradacijski produkti koji se

vežu za proteine domaćina. Alergijske reakcije mogu nastati nakon primjene samo jedne doze penicilina ili nakon nekoliko dana primjene terapije. Manifestiraju se kao urtikarija, svrbež, crvenilo, angioedem, edem larinksa ili bronhospazam, hipotenzija ili rijetko kao najdramatičniji oblik, anafilaktički šok. Nakon primjene penicilina moguća je također pojava raznih lezija usne šupljine, hematološki poremećaji te vaskulitis. Nakon oralne primjene velikih doza penicilina ili nakon dugotrajne primjene česte su gastrointestinalne nuspojave kao što su mučnina, povraćanje, proljev. Primjena ampicilina može dovesti do pseudomembranoznog kolitisa. Kod virusnih bolesti primjena ampicilina i amoksicilina može dovesti do pojave kožnih promjena, osobito kod akutne infekcije Epstein-Barr virusom (3,9).

Učestalost prethodno spomenute ukrižane alergijske reakcije između penicilina i cefalosporina je niska, budući da je kemijska jezgra cefalosporina u dovoljnoj mjeri različita od jezgre penicilina. Ipak ukrižana alergijska reakcija češća je primjenom cefalosporina ranijih generacija, koji imaju slične bočne lance. Stoga, bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju podatke o anafilaksiji na penicilin, ne smiju se primjenjivati cefalosporini prve i druge generacije. Cefalosporini treće, četvrte i pete generacije, mogu se primjenjivati, ali uz povećani oprez i redovito praćenje takvih bolesnika. Cefalosporini s metiltiotetrazolnom skupinom često uzrokuju hipoprotobinemiju i poremećaje krvarenja. Adekvatnom nadoknadom vitamina K mogu se spriječiti ove neželjene komplikacije. Alkohol i preparati koji sadržavaju alkohol moraju se izbjegavati kod liječenja spojevima sa metiltiotetrazolnim prstenom. Kod bolesnika s reduciranom renalnom funkcijom potrebno je izbjegavati primjenu cefalosporina prve generacije zbog moguće nefrotoksičnosti (1,3).

Eritromicin uzrokuje česte gastrointestinalne smetnje, najčešće povraćanje i proljev. Gastrointestinalne smetnje uzrok su izravne stimulacije crijevnog motiliteta te je to upravo jedan od najčešćih razloga prekidanja terapije eritromicinom. Pripravci eritromicin estolata, mogu uzrokovati akutni hepatitis praćen žuticom, vrućicom, oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s takvim štetnim učinkom primjene eritromicina nakon prekida terapije često se dobro oporavljaju, ali ponovnom primjenom eritromicina, hepatitis se ponovno vraća (3,9).

Azitromicin se brzo apsorbira i dobro podnosi nakon oralne primjene. Aluminijev i magnezijev hidroksid odgađaju apsorpciju i smanjuju serumsku koncentraciju. Makrolidni antibiotici dovode do produljenja QT-intervalu, zbog učinka na ionske kalijске kanale. U bolesnika starije životne dobi produljenje QT-intervalu može rezultirati aritmijama tipa *torsades de pointes* (3,9).

Klindamicin uzrokuje česte neželjne učinke kao proljev, mučninu, alergijske reakcije poput osipa, vrućice te rijetko anafilaksiju. Moguća su oštećenja jetrene funkcije i pojava neutropenije. Klindamicin se povezuje s post-antimikrobnim proljevom uzrokovanim anaerobnom bakterijom *Clostridium difficile*, otpornom na klindamicin uz razvoj pseudomembranoznog kolitisa (1,3,9).

Tetraciklini uzrokuju gastrointestinalne smetnje, što je i najčešći razlog prekidanja terapije. Nakon oralne primjene tetraciklina moguće su ulceracije jednjaka, a iako se rijetko pojavljuju, potrebno je upozoriti bolesnike da primijenu antibiotik uz čašu vode i zadrže uspravan položaj trideset minuta nakon svake doze. Tetraciklini mijenjaju normalnu crijevnu floru što rezultira funkcionalnim probavnim smetnjama. Vežu za kalcij u kostima i zubima, a tijekom trudnoće mogu dovesti do fluorescencije, diskoloracije i displazije cakline. Odlaganjem u kost mogu uzrokovati deformacije ili inhibiciju rasta. Zbog toga se tetraciklini ne primjenjuju u trudnoći i u djece do osme godine života. Primjena tetraciklina može izazvati oštećenje jetrene funkcije. Rijede i najčešće uz istovremenu primjenu s diureticima može doći i do nefrotoksičnosti. Sistemska primjena tetraciklina može inducirati osjetljivost na sunčanu svjetlost i ultraljubičasto zračenje (1,3).

Najčešći nepoželjni učinak metronidazola je podržaj gastrointestinalnog sustava uz mučninu i povraćanje. Relativno je česta i pojava stomatitisa, crnog dlakavog jezika i neugodnog metalnog okusa u ustima. Moguće su alergijske reakcije s osipom, urtikarijom ili angioedemom. Ne preporučuje se njegova primjena kod bolesnika s oštećenjem središnjeg živčanog sustava i bolestima hematopoetskoga sustava, a zbog učinaka sličnih disulfiramu potrebno je upozoriti bolesnike da izbjegavaju alkohol što je detaljnije opisano naknadno (1,3,9).

1.4. Interakcije kod primjene antibiotske terapije

Kombinacijom dvaju ili više lijekova, lijekovi mogu razviti dva osnovna tipa interakcije: antagonizam ili sinergizam. Antagonizam nastaje kada se učinak jednog od kombiniranih lijekova reducira ili ukida istodobnom primjenom drugog lijeka. Sinergizam nastaje kada kombinacijom dvaju ili više lijekova dolazi do pojačanog učinka jednog ili drugog lijeka. Sinergizam može biti koristan u terapiji ako 'bolji' učinak jednog lijeka postizemo primjenom manje doze ili ako je kombinacija lijekova terapijski učinkovitija od monoterapije. Mehanizmi kojima se odvijaju interakcije u mogu biti farmakokinetički ili farmakodinamički (1). Farmakokinetičke interakcije nastaju kada primjena jednog lijeka utječe na karakteristike apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanje drugog primijenjenog lijeka (10). Izmijenjeni učinci lijekova mogu biti terapijski

poželjni ili toksični (1). Liječnik mora prije ordiniranja lijekova biti upoznat s terapijom koju njegov bolesnik uzima kao i sa mogućim interakcijama koje se mogu pojaviti kombinacijom primijenjenih lijekova (1). Smanjenje rizika od interakcija među lijekovima uključuju minimiziranje broja propisanih lijekova, redovite ponovne procjene racionalnosti terapije, praćenje znakova i simptoma toksičnosti i/ili učinkovitosti te prilagođavanje doze i vremena primjene lijekova (10).

Probenecid primijenjen zajedno s lijekovima, a posebice slabim kiselinama koji su podložni tubularnoj sekreciji (primjerice penicilini) smanjuje njihovo bubrežno izlučivanje (11). Antacidi smanjuju apsorpciju drugih lijekova. Kombinacijom antacida i kinolona i/ili tetraciklina, dovodi do smanjene apsorpcije ovih antibiotika u gastrointestinalnom sustavu, kao što je prethodno opisano (3). Željezo djeluje kao kelator te se veže za lijekove u probavnom sustavu smanjujući njihovu, ali i vlastitu apsorpciju (3). Barbiturati su poznati induktori jetrenih mikrosomalnih enzima uključenih u metabolizam brojnih lijekova, primjerice doksiciklina (3).

Primjenom nekih lijekova u kombinaciji s alkoholom mogući su učinci slični disulfiramu, crvenilo, palpitacije, tahikardija, mučnina, povraćanje. Metronidazol je strukturno sličan disulfiramu, tako su mogući učinci interakcije slični disulfiramu i alkoholu. Disulfiram inhibira aldehidnu dehidrogenazu i druge enzime koji oksidiraju alkohol te u slučaju konzumacije alkohola dolazi do nakupljanja acetaldehida koji izaziva opisane tipične simptome (3,11).

Metronidazol smanjuje metabolizam varfarina, povećavajući tako hipoprotrombinemijski učinak varfarina u plazmi (11,12).

1.5. COVID-19

U prosincu 2019. godine, zabilježen je porast broja oboljelih od upale pluća u gradu Wuhan, provincija Hubei u Kini. Kineski istraživači izolirali su novi virus i sekvencionirali njegov genom. Uzročnik ove virusne upale pluća identificiran je kao novi Coronavirus (2019-n-COV), sedmi član obitelji koronavirusa koji je zarazio ljude. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), dodjelila je naziv bolesti Koronavirusna bolest 2019, kratica COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*), a međunarodni odbor za taksonomiju virusa, ICTV (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses*) nazvao je uzročnika, virus SARS-CoV-2. SARS je kratica za teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe acute respiratory syndrome*) (13,14).

Koronavirus je jednolančani, RNA virus, koji pripada podobitelji *Orthocoronavirinae*, iz obitelji *Coronaviridae*, reda *Nidovirales* i carstva *Riboviria* (20,21). Po antigenosti koronavirusi se mogu podjeliti u četiri grupe, alfa (α -CoV), beta (β -CoV), gama (γ -CoV) i delta (δ -CoV) (22). Većina članova koronavirusa uzrokuje blagu do umjerenu respiratornu bolest u sisavaca, ali prethodno zabilježene bolesti uzrokovane koronavirusima kao što su teški akutni respiratorni sindrom SARS-CoV i bliskoistočni respiratorni sindrom (*engl. Middle East Respiratory Syndrome*), MERS-CoV koji su identificirani 2002. godine i 2012. godine, pokazali su da nije uvijek tako. SARS-CoV i MERS-CoV pripadaju skupini β -CoV. Novi koronavirus 2019-nCoV također pripada skupini β -CoV. Sličnost nukleotidne sekvence manja je od 80 % između 2019-nCoV i SARS-CoV (oko 79 %) ili MERS-CoV (oko 50 %), 2019-nCoV može uzrokovati tešku infekciju i širiti se značajno brže od druga dva koronavirusa (23). 2019-nCoV posjeduje tipičnu strukturu koronavirusa, koji u ovojnici membrane ima S protein „šiljak protein“ (*engl. spike protein*). S protein, ligand na površini koronavirusa može se vezati za receptore domaćina kako bi olakšao ulazak virusa u ciljne stanice. Ljudski angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) je mjesto na koje se veže 2019-nCoV (24).

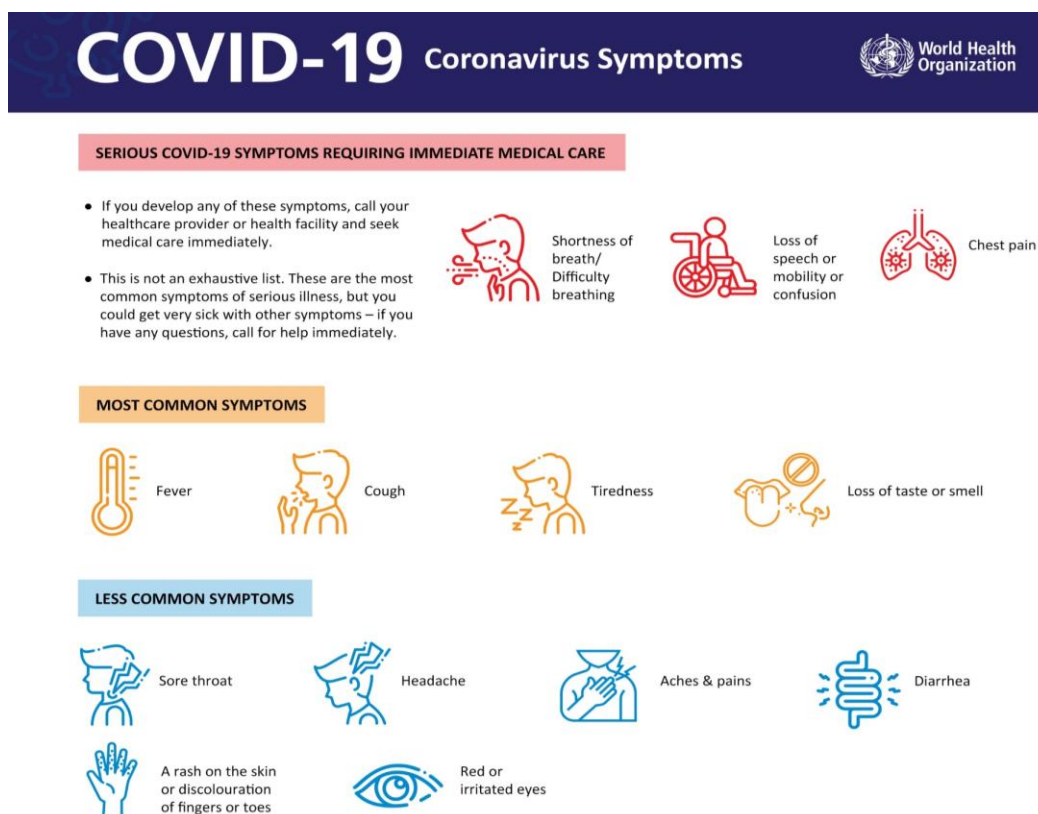
1.5.1. Širenje bolesti i klinička slika

Na temelju genetskih nalaza praćenih epidemiološkim istraživanjem čini se da je izbijanje COVID-19 započelo prijenosom sa životinje na čovjeka, potpomognuto kontinuiranim širenjem s čovjeka na čovjeka (25). Sada se vjeruje da se njegov međuljudski prijenos uglavnom događa putem respiratornih kapljica. Moguć je i kontaktni prijenos izlučevinama zaražene osobe. 2019-nCoV je stabilan virus koji može preživjeti nekoliko sati na površinama (14). Iako su bolesnici sa simptomima glavni izvor prijenosa, asimptomatski bolesnici i bolesnici u inkubacijskom razdoblju također su nositelji virusa i mogu zaraziti druge osobe. Procjenjuje se da je razdoblje inkubacije za osobe zaražene 2019-nCoV jedan do četrnaest dana (14,25). Zaraženi bolesnici mogu biti infektivni i prije pojavljivanja simptoma iako se smatra da je najinfektivniji jedan dan prije pojave simptoma i dva dana nakon pojave simptoma. Sve to dovodi do otežane kontrole infekcije jer je te bolesnike teže identificirati i staviti u karantenu te na taj način suzbiti širenje infekcije (26).

Kliničke karakteristike bolesnika variraju od blagih simptoma koji spontano prolaze unutar dva tjedna do onih koji razvijaju tešku kliničku sliku. Kao što je prikazano na infografici (Slika 1.) najčešći simptomi su vrućica, umor, suhi kašalj. Opisuju se i simptomi nedostatka zraka, glavobolja, bolovi u mišićima te zbunjenost. Rijetko dominantno zabilježeni simptomi probavnog

sustava kao mučnina/povraćanje, proljev i abdominalna bol. Često se u bolesnika opisuju simptomi poput gubitka osjeta njuha i okusa (13).

U bolesnika koji razvijaju tešku kliničku sliku simptomi brzo progrediraju s mogućim razvojem akutnog respiratornog distress sindroma ARDS (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*), septičnog šoka ili multiorganskog zatajenja. Komorbiditetne bolesti češće su uočene u bolesnika s teškom kliničkom slikom nego li u bolesnika s blažim oblikom bolesti (13,14).



Slika 1. Infografika s prikazom simptoma COVID-19. World Health Organization [Internet] Geneva: WHO 2020; [citirano 28.lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news/novel-coronavirus/new-infographics/covid-19-symptoms>

1.5.2. Dijagnostika i laboratorijski parametri

Dijagnoza se postavlja na temelju epidemioloških iskaza, mikrobiološke potvrde nalaza virusa, CT snimke, kliničkih simptoma i ostalih laboratorijskih testova. Rana dijagnostika bolesti moguća je molekularnom detekcijom nukleinske kiseline virusa, od ostalih metoda dostupni su antigenski i serološki testovi. Zbog teže kliničke slike i simptoma potrebno je učiniti i vizualizaciju nalaza na plućima, rendgensku snimku i/ili CT pluća. Laboratorijski nalazi upućuju na promjene u imunološkim stanicama, primarno T-limfocitima uzrokovanih SARS-CoV-2 virusom.

Limfocitopenija je najčešći laboratorijski nalaz. Značajan pad broja limfocita, oštećenje T-limfocita, time inhibicija imunološkog sustava funkcije domaćina, čimbenik je koji vodi ka progresiji bolesti. Širenje virusa kroz respiratornu sluznicu te infekcija stanica dovodi do brojnih imunoloških odgovora domaćina. Rezultat ovakvog imunološkog odgovora domaćina dovodi do značajno povišene koncentracije proinflamatornih citokina u plazmi bolesnika kao što su IL-6 i TNF-alfa (13). Većina bolesnika ima inicijalno povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, moguće feritina i prokalcitonina te sedimentaciju eritrocita. Od ostalih laboratorijskih nalaza uočena je trombocitopenija te leukopenija. Vrijednosti jetrenih enzima, alanin aminotransferaza (ALT) i aspartataminotransferaza (AST) te bilirubina nerijetko su povišene u bolesnika. Također moguće su povišene vrijednosti pokazatelja bubrežne funkcije, keratinina i ureje, D-dimera kao pokazatelja mogućih tromboembolijski događanja i laktat dehidrogenaze (LDH) (13,14).

1.5.3. Liječenje

Liječenje Covid-19 bolesti usmjereno je na ublažavanje simptoma i spriječavanje mogućih komplikacija. Mjere liječenja mogu biti simptomatske, suportivne te mjere intenzivnog liječenja. Većina bolesnika s blažom kliničkom slikom ne zahtjeva hospitalizaciju; takvi bolesnici postižu pozitivan ishod liječenja uključujući samo mjere simptomatskog liječenja. Bolesnici s teškom kliničkom slikom, zahtjevaju hospitalizaciju sa specifičnim liječenjem bolesti te mogućim mjerama intenzivnog liječenja (15).

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske donijelo je smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19 (15). Od imunosupresivne terapije koriste se kortikosteroidi, primarno deksametazom ili metilprednizolon. Njihova primjena se preporuča nakon sedmog dana bolesti za liječenje teškog oblika bolesti. Primjenjuju se deset dana ili kraće ukoliko je bolesnik prije otpušten na izvanbolničko liječenje, bez postupnog smanjivanja doze. Izvanbolnička peroralna primjena steroida ukoliko je potrebna vrši se uz nadzor nadležnog liječnika specijaliste. Primjena glukokortikoida, dulje od dva tjedna, zahtjeva postupno smanjivanje doze tijekom naredna dva tjedna. Hidrokortizon je moguće primijeniti u stanju šoka u uobičajenim dozama. Imunomodulacijsko liječenje kortikosteroidima nije preporučeno kod bolesnika s blažim i srednje teškim oblikom bolesti (15).

U svrhu imunomodulacijskog liječenja koristi se i imunosupresivna terapija antagonistima interleukina 6 (IL-6), poput tocilizumaba. Njegova primjena u bolesnika s dokazanom COVID-19 bolesti, uključuje pogoršanje kliničkog stanja, napredovanje hipoksemije te pojava sindroma

prekomjernog lučenja citokina koji obično nastupa između osmog i petnaestog dana. Također se ne preporuča njegovo uključivanje samo na temelju progresije pneumonije i hipoksemije u afebrilnih bolesnika te niskih vrijednosti feritina, CRP-a, i IL-6. Važno je prije odluke o uključivanju ove vrste terapije, učiniti dodatnu mikrobiološku, laboratorijsku obradu bolesnika da se isključe teže konkomitantne infekcije. Primjena tocilizumaba rezultira povišenjem koncentracije IL-6, te ju nije potrebno kontrolirati nakon uvođenja terapije (15).

Od ostale imunosupresivne terapije baricitinib pokazao se potencijalno korisnim. Baricitinib je selektivni imunosupresiv, reverzibilan inhibitor Janus kinaze (JAK) 1 i JAK2. Janus kinaze su enzimi koji omogućuju prenošenje unutarstaničnih signala s receptora koji se nalaze na površini stanica. Signali odgovorni za niz citokina i faktora rasta koji su uključeni u hematopoezu, upalni proces i značajnu imunološku funkciju. Baricitinib modulira ove predhodno spomenute puteve signalizacije reverzibilno inhibirajući enzimsku aktivnost JAK1 i JAK2. Rezultat inhibicije je smanjena fosforilacija i aktivacija prijenosnika signala te aktivatora transkripcije (engl. *Signal Transducers And Activators of Transcription, STAT*) (36). Primjenjuje se u bolesnika s težom kliničkom slikom, nakon sedmog dana bolesti i kod bolesnika kod kojih su kontraindicirani kortikosteroidi. Moguća je primjena baricitiniba uz istodobnu terapiju s kortikosteroidima i remdesivirom u odabranih bolesnika. Primjenjuje se peroralno četrnaest dana ili kraće u slučaju ranijeg otpusta bolesnika na izvanbolničko liječenje. Prije propisivanja obvezno voditi računa o kontraindikacijama poput preosjetljivosti, dojenja i trudnoće (15).

Od antivirusne terapije koristi se remdesivir; primjena nakon sedmog dana bolesti nije opravdana. Liječenje se provodi u bolničkom okruženju uz obavezno praćenje bolesnika jedan sat nakon primjene. Preporuča se bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom te kliničkom slikom teške pneumonije. Moguća je primjena i u djece s teškim oblikom bolesti (15).

Monoklonska protutijela poput casirivimaba-imdevimaba, bamlanivimaba-etesevimaba i sotrovimaba mogu se koristiti u liječenju blagih do srednje teških oblika COVID-19 bolesti. Vežu se za S protein, blokirajući time ulazak virusa u stanicu. Njihova primjena nije dozvoljena u izvanbolničkim uvjetima (15).

Rekonvalescentna plazma i intravenski imunoglobulini (IVIG), nisu preporučeni za liječenje teših oblika COVID-19 bolesti. Humana rekonvalescentna protutijela moguće djeluje zaštitno i specifično protiv SARS-CoV-2 virusa. IVIG djeluju modulacijom imunološkog odgovora te blokiranjem receptora na imunosnim stanicama (15, 16).

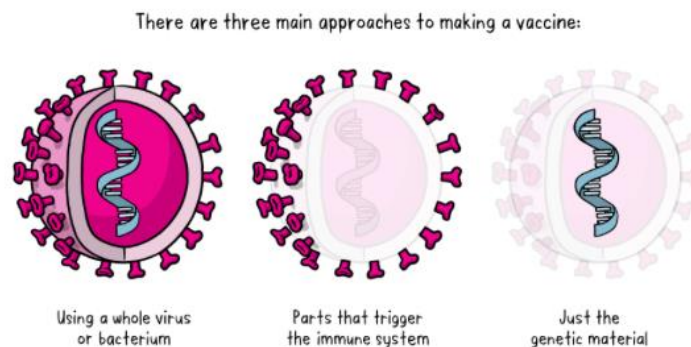
Simptomatsko liječenje osobito kod pacijenata s težom kliničkom slikom bolesti, uključuje nadomjesnu terapiju kisikom. Za oksigenacijsku potporu moguće je koristiti visoki protok kisika,

neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakom, a najteži oblik COVID-19 bolesti zahtjeva i primjenu mehaničke ventilacije i izvantjelesne membranske oksigenacije ECMO (engl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*) (15).

Zbog povezanosti COVID-19 bolesti s tromboembolijskim komplikacijama preporučuje se provoditi antitrombotičku profilaksu: niskomolekularni heparin u profilaktičkim dozama kod svih odraslih bolesnika. Antikoagulacijska terapijska doza primijenuje se kod dokazane ili vjerojatne venske tromboembolije (16). Za antipirezu primijenuje se paracetamol oralnom primjenom ili intravenskom primjenom. Ibuprofen je također moguće primijeniti u visoko febrilnih bolesnika. Anksiolitici se primjenjuju prema procijeni kliničara s obzirom na težinu bolesti, neizvjesnog ishoda, izolacije i odvojenosti od obitelji (15).

1.5.4. Cjepivo

Postoje tri glavna pristupa u razvoju anti-SARS-CoV 2 cjepiva. Kao što je prikazano na Slici 2. u razvoju cijepiva moguće je koristiti cijeli virus, dijelove virusa koji zatim pokreću imunološki sustav domaćina ili genski materijal virusa koji će domaćinu dati upute za stvaranje specifičnog proteina (31).



Slika 2. Tri glavna pristupa u razvoju cjepiva. World Health Organization [Internet] Geneva: WHO 2021; [citirano 28. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.

Razvoj cjepiva protiv COVID-19 bolesti započeo je odmah nakon genetskog sekvencioniranja virusa (27). Hitna potreba za cjepivom dovela je do komprimiranih vremenskih rasporeda koji su skratili standardni vremenski okvir razvoja cjepiva. U nekim slučajevima značajni koraci kliničkog ispitivanja koji se obično provodi više godina razvojem ovog cjepiva

skraćeni su na nekoliko mjeseci (28). Tijekom razvoja cjepiva u velikom broju slučajeva fokus je bio na S proteinu, proteinu šiljka koronavirusa i njegovim varijantama kao primarnim antigenima infekcije (29). SARS-CoV-2 virus, kako je prethodno spomenuto, pomoću S proteina, koji se nalazi na njegovoj površini, veže se za stanice domaćina te na taj način ulazi u njih i uzrokuje infekciju. Imunološki sustav prepoznaje protein kao strani te dolazi do stvaranja antitijela i T stanica usmjerenih protiv proteina. U slučaju da cijepljena osoba dođe u kontakt s virusom, imunološki sustav organizma bit će spreman za obranu protiv virusa pomoću stvorenih protutijela i stanica. Takvom obranom bit će onemogućen ulazak virusa u stanice domaćina (31).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) izvanredno je odobrila dva mRNA cjepiva: *Pfizer-BioNTech* i *Moderna* cjepivo. Odobrena mRNA cjepiva, pomoću molekule glasničke ribonukleinske kiseline (mRNK) u stanicama organizma genskom uputom potiče stvaranje S proteina (32,33).

Vrlo brzo, mRNA cjepivima pridružilo se cjepivo *AstraZeneca*, koje je po mehanizmu vektorsko cjepivo (34). Vektorska cjepiva su nereplicirajući virusni vektori koji se sastoje od izmjenjene adenovirusne ljuske. Izmjenjeni virusi sadrže gen koji u organizmu potiče stvaranje S proteina. Druga odobrena cjepiva ovog tipa uključuju *Convidecia* i *Janssen COVID-19* cjepiva. Oba cjepiva se apliciraju u jednoj dozi i mogu se čuvati u običnom hladnjaku do nekoliko mjeseci, što uvelike olakšava njihovu uporabu i distribuciju (32,35).

Novavax, proteinsko cjepivo, sastoji se od laboratorijski proizvedene verzije S proteina, sličan onome koji se nalazi na površini virusa. Proteinske podjedinice imaju ograničeni potencijal izazivanja imunološkog odgovora organizma (31,32).

Od ostalih cjepiva valja istaknuti inaktivirana virusna cjepiva. Inaktivirana cjepiva sastoje se od virusnih čestica koje su uzgojene u kulturi i umrtvljene raznim fizikalnim ili kemijskim metodama; primjeri takvih metoda su zagrijavanje na visoku temperaturu ili korištenjem formaldehida. Tako obrađene virusne čestice gube svoj patogeni kapacitet te njihovim unošenjem u organizam domaćina ne dolazi do razvoja bolesti, ali se pritom stimulira imunološki odgovor (37).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj provedenog istraživanja bio je utvrditi učestalost primjene i vrstu antibiotske terapije pri liječenju COVID-19 bolesnika KBC Split hospitaliziranih tijekom listopada i studenoga 2020. godine te pokazati povezanost primjene antibiotske terapije s komorbiditetima i smrtnim ishodom.

Hipoteze:

1. Antibiotska terapija primijenjena je svim hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima
2. COVID-19 bolesnici s više komorbiditeta u većoj su mjeri bili liječeni antibiotskom terapijom
3. COVID-19 bolesnici s antibiotskom terapijom u većoj su mjeri imali smrtni ishod liječenja

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici i dizajn istraživanja

Opisano retrospektivno istraživanje dio je multicentrične studije provedene u KBC Split, OB Šibenik, OB Zadar, KBC Rijeka, KB Dubrava i OB Varaždin u razdoblju od ožujka 2020. godine do lipnja 2021. godine te je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Split (dokument u Prilogu 1).

Opisano multicentrično istraživanje provelo se sukladno smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije i Helsinške deklaracije.

Kohorta ispitanika iz dijela istraživanja koje je prikazano u diplomskom radu uključivala je 285 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za infektologiju, starijih od 18 godina, kojima se bolest COVID-19 prethodno dijagnosticirala pozitivnim nalazom specifičnog PCR molekularnog testa za SARS-Cov-2 virus u KBC Split. Svi uključeni ispitanici bili su hospitalizirani tijekom listopada i studenog 2020. godine. U istraživanje nisu bile uključene trudnice, bolesnici mlađi od 18 godina, prebačeni u drugu ustanovu, umrli pri prijemnoj obradi i oni u kojih su dostupni podatci o tijeku bolesti i liječenja bili nedostatni.

3.2. Postupci

Prikupljanje podataka za potrebe opisanog istraživanja odvijalo se pomoću otpusnih pisama ispitanika primjenom Bolničkog informacijskog sustava (BIS-a), a svi su se prikupljeni podatci pohranjivali u bazu te su zaštićeni lozinkom i dostupni samo istraživačima. Također, svakom ispitaniku dodjeljen je jedinstveni identifikacijski broj kako bi se osigurala anonimnost. Istraživački tim multicentričnog istraživanja definirao je tablicu sa zadanim varijablama (Excel datoteku, Ver. Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD) koju smo nadopunili varijablama o antibiotskoj i kortikosteroidnoj terapiji. Nakon analize otpusnog pisma za svakog pojedinog ispitanika ekstrahirani su relevantni podatci koji su se potom unosili u tablicu. Prije početka ovog postupka provedena je edukacija od strane mentorice i predstavnice multicentričnog istraživanja. Za svakog ispitanika pretraživano je 244 stavki, a za potrebe ovog istraživanja u analizu su uključene sljedeće varijable: dob i spol ispitanika, broj dana provedenih u bolničkom liječenju, podatci o prethodnom pobolijevanju (prema zahvaćenom anatomskom sustavu), primijenjena antibiotska terapija, dijagnosticirana pneumonija, vrijednost saturacije periferne krvi kisikom, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka te laboratorijski nalazi: koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina, D dimera te udijeli neutrofila i limfocita.

Prikupljeni podatci o laboratorijskoj analizi temeljeni su isključivo na nalazima unutarbolničkih pretraga izdanih od strane Zavoda za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split.

3.3. Statistička analiza

Cijeli brojevi i postotci koristili su se za prikaz kategorijskih varijabli, dok su međusobne razlike ispitivane hi-kvadrat testom. Normalnost je distribucije kontinuiranih varijabli procjenjivana Kolmogorov-Smirnovljevim testom te su varijable prikazane u obliku medijana i interkvartilnog raspona. Sukladno ne-normalnoj distribuciji razlike između skupina testirane su Mann-Whitney U testom. Nadalje, binarni logistički regresijski model korišten je za procjenu prediktora upotrebe antibiotika. Model je uključivao dob, spol, postojanje najmanje jednog simptoma, postojanje najmanje jedne prethodne bolesti, prisutnost upale pluća i smrtni ishod kao kovarijable. Izračunati su omjeri izgleda (engl. *odds ratio*, OR) s 95% intervalom pouzdanosti. Vrijednosti $P < 0.05$ smatrane su statistički značajnima.

Za potrebe statističke analize prikupljenih podataka korišten je statistički program IBM SPSS Statistics za Windows, verzije 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., SAD), a za grafički prikaz rezultata GraphPad Prism, verzije 9.3.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, SAD).

4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 285 COVID-19 bolesnika, 184 muškarca i 101 ženu, hospitaliziranih u KBC Split u periodu od listopada do studenoga 2020. godine. Prosječna dob ispitanika bila je 66 ± 16 godina (najmlađi ispitanik imao je 24 godine, a najstariji 97 godina). U tom vremenskom razdoblju ukupno je hospitalizirano 567 COVID-19 bolesnika, te naša kohorta čini 50,2 % ukupnog broja COVID -19 bolesnika hospitaliziranih putem prijema Klinike za zarazne bolesti KBC Split.

Ispitanici su pri hospitalizaciji najčešće već bolovali od najmanje jedne bolesti. Više od jednog dijagnosticiranog komorbiditeta imalo je 168 (59 %) ispitanika, 109 muškaraca (38 % od ukupnog broja bolesnika) i 59 žena (21 %). Samo jedan komorbiditet imalo je 50 ispitanika (31 (62 %) muškarca i 19 (38 %) žena), a 70 ispitanika bilo je bez komorbiditeta (47 (67 %) muškarca i 23 (33 %) žena).

Najčešće su zastupljene bile arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti, a nije bilo razlike u njihovoj raspodjeli prema spolu. Tablica 1. prikazuje zastupljenost komorbiditeta i raspodjelu prema spolu.

Tablica 1. Zastupljenost komorbiditeta COVID-19 bolesnika i raspodjela prema spolu

<i>Postojeća bolest pri hospitalizaciji</i>	<i>Muškarci</i>	<i>Žene</i>	<i>P*</i>
<i>Arterijska hipertenzija</i>	17 (9)	8 (8)	
<i>Kardiovaskularne bolesti</i>	13 (7)	3 (3)	
<i>Arterijska hipertenzija s dodatnim bolestima</i>	73 (40)	48 (48)	
<i>Kardiovaskularne bolesti s dodatnim</i>	3 (2)	0 (0)	
<i>Diabetes mellitus tip 2</i>	1 (0,5)	1 (1)	
<i>Diabetes mellitus tip 1</i>	1 (0,5)	0 (0)	
<i>Diabetes mellitus tip 2 s dodatnim bolestima</i>	8 (4)	5 (5)	
<i>Diabetes mellitus tip 1 s dodatnim bolestima</i>	2 (1)	0 (0)	
<i>Bolesti probavnog sustava</i>	1 (0,5)	1 (1)	0,325
<i>Bolesti probavnog sustava s dodatnim</i>	10 (5)	1(1)	
<i>Neurološke bolesti</i>	2 (1)	2 (2)	
<i>Neurološke bolesti s dodatnim bolestima</i>	1 (0,5)	0 (0)	
<i>Maligne bolesti</i>	2 (1)	2 (2)	
<i>Bubrežno zatajenje s dodatnim bolestima</i>	2 (1)	1 (1)	
<i>Autoimune bolesti</i>	0 (0)	2 (2)	
<i>Astma</i>	1 (0,5)	0 (0)	
<i>Splenektomirani</i>	1(0,5)	2 (2)	
<i>Bez bolesti</i>	47(26)	24 (24)	

* χ^2 test

Hospitalizirani su COVID-19 bolesnici imali višestruko izražene tipične simptome infekcije SARS-Cov-2 virusom: kašalj (N = 131 (46 %)), vrućicu (N = 122 (43 %)), otežano disanje (N = 105 (37 %)), gubitak apetita (N = 95 (33 %)) proljev (N = 53 (19 %)), mučninu i/ili povraćanje (N = 41 (14 %)), glavobolju (N = 30 (11 %)) i umor (N = 31 (11 %)).

Podatci o primjeni antibiotske terapije odnose se na 266 ispitanika, budući da za preostalih 19 ispitanika nismo imali nedvosmislene podatke o uvođenju ili neuvođenju antibiotske terapije. Većina je ispitanika bila liječena antibioticima (N = 239 (84 %)). Nije bilo razlike između udjela bolesnika i bolesnica s antibiotskom terapijom (66 % vs. 34 %, za muškarce vs. žene) ili bez nje (56 % vs. 44 % za muškarce vs. žene), $P=0,256$.

Tablica 2. Pneumonija i hipoksemija u ispitanika s ili bez antibiotske terapije

<i>Pokazatelj</i>	<i>Antibiotska terapija</i>		<i>P*</i>
	DA N = 239	NE N = 27	
<i>Pneumonija (N (%))</i>	205 (86)	4 (15)	<0,001*
<i>Zasićenost periferne krvi kisikom ≤93% (N (%))</i>	95 (40)	2 (7)	0,006*

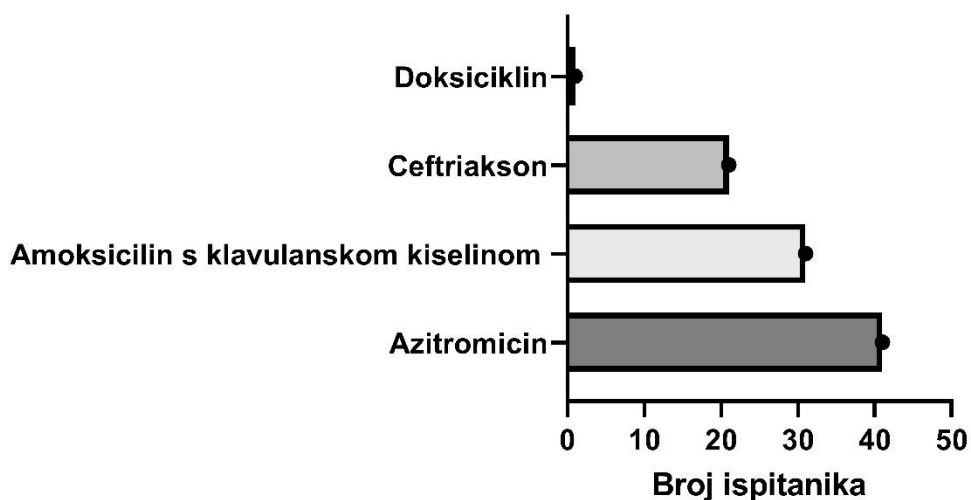
* χ^2 test

Pneumonija je dijagnosticirana u 86 % ispitanika kojima je primijenjena antibiotska terapija, a 15 % bolesnika s pneumonijom nije zahtjevalo antibiotsko liječenje (Tablica 2).

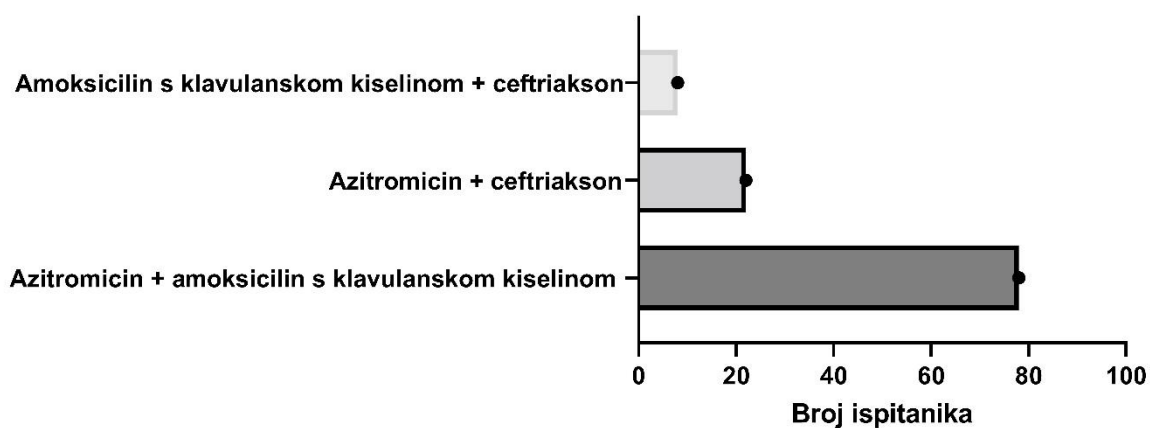
Saturacija periferne krvi kisikom bila je značajno niža kod ispitanika koji su primali antibiotsku terapiju ($P = 0,006$). Vrijednosti saturacije od 93 % i manje izmjerene su u 48 % bolesnika na antibiotskoj terapiji. Zanimljivo je da su nisku saturaciju imala i 2 ispitanika kojima nije bila primijenjena antibiotska terapija (Tablica 2). Niska zasićenost periferne krvi kisikom bila je jednoliko raspodijeljena među spolovima; 47 % ispitanika i 40 % ispitanica imalo je vrijednost saturacije kisikom 93 % ili manje ($P = 0,344$).

Antibiotik izbora bio je azitromicin u 141 (59 %) bolesnika. Drugi najčešće primijenjeni antibiotik bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom, primijenjen u 117 (49 %) bolesnika. Ceftriakson je primijenjen u 51 bolesnika (21 %), a samo jedan bolesnik liječio se doksiciklinom (0,4 %). Dio bolesnika bio je liječen kombiniranom antibiotskom terapijom. Terapiju kombinacijom azitromicina i amoksicilina s klavulanskom kiselinom primalo je 78 (33 %) bolesnika, azitromicina i ceftriaksona 22 (9 %) bolesnika, dok je kombinacija amoksicilina s klavulanskom kiselinom i ceftriaksona primijenjena u 8 (3 %) bolesnika. Slika 3. prikazuje raspodjelu antibiotske terapije primijenjene kao monoterapija (a) ili kombinirana terapija (b) prema broju bolesnika.

a)



b)



Slika 3. a) Bolesnici s antibiotskom monoterapijom, b) Bolesnici na kombiniranoj antibiotskoj terapiji

Koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina te D-dimera nije se razlikovala među bolesnicima obzirom na primjenu antibiotske terapije (Tablica 3). Nadalje, udjeli neutrofila i limfocita bili su isti u bolesnika koji su primali antibiotsku terapiju i u onih bez terapije (Tablica 3). Raspodjela ovih hematoloških pokazatelja po spolu ukazuje na viši udio limfocita u ispitanica ($18,0 \pm 9,0$) u odnosu na ispitanike ($11,0 \pm 10,0$), $P = 0,028$.

Tablica 3. Biokemijski i hematološki pokazatelji u ispitanika s ili bez antibiotske terapije

<i>Biokemijski i hematološki pokazatelj</i>	<i>Antibiotska terapija</i>		<i>P*</i>
	DA	NE	
<i>Ureja (mmol/L)</i>	7 ±4	6 ± 5	0.298
<i>Kreatinin (μmol/L)</i>	86±38	78±52	0.768
<i>Ukupni bilirubin (μmol/L)</i>	11±8	13±7	0.355
<i>D-dimeri (μg/L)</i>	1±2	1±4	0.530
<i>Neutrofili (%)</i>	81±14	76±11	0.194
<i>Limfociti (%)</i>	12±10	18±8	0.288

*Mann-Whitney U test; podatci su prikazani kao medijan ± interkvartilni raspon

Arterijski tlak bio je isti u bolesnika s i bez antibiotske terapije. Tablica 4. prikazuje raspodjelu vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka obzirom na primijenjenu antibiotsku terapiju i prema spolu.

Tablica 4. Arterijski tlak u ispitanika s ili bez antibiotske terapije

	<i>Spol</i>		<i>P*</i>	<i>Antibiotska terapija</i>		<i>P*</i>
	Muški	Ženski		DA	NE	
<i>Arterijski tlak</i>						
<i>Sistolički</i>	130±33	130±24	0,459	130±25	115±22	0,615
<i>Dijastolički</i>	79±21	80±15	0,814	80±14	78±21	0,526

*Mann-Whitney U test; podatci su prikazani kao medijan±interkvartilni raspon

Trajanje bolničkog liječenja bilo je 8 dana i nije se razlikovalo među ispitanicima niti obzirom na primjenu antibiotske terapije ($P = 0,231$), niti među spolovima ($P = 0,433$). Bolesnici na antibiotskoj terapiji imali su više komorbiditeta u odnosu na bolesnike bez antibiotske terapije ($P = 0,008$). Podatci su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Zastupljenost komorbiditeta COVID-19 bolesnika s ili bez antibiotske terapije

<i>Postojeća bolest pri hospitalizaciji</i>	<i>Antibiotska terapija N (%)</i>		<i>P*</i>
	DA	NE	
<i>Arterijska hipertenzija</i>	24 (10)	0 (0)	
<i>Kardiovaskularne bolesti</i>	14 (6)	1 (4)	
<i>Arterijska hipertenzija s dodatnim bolestima</i>	101 (42)	10 (37)	
<i>Kardiovaskularne bolesti s dodatnim bolestima</i>	3 (1)	0 (0)	
<i>Diabetes mellitus tip 2</i>	2 (1)	0 (0)	
<i>Diabetes mellitus tip 1</i>	1 (0,4)	0 (0)	0,008
<i>Diabetes mellitus tip 2 s dodatnim bolestima</i>	10 (4)	1 (4)	
<i>Diabetes mellitus tip 1 s dodatnim bolestima</i>	1 (0,4)	1 (4)	
<i>Bolesti probavnog sustava</i>	1 (0,4)	1(4)	
<i>Bolesti probavnog sustava s dodatnim bolestima</i>	11 (5)	0 (0)	
<i>Neurološke bolesti</i>	1 (0,4)	2 (7)	
<i>Neurološke bolesti s dodatnim bolestima</i>	0 (0)	0 (0)	
<i>Maligne bolesti</i>	4 (2)	0 (0)	
<i>Bubrežno zatajenje s dodatnim bolestima</i>	2 (1)	0 (0)	
<i>Autoimune bolesti</i>	1 (0,4)	1 (4)	
<i>Astma</i>	0 (0)	1 (4)	
<i>Splenektomirani</i>	3 (1)	0 (0)	
<i>Bez bolesti</i>	59 (25)	9 (32)	

* χ^2 test

Primjena antibiotske terapije nije bila povezana sa smrtnim ishodom COVID-19 (N = 31 (10,9 %) bolesnika ($P = 0,966$)).

Dob, spol, postojanje najmanje jednog simptoma COVID-19 bolesti te postojanje najmanje jednog komorbiditeta također nisu bili povezani s primjenom antibiotske terapije kao što je prikazano u Tablici 6.

Tablica 6. Povezanost pojedinih obilježja ispitanika i primjene antibiotske terapije

<i>Obilježje ispitanika</i>	<i>Omjer izgleda (95% CI)</i>	<i>P</i>
<i>Dob</i>	1,00 (0,987-1,004)	0,324
<i>Spol</i>	1,38 (0,47-4,05)	0,557
<i>Pneumonija</i>	4,96 (1,18-20,92)	0,029*
<i>Smrt</i>	0,95 (0,11-8,45)	0,966
<i>Simptomi COVID-19 bolesti</i>	1,44 (0,31-6,77)	0,642
<i>Komorbiditeti</i>	1,92 (0,64-5,71)	0,242

*Binarna logistička regresija za primjenu antibiotske terapije; CI, interval pouzdanosti

5. RASPRAVA

Ključni rezultat provedenog istraživanja je da je antibiotska terapije primijenjena kod više od tri četvrtine COVID-19 bolesnika koji su zbog teže kliničke slike bili hospitalizirani. Gotovo 60 % ovih bolesnika imalo je više od jednog komorbiditeta, a značajno više komorbiditeta imali su bolesnici kojima je ordinirana antibiotska terapija ($P = 0,008$). Očekivano, u ovih je bolesnika češće dijagnosticirana pneumonija ($P < 0,001$) i učestalije su bili hipoksemični ($P = 0,006$). Unatoč većem broju komorbiditeta, pneumoniji i hipoksemiji, nije bilo razlike u smrtnosti između bolesnika s i bez antibiotske terapije, a 11 % svih COVID-19 bolesnika je umrlo.

Makrolidni antibiotici, odnosno azitromicin, najčešće je primijenjen antibiotik, a slijede ga amoksicilin s klavulanskom kiselinom koji pripada aminopenicilinima proširenog spektra s inhibitorom beta laktamaze, ceftriakson koji pripada cefalosporinima treće generacije, i doksiciklin, predstavnik tetraciklina. U manje od polovice bolesnika provedena je kombinirana antibiotska terapija, najčešće kombinacija azitromicina i amoksicilina s klavulanskom kiselinom.

Rezultati istraživanja provedenog na kohorti COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u KBC-u Split o primjeni antibiotske terapije usporedivi su s publiciranim izvješćima. Meta analiza Langforda i suradnika koja je publicirana ranije i odnosi se na studije objavljene na vrhuncu pandemije iznosi da je antibiotska terapija ordinirana u 75 % COVID-19 bolesnika (38).

Nedavno publicirana meta analiza Khana i suradnika iznosi nešto manju ukupnu prevalenciju antibiotske terapije (67 %), ali naglašava kako postoji razlika između primjene antibiotske terapije obzirom na razvijenost zemlje u kojoj je studija s COVID-19 bolesnicima izvršena). Tako je u zemljama sa srednje niskim (engl. *middle low-income*) i niskim (engl. *low-income*) neto dohotkom po stanovniku, učestalost antibiotske terapije bila 89 %, dok je 58 % COVID-19 bolesnika u razvijenim zemljama s visokim neto dohotkom po stanovniku primalo antibiotsku terapiju (39).

Rezultat provedenog kohortnog istraživanja o primjeni antibiotske terapije u 84 % hospitaliziranih bolesnika iz Splita samo je za 5 % manji u odnosu na rezultate studija iz slabije razvijenih zemalja. Glavna mjera ishoda, primjena antibiotske terapije, u ovim je istraživanjima prezentirana različito: kao frekvencija događaja, postotna vrijednost, udio, definirana dnevna doza (DDD, engl. *defined daily doses*, mjera definirana od strane WHO), ili dani liječenja antibioticima (DOT, engl. *day of therapy*), što otežava međusobnu usporedbu. U našem smo istraživanju brojali događaje, tj. broj bolesnika na antibiotskoj terapiji i izražavali ga kao udio, tj. postotnu vrijednost u odnosu na ukupan broj bolesnika. Najcijelovitiji podatak o potrošnji antibiotika općenito iskazuje se u definiranim dnevnim dozama, a kao denominator se koristi broj stanovnika, DDD/TID (definirana dnevna doza na 1000 stanovnika po danu) (40,41).

Najozbiljnija posljedica pretjerane primjene antibiotika u vrijeme pandemije jest razvoj rezistencije na antibiotike što je postojeći globalan problem nastao kao posljedica pretjeranog i iracionalnog propisivanja antibiotika. Sukladno literaturi, rezistencija na antibiotike uzrokuje 33000 smrti i troškove od 1,5 milijardi eura godišnje samo u Europi, a procjenjuje se da će u narednih 25 godina smrtnost, kao posljedica infekcija uzrokovanih patogenima rezistentnima na antibiotsku terapiju, porasti i doseći brojku od 10 milijuna godišnje (42).

Iako je COVID-19 virusna bolest, primjena antibiotika u liječenju ovih bolesnika bila je uobičajena praksa, osobito na početku pandemije. Opravdano bi bilo primijeniti antibiotsku terapiju u slučaju bakterijske koinfekcije ili sekundarne infekcije, ali su prevalencije ovih stanja neusporedivo manje u odnosu na učestalosti primjene antibiotika (3,5 % za koinfekcije i 14,3 % za sekundarne infekcije) (43). Međutim, visoka smrtnost bolesnika i oslanjanje na podatke o prevalenciji bakterijskih infekcija do 30 % u slučaju respiratornih bolesti uzrokovanih drugim koronavirusima, često i sa smrtnim ishodom, vjerojatno su razlozi učestaloj primjeni antibiotske terapije na početku pandemije (44).

Empirijska terapija nalazila je uporište također i na potencijalnim antivirusnim učincima antibiotika. U *in vitro* sustavima pokazano je kako azitromicin ostvaruje antivirusni učinak u sličnim koncentracijama kao i baktericidni (EC_{50} od 1 do 6 μ M). Jedan od predloženih mehanizma temelji se na sposobnosti azitromicina da se nakuplja unutar stanica te budući da je bazičnog karaktera, povisuje unutarstanični pH što otežava procese koje prethode umnažanju virusa (45). Ovi učinci, međutim, nisu dokazani na SARS-CoV-2 virusu, već na Zika virusu, rinovirusu i Ebola virusu. Azitromicin ostvaruje i imunomodulacijske učinke koji pogoduju smanjenju upale, također nisu dokazani u COVID-19 bolesnicima, a posredovani su aktivnošću nekolicine unutarstaničnih kinaza, MAP-kinaza (MAPK engl. *Mitogen-Activated Protein Kinase*), ER-kinaza 1/2 (ERK 1 /2 engl. *Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2*), transkripcijskim modulatorom NF- κ B i interferonskim sustavom. Ovi su mehanizmi razlog dodatne učinkovitosti azitromicina u liječenju niza kroničnih plućnih bolesti. Budući da je citokinska oluja u COVID-19 bolesnika, kao ekstrem upalnog odgovora organizma, razlogom povećane smrtnosti, opravdano je razmišljati kako bi primjena imunomodulacijskih lijekova mogla biti od koristi (46,47).

Tetraciklini (doksiciklin i minociklin) također smanjuju koncentraciju proupalnih medijatora IL-1b i IL-6 (48). U našem je istraživanju samo jedan bolesnik bio liječen doksiciklinom.

U provedenom istraživanju također nije bilo značajne razlike u hematološkom nalazu udijela neutrofila i limfocita među bolesnicima s ili bez antibiotske terapije. Međutim, zanimljiv

je rezultat da je udio limfocita u bolesnika bio manji u odnosu na bolesnike ($P = 0,028$). Postoji mnogo literaturnih izvješća o udijelu limfocita te omjera neutrofila i limfocita kao prognostičkog čimbenika u COVID-19 bolesnika (49,50). Kada se izolirano promatra samo ovaj parametar, a to nije uobičajeno niti pravilno u analizama rizika, naš rezultat donekle sugerira možebitnu bolju prognozu bolesnika u odnosu na bolesnike, neovisno o primjeni antibiotske terapije, što je u skladu s literaturom (51).

Promatrajući 'ulazne' komorbiditete bolesnika liječenih antibioticima zaključujemo kako je njihovo zdravstveno stanje lošije u odnosu na hospitalizirane bolesnike koji nisu bili liječeni antibioticima, iako se nisu značajno razlikovali prema laboratorijskim nalazima. Ipak promatrajući povezanost primjene antibiotske terapije s ishodima liječenja, nema razliku u vjerojatnosti smrtnog ishoda obzirom na primijenjenu antibiotsku terapiju.

U kohorti naših ispitanika najzastupljeniji simptomi bili su kašalj, povišena temperatura i otežano disanje. Teški oblik COVID-19 bolesti karakteriziraju ovi simptomi uz razvoj pneumonije i porast upalnih parametara i za 30 – 73 % su učestaliji u ovih bolesnika u odnosu na bolesnike s blagim i srednje teškim oblikom bolesti (52).

U provedenom je istraživanju dijagnoza pneumonije potvrđena u 78 % bolesnika, međutim nemamo podatke o potvrđenoj bakterijskoj ili gljivičnoj etiologiji. Unatoč tome, samo 4 bolesnika s pneumonijom nisu bili liječeni antibiotskom terapijom.

Vodeći razlog uporabe antibiotika u COVID-19 bolesti je poremećeno opće stanje bolesnika praćeno laboratorijskim pokazateljima uznapredovalog upalnog procesa. Nepostojanje preciznih smjernica o primjeni antibiotika u početku pandemije tome je doprinijelo. Danas, međutim postoje smjernice o liječenju COVID-19 bolesti koje se redovito revidiraju, a u njima se nedvosmisleno ne preporuča primjena antibiotske terapije u blagom obliku bolesti, a u slučaju umjereno teškog ili teškog oblika bolesti terapiju je potrebno provoditi racionalno, sukladno AWaRe (engl. *Access, Watch and Reserve*) klasifikaciji (53, 54).

U smislu racionalizacije primjene antibiotske terapije važno bi bilo prije početka empirijskog liječenja svim bolesnicima učiniti mikrobiološku obradu, uz uzorkovanje krvi, mokraće i briseva. U slučaju pozitivnog mikrobiološkog nalaza terapija je opravdana. Također, ukoliko nastupi progresija teškog općeg stanja, a bolesnik je hospitaliziran dulje od 48 h, treba razmišljati o nozokomijalnoj infekciji. Nadalje, ako bolesnik dolazi s teškom upalom pluća, lijek izbora je cefriakson jer ostvaruje dobar učinak protiv pneumokoka i zbog jednodnevne primjene. U slučaju pneumonije uzrokovane atipičnim mikroorganizmima (*Legionella spp.* i *Mycoplasma spp.*) lijek izbora je doksiciklin. U svakom slučaju započetog empirijskog liječenja antibioticima,

potrebno je redovito klinički provjeravati opravdanost terapije. Ukoliko se ne dokaže bakterijska infekcija, terapiju antibioticima potrebno je prekinuti najkasnije nakon 5 dana (55).

Razmatrajući primjenu višestruke antibiotske terapije u našem istraživanju, možemo malo toga zaključiti. Naime, osim podatka o učestalosti primjene (u 41 % bolesnika), nemamo dovoljno informacija o načinu na koji se ova terapija provodila. Važno bi bilo razjasniti razloge uvođenja dodatnog antibiotika, duljinu njegove primijene, kao i vrijeme preklapanja s početnim antibiotikom te učestalost neželjenih reakcija, a što se planira istražiti u budućnosti. S farmakodinamskog aspekta sve su kombinacije antibiotika provedene u liječenju naših bolesnika opravdane i ostvaruju veću antimikrobnu učinkovitost (3).

Svjesni smo brojnih ograničenja provedenog istraživanja. Otpusna pisma nisu bila dostatna kao izvor svih potrebitih podataka uključujući i one o primjeni antibiotske terapije. Nadalje, značajno unaprijeđenje studije bilo bi predočiti podatke o trajanju antibiotske terapije i primijenjenim dozama te potrošnju antibiotika iskazati kao DDD/TID, što bi moglo poslužiti i za farmakoekonomsku procjenu. U budućnosti bi se uvidom u kompletnu medicinsku dokumentaciju ovi nedostaci mogli donekle nadomjestiti.

6. ZAKLJUČCI

Antibiotska terapija primijenjena je u većine hospitaliziranim COVID-19 bolesnika (84 %) te je bila provedena kao monoterpija azitromicinom, amoksicilinom s klavulanskom kiselinom, ceftriaksonom i doksiciklinom ili kao politerapija. Bolesnici na antibiotskoj terapiji češće su imali hipoksemiju i veći broj komorbiditeta. Unatoč tome što je arterijska hipertenzija bila učestali komorbiditet, arterijski tlak nije se razlikovao među bolesnicima koji uzimaju ili ne uzimaju antibiotsku terapiju.

Primjena antibiotske terapije nije bila povezana sa smrtnim ishodom.

7. LITERATURA

1. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 3.izdanje Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Presečki V. Stomatološka mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
3. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
4. Guerrini L, Monaco A, Pietropaoli D, Ortu E, Giannoni M, Marci MC. Antibiotics in dentistry: A narrative review of literature and guidelines considering antibiotic resistance. *The Open Dentistry Journal*. 2019;13:383-98.
5. Sović J, Šegović S, Tomašić I, Pavelić B, Šutelj I, Anić I. Antibiotic administration along with endodontic therapy in the Republic of Croatia: a pilot study. *Acta Stomatol Croat*. 2020;54:314-21.
6. Linčir I, Rošin-Grget K. Antibiotici u stomatološkoj praksi. *Acta Stomatol Croat*. 1988;22:61-7.
7. Dar-Odeh NS, Abu-Hammad O, Al-Omiri, Khraisat, Shehabi. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:301-6.
8. Perić M, Perković I, Romić M, Simeon P, Matijević J, Prpić Mehičić G i sur. The pattern of antibiotic prescribing by dental practitioners in Zagreb, the Republic of Croatia. *Central European journal of public health*. 2015;23:107-13.
9. Krajinović V. Antibiotic-Associated adverse drug reaction. *Medicus* 2017;26:47-51.
10. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *Am Fam Physician*. 2019;99:558-64.
11. Manjunath PP, Momary KM, Rodvold AK. Antibiotic drug interactions. *Med Clin N Am*. 2006;90:1223-55.
12. Onysko M, Holcomb N, Hornecker J. Antibiotic interactions: Answers to 4 common questions. *The Journal of Family Practice*. 2016; 65:442-8.
13. Pavliša G, Ljubičić L, Turk L, Halar M, Samaržija M. COVID-19 and pneumonija. *Medicus*. 2020;29:179-84.
14. Skitarelić N, Dželalija B, Skitarelić N. Covid-19 pandemics: a brief overview of current knowledge. *Med Jad*. 2020;50:5-8.
15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet] Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19), Verzija 5, od 08. Veljače 2022, Ministarstvo zdravstava Republike Hrvatske, [citirano 2. lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Smjernice-za-liječenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-5-od-08-veljače-2022>.
16. Santini M, Kusulja M. Treating COVID-19. *Medicus*. 2020;29:171-7.

17. Francetić I. Azithromycin pharmacokinetics. *Medicus*. 2008;17:9-14.
18. Markotić A. Immunomodulatory effect of azithromycin. *Medicus* 2018;27:157-64.
19. Khezri MR, Zolbani NM, Ghasemnejad-Berenji M, Jafari R. Azithromycin: immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Pharmacology*. 2021;905:174191
20. Du Z, Wang L, Cauchemez S, Xu X, Wang X, Cowling BJ i sur. Risk for transportation of coronavirus disease from Wuhan to other cities in China. *Emerg Infect Dis*.2020;26:1049- 52.
21. Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L i sur. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87:7790-2
22. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105955.
23. Azamfirei R. The 2019 novel coronavirus: A crown jewel of pandemics?. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2020;1:3-4.
24. Perlman S, Evans G, Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med*. 1990;172:1127-32.
25. Rahman A, Sathi NJ. Knowledge, attitude, and preventive practices toward COVID-19 among Bangladeshi internet users. *Electron J Gen Med*. 2020;17:245.
26. Spagnuolo G, De Vito D, Rengo S, Tatullo M. COVID-19 outbreak: An overview on dentistry. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2094.
27. Subbarao K. The success of SARS-CoV-2 vaccines and challenges ahead. *Cell Host Microbe*. 2021;29:1111–23.
28. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, i sur. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1423-37.
29. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, i sur. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 vaccine - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1653-6.
30. World Health Organization [Internet] Geneva: 2021; [citirano 28.lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.

31. Jee Young Chung, Melissa N. Thone, Young Jik Kwon. COVID-19 vaccines: the status and perspective in delivery points. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;170:1-25.
32. HALMED, Agencija za lijekove i medicinske proizvode[Internet] Zagreb 2021: [citirano 28.lipnja 2022.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcescapitanja/Kako-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-djeluju>
33. Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;169:137–151.
34. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1575.
35. Xing K, Tu X, Liu M, Liang ZW, Chen JN, Li JJ. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021;23:221-8.
36. Chen CY, Chen WC, Hsu CK, Chao CM, Lai CC. Clinical efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2021;99:108027.
37. Vergara PJ, Sarmiento DJ, Lagman NJD. Building public trust: a response to COVID-19 vaccine hesitancy predicament. *J Public Health*. 2021;43:291-92.
38. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy Jean-Paul R, Westwood D i sur. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:520-31.
39. Khan S, Shahzad HS, Bond ES, Barbara RC, Mamoon AA. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2022;20:749-72.
40. World Health Organization [Internet] Geneva; [citirano 10. srpnja 2022.]. Dostupno na : <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
41. Andrašević Tambić A, Žmak Lj, Obrovac M, Payerl Pal M, Debelec D, Bukovski S i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2020.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske;2021.
42. Pietsch F, O'Neill AJ, Ivask A, Jenssen H, Inkinen J, Kahru A, Ahonen M, Schreiber F. Selection of resistance by antimicrobial coatings in the healthcare setting. *Journal of Hospital Infection*. 2020;106:115-25.
43. Lansbury L, Lim B, Baskaran B, Shen WL. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81:266-75.
44. Apple AR, Robinson MK, Alcorn FJ. Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. *Infection and Immunity*. 2015;83:3764-70.

45. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108:201-11.
46. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifiro G. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. *Drug Safety*. 2020;43:691–98.
47. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med*. 2017;129:493–9.
48. Trivedi N, Verma A, Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24:12593-608.
49. Cai J, Li H, Zhang C, Chen Z, Liu H, Lei F i sur. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19. *Cell Metabolism*. 2021;33:258–69.
50. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504.
51. Nimgaonkar I, Valeri L, Susser E, Hussain S, Sunderram J, Aviv A. The age pattern of the male-to-female ratio in mortality from COVID-19 mirrors that of cardiovascular disease in the general population. *AGING*. 2021;13:3190-201.
52. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O’Mathuna DP, Abdulazeem HM, Henderson C i sur. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLOS ONE*. 2020;15:0239235.
53. MAGIC Evidence Ecosystem Foundation. [Internet] 2020: [citirano 10. srpnja 2022.] Dostupno na: <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYn> Clinical management of COVID-19 patients.
54. World Health Organization. [Internet] Geneva; [citirano 10. srpnja 2022.]. Dostupno na : <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
55. Karabuva S. (2021) COVID-19 terapija – mjesto antibiotika? COVID-19 i antibiotici. U: XII. kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine(DNOOM) „Racionalna dijagnostika i terapija u obiteljskoj medicini“.
56. Seymour RA, Heasman PA. Tetracyclines in the management of periodontal disease. *Journal of clinical Periodontology*. 1995;22:22-35.

8. SAŽETAK

Uvod: Tijekom COVID-19 pandemije učestalost primjene antibiotika globalno se povećala. Najozbiljnija posljedica pretjerane primjene antibiotika jest razvoj multirezistentnih patogena što zahtjeva dugotrajno liječenje uz nepredvidive ishode te izaziva velike troškove unutar zdravstvenog sustava. **Ciljevi:** Primarni cilj provedenog istraživanja bio je utvrditi učestalost primjene i vrstu antibiotske terapije COVID-19 bolesnika hospitaliziranih u KBC Split. Sekundarni cilj bio je pokazati povezanost primjene antibiotske terapije s komorbiditetima, odabranim laboratorijskim nalazima i smrtnim ishodom.

Ispitanici i postupci: Retrospektivno istraživanje dio je veće multicentrične studije i provedeno je na kohorti od 285 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za infektologiju u Splitu tijekom listopada i studenog 2020. godine. Za svakog ispitanika pretraživano je 244 stavki iz otpusnih pisama, a u analizu su uključene varijable: dob i spol ispitanika, broj dana provedenih u bolničkom liječenju, podatci o prethodnom pobolijevanju, primijenjena antibiotska terapija, dijagnosticirana pneumonija, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka te laboratorijski nalazi: vrijednost saturacije periferne krvi kisikom, koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina, D dimera te udijeli neutrofila i limfocita.

Rezultati: Podaci o primjeni antibiotske terapije odnose se na 266 ispitanika. Većina je ispitanika bila liječena antibioticima (N = 239 (84 %)). Bolesnici na antibiotskoj terapiji imali su više komorbiditeta u odnosu na bolesnike bez antibiotske terapije (P = 0,008). Najčeći komorbiditeti uključivali su bolesti kardiovaskularnog sustava, ali je arterijski tlak bio isti u bolesnika s i bez antibiotske terapije. Antibiotik izbora bio je azitromicin u 141 (59 %) bolesnika. Drugi najčešće primijenjeni antibiotik bio je amoksicilin s klavulanskom kiselinom, primijenjen u 117 (49 %) bolesnika. Ceftriakson je primijenjen u 51 bolesnika (21 %), a samo jedan bolesnik liječio se doksiciklinom (0,4 %). Višestruka antibiotska terapija primijenjena je u 41 % bolesnika. Koncentracija ureje, kreatinina, ukupnog bilirubina te D-dimera nije se razlikovala među bolesnicima obzirom na primjenu antibiotske terapije.

Zaključci: Bolesnici na antibiotskoj terapiji češće su imali hipoksemiju i veći broj komorbiditeta. Najčešće su liječeni azitromicinom, a antibiotsko liječenje nije bilo povezano sa smrtnim ishodom. Antibiotsko liječenje COVID-19 bolesnika nije kontraindicirano, ali zahtjeva individualno kliničko prosuđivanje za svakog bolesnika i treba ga provoditi sukladno postojećim smjernicama.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Antibiotic therapy in the COVID-19 pandemic: retrospective cohort study of patients hospitalized at University Hospital of Split

Introduction: During the COVID-19 pandemic, the frequency of antibiotic use has increased globally. The most serious consequence of the excessive use of antibiotics is the development of multiresistant pathogens, which requires long-term treatment with unpredictable outcomes and causes large costs within the health system.

Objectives: The primary objective of the conducted research was to determine the frequency of use and type of antibiotic therapy for COVID-19 patients hospitalized in KBC Split. The secondary objective was to show the association of the use of antibiotic therapy with comorbidities, selected laboratory findings and death.

Participants and procedures: The retrospective study is part of a larger multicenter study and was conducted on a cohort of 285 patients hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Split during October and November 2020. For each participant, 244 items from discharge letters were searched, and the analysis included the following variables: age and gender, number of days spent in hospital treatment, data on previous illness, antibiotic therapy used, diagnosed pneumonia, systolic and diastolic blood pressure values, and laboratory findings: value of peripheral blood oxygen saturation, concentration of urea, creatinine, total bilirubin, D dimer and proportion of neutrophils and lymphocytes.

Results: Data on the use of antibiotic therapy refer to 266 subjects. The majority of subjects were treated with antibiotics (N = 239 (84 %)). Patients on antibiotic therapy had more comorbidities compared to patients without antibiotic therapy (P = 0.008). The most common comorbidities included diseases of the cardiovascular system, but arterial pressure was the same in patients with and without antibiotic therapy. The antibiotic of choice was azithromycin in 141 (59%) patients. The second most frequently used antibiotic was amoxicillin with clavulanic acid, used in 117 (49%) patients. Ceftriaxone was used in 51 patients (21%), and only one patient was treated with doxycycline (0.4%). Multiple antibiotic therapy was used in 41% of patients. The concentration of urea, creatinine, total bilirubin and D-dimer did not differ between patients with regard to the use of antibiotic therapy.

Conclusions: Patients on antibiotic therapy more often had hypoxemia and a greater number of comorbidities. Most often, they were treated with azithromycin, and antibiotic treatment was not associated with a fatal outcome. Antibiotic treatment of COVID-19 patients is not contraindicated, but requires individual clinical judgment for each patient and should be carried out in accordance with existing guidelines.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Dora Starčević

Datum i mjesto rođenja: 24. srpnja 1995., Rijeka, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Elektronička pošta: dora2407@gmail.com

OBRAZOVANJE

- 2002-2010. Osnovna škola - Scuola elementare "San Nicolo", Rijeka
- 2010-2014. Medicinska škola u Rijeci, zubotehničar
- 2016-2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij Dentalne medicine

MATERINSKI JEZIK

- Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

- Engleski jezik - tečno
- Talijanski jezik - tečno

11. DODATAK

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO**

Klasa: 500-03/21-01/24
Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-20-02
Split, 26.2.2021.

**IZVOD
IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 4/2021**

9.

Dr. Jerolima Pinjatela iz Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split je uputila Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

" Omjer neutrofila i limfocita kao neovisni faktor rizika za razvoj teže kliničke slike COVID-19 "

Dio istraživanja za potrebe objave članka i izrade doktorske disertacije će se provesti u Klinici za infektologiju KBC-a Split u trajanju od 2 godine.
Voditelj istraživanja u KBC-u Split je Dr. Jerolima Pinjatela u suradnji s dr. Luciana Tonkić i dr. Marin Šimunić.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Z a k l j u č a k

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA

