

Ishod bolesti Covida-19 u cijepljenih bolesnika

Huljev, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:273394>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Domagoj Huljev

**Ishod bolesti Covida-19
u cijepljenih bolesnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, na Odjelu za virusni hepatitis, pod vodstvom mentorice prof. dr. sc. Adriane Vince i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis i objašnjenje kratica

ACE2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2

AKI – *acute kidney injury*

ARDS – sindrom akutnog respiratornog distresa

CoV – koronavirus

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

DAMP – *damage-associated molecular patterns*

FiO₂ – frakcija udahnutog kisika

GI – gastrointestinalno

HFNC – *high flow nasal cannula*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MERS – *Middle east respiratory syndrome*

MODS – sindrom disfunkcije multiplih organa

NAb – *neutralizing antibodies*

NIV – neinvazivna ventilacija

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

PAMP – *pathogen-associated molecular patterns*

PaO₂ – parcijalni tlak kisika

RBD – *receptor-binding domain*

SARS – *severe acute respiratory syndrome*

SpO₂ – saturacija kisika u krvi

SZO (WHO) – Svjetska zdravstvena organizacija

T od cijepljenja – vrijeme u danima proteklo od primitka zadnje doze do razvoja prvih simptoma

TE – tromboembolija

TMPRSS2 – *transmembrane protease, serine 2*

VLP – *virus-like particles*

SADRŽAJ

1. SAŽETAK RADA	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
3.1. PANDEMIJA COVID-19	1
3.2. VIROLOGIJA.....	1
3.2.2. Građa virusa.....	2
3.2.3. Replikacijski ciklus	2
3.2.4. Varijante.....	3
3.3. PATOGENEZA	3
3.4. KLINIČKA SLIKA	4
3.5. EKSTRAPULMONALNE KOMPLIKACIJE	6
3.6. LIJEČENJE COVID-19	7
3.7. RAZVOJ I PRIMJENA CJEPIVA.....	7
4. OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI RADA	14
5. ISPITANICI I METODE	15
6. REZULTATI	16
6.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE POPULACIJE.....	16
6.2. USPOREDBA CIJEPLJENIH I NECIJEPLJENIH PACIJENATA	16
6.3. USPOREDBA ISHODA COVID-19 U CIJEPLJENIH I NECIJEPLJENIH BOLESNIKA....	20
7. RASPRAVA	24
8. ZAKLJUČAK	26
9. ZAHVALE	27
10. POPIS LITERATURE	28
11. ŽIVOTOPIS	32

1. SAŽETAK RADA

Naslov: Ishod bolesti Covida-19 u cijepljenih bolesnika

Autor: Domagoj Huljev

Uvod: Koronavirusi su česti patogeni koji primarno zahvaćaju ljudski respiratorni sustav. Novi koronavirus SARS-CoV-2 uzrokovao je globalnu pandemiju od početka 2020. godine. Dosada je COVID-19 potvrđen u 543 milijuna slučajeva od kojih je 6.33 milijuna završilo smrtnim ishodom

Cilj: Svrha istraživanje je usporediti ishode bolesti u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 u odnosu na cijeplni status. Dodatni cilj je utvrditi koji su faktori bitni za ishod u oboljelih od COVID-19, poput komorbiditeta, dobi i spola.

Ispitanici i metode: Radi se o retrospektivnom kohortnom istraživanju. Kohorta se sastoji od 180 pacijenata koji su liječeni od COVID-19 na Odjelu za virusni hepatitis Klinike za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u periodu od 1.8.2021. do 28.2. 2022. U istraživanju smo koristili odjelnu prospektivno dizajniranu bazu podataka s osnovnim podacima o hospitaliziranim pacijentima.

Rezultati: Ukupno je u istraživanje uključeno 180 pacijenata koji su bolnički liječeni od COVID-19. Prosječna dob ove populacije je bila $62,08 \pm 16,52$ godina, 108 ih je bilo muškog spola, dok je ženskog spola bilo 72. Populacija se u svrhu istraživanja podijelila na necijepljenu i cijepljenu. Necijepljena populacija obuhvaćala je 128 pacijenata, 67 muškaraca i 61 ženu, prosječne dobi $58,27 \pm 16,91$ godina. Cijepljena populacija je dalje podijeljena u 3 grupe ovisno o broju primljenih doza. 46 pacijenata su primili dvije doze cjepiva, prosječne dobi $71,22 \pm 11,29$ godina. Cijepljena populacija je starija i ima veći udio muškaraca u odnosu na necijepljenu populaciju, ima veći udio bolesnika s komorbiditetima, posebno arterijske hipertenzije (78.26% vs 45.31%), šećerne bolesti (26.09% vs 16.41%) i ostalih kardiovaskularnih bolesti (34.78% vs 11.72%). Sveukupno gledano mortalitet je bio viši u cijepljenoj populaciji (17.39%) naspram necijepljene (13.28%). Incidencija tromboze plućne arterije je bila viša među necijepljenima (17.97%) u usporedbi s cijepljenima (6.52%). Mortalitet u najstarijim dobnim skupinama (više od 80 godina) bio je 54% niži u cijepljenoj populaciji (40%) u usporedbi s necijepljenom populacijom (61.54%). Populacija svih umrlih je imala značajno veću prevalenciju kardiovaskularnih komorbiditeta (50%) u odnosu na preživjele (12.34%).

Zaključak: Starija životna dob i komorbiditeti prepoznati su kao najvažniji faktori rizika za razvitak teškog i/ili letalnog oblika COVID-19. Prisutnost kardiovaskularnih komorbiditeta negativno utječe na ishod. Necijepljena populacija ima dugoročno lošiji ishod i kasnije komplikacije vezane uz respiratorni sustav. Cjepivo ima povoljniji utjecaj na ishod, posebno ako je vrijeme proteklo od cijepljenja kraće, što opravdava potrebu za *booster* dozama. To se

posebice odnosi na starije dobne skupine koje su ujedno i najugroženije.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, cjepivo, ishod, mortalitet, komorbiditeti

2. SUMMARY

Title: Outcome of Covid-19 disease in vaccinated patients

Author: Domagoj Huljev

Introduction: Coronavirus are common pathogens that primarily affect the human respiratory system. New coronavirus SARS-CoV-2 has caused a global pandemic since the beginning of 2020. So far, COVID-19 has been confirmed in 543 million cases of which 6.33 million have been fatal.

Objective: The purpose of the research is to compare disease outcomes in hospitalized patients with COVID-19 in relation to vaccination status. An additional goal is to determine which factors are important for the outcome in patients with COVID-19, such as comorbidities, age and gender.

Subjects and methods: This is a retrospective cohort study. The cohort consists of 180 patients who were treated for COVID-19 at the Viral Hepatitis Department of the "Fran Mihaljević" Infectious Diseases Clinic in the period from August 1, 2021. until 28.2. 2022. In the research, we used a departmental prospectively designed database with basic data on hospitalized patients.

Results: In total, 180 patients who were treated for COVID-19 in the hospital were included in the study. The average age of this population was 62.08 ± 16.52 years, 108 of them were male, while 72 were female. For research purposes, the population was divided into unvaccinated and vaccinated. The unvaccinated population included 128 patients, 67 men and 61 women, average age 58.27 ± 16.91 years. The vaccinated population was further divided into 3 groups depending on the number of doses received. 46 patients received two doses of the vaccine, average age 71.22 ± 11.29 year. The vaccinated population is older and has a higher proportion of men compared to the unvaccinated population, has a higher proportion of patients with comorbidities, especially arterial hypertension (78.26% vs 45.31%), diabetes (26.09% vs 16.41%) and other cardiovascular diseases (34.78% vs 11.72%). Overall, mortality was higher in the vaccinated population (17.39%) compared to the unvaccinated (13.28%). The incidence of pulmonary artery thrombosis was higher among the unvaccinated (17.97%) compared to the vaccinated (6.52%). Mortality in the oldest age groups (over 80 years) was 54% lower in the vaccinated population (40%) compared to the unvaccinated population (61.54%). The population of all the deceased had a significantly higher prevalence of cardiovascular comorbidities (50%) compared to the survivors (12.34%).

Conclusion: Older age and comorbidities are recognized as the most important risk factors for the development of a severe and/or lethal form of COVID-19. The presence of cardiovascular

comorbidities negatively affects the outcome. The unvaccinated population has a worse long-term outcome and later complications related to the respiratory system. The vaccine has a more favorable effect on the outcome, especially if the time elapsed since vaccination is shorter, which justifies the need for booster doses. This especially applies to older age groups, which are also the most vulnerable.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vaccine, outcome, mortality, comorbidities

3. UVOD

3.1. PANDEMIJA COVID-19

Koronavirus, jedan je od češćih patogena koji primarno zahvaća ljudski respiratorni sustav. Prijašnje epidemije koronavirusa (CoVs) uključuju teški akutni respiratorni sindrom - SARS (*severe acute respiratory syndrome*) i Bliskoistočni respiratorni sindrom – MERS (*Middle east respiratory syndrome*), također postoje indicije da je pandemija bilo i u prošlosti (Ruska gripa). Ove bolesti bile su karakterizirane kao veliki javnozdravstveni problem. Krajem prosinca 2019. opažen je u Kini veći broj pacijenata koji su hospitalizirani s inicijalnom dijagnozom pneumonije nepoznate etiologije. Većina ovih pacijenata je epidemiološki bila povezana s morskom hranom i s „mokrim“ tržnicama u Wuhanu, Kini. Stoga su početne informacije o zaraženima pacijentima implicirale da se radi o uzročniku životinjskog porijekla. Virus je sekvencioniran 10. siječnja 2020. Svjetska zdravstvena organizacija je 11.2.2020. virus službeno klasificirao kao SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a bolest koju izaziva kao COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*). Do dana 22.1.2020. potvrđeno je 571 slučajeva COVID-19 u više od 25 različitih kineskih provincija (gradova i drugih naselja). Uskoro se bolest širi van granica Kine i pozitivni slučajevi pojavljuju se u Tajvanu, Tajlandu, Vijetnamu, Japanu, Singapuru, Južnoj Koreji, UAE, SAD, Filipinima, Indiji, Italiji, Francuskoj itd. (1)SZO proglašava pandemiju u ožujku 2020.

Početna epidemiološka istraživanja, kao ni ona provedena do danas nisu bila uspješna u identifikaciji životinjske vrste odgovorne za prijenos na ljude, kao ni nultog pacijenta. Već u prvom mjesecu pandemije bilo je očito da se virus širi interhumano, kapljičnim putem i aerosolom. U trenutku pisanja ovog rada, na globalnoj razini, potvrđeno je preko 543 milijun slučajeva od kojih je 6,33 milijuna završilo smrtnim ishodom.

3.2. VIROLOGIJA

3.2.1. Taksonomija

Virus SARS-CoV-2 taksonomski je klasificiran unutar virusne vrste *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* koja pripada porodici *Coronaviridae*. Jedan je od ukupno 7 virusa iz porodice *Coronaviridae* i potporodice *Coronavirinae* koji inficiraju čovjeka, pri čemu se sa svojim patogenetskim potencijalom posebno izdvajaju virusi SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 je vrsta koronavirusa koji uzrokuje COVID-19, respiratornu bolest.

3.2.2. Građa virusa

Virion SARS-CoV-2 kugličastog je oblika, promjera 60-140 nm. Poput ostalih koronavirusa, SARS-CoV-2 ima 4 strukturna proteina poznati kao šiljasti protein (S, *spike*), protein ovojnice (E, *envelope*), membranski protein (M, *membrane*) i nukleokapsidni protein (N, *nucleocapsid*). Unutar N proteina nalazi se virusni RNA genom, a S, E i M proteini se nalaze u skupinu virusne ovojnice. Šiljasti protein koronavirusa je glikoprotein koji je tip 1 membranskih proteina (transmembranski proteini) koji se dijeli na 2 funkcionalna dijela (S1 i S2). S protein je odgovoran za vezanje i spajanje s membranama stanica domaćina, S1 podjedinica katalizira vezivanje, a S2 je odgovoran za fuziju sa stanicom domaćina. Genom ima oko 30 000 nukleotida pozitivne, jednolančane RNA molekule koja s virusnim proteinom N stvara ribonukleinski kompleks- RNP, koji je okružen virusnom ovojnicom. (3)

3.2.3. Replikacijski ciklus

Replikacijski ciklus SARS-CoV-2 započinje ulaskom virusa u ciljnu stanicu. Prvi korak je infekcija ciljne stanice i vezanje virusa za stanični receptor tj. za molekulu angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2). Molekula ACE2 je transmembranska metalokarboksipeptidaza tipa 1 koja cijepa angiotenzin 2 na angiotenzin 1-7 i iskazuje kardioprotektivni učinak. Virus SARS-CoV-2 evolucijski se prilagodio čovjeku kao domaćinu uporabom molekule ACE2 kao receptora za ulazak u stanicu. Virus se veže za molekulu putem virusnog glikoproteina S tj. pomoću posebne regije RBD u S1 podjedinici.

Receptor ACE2 eksprimiran je na epitelnim stanicama pluća kao i na stanicama endotela arterija, vena, kapilara, tankog crijeva, testisa, bubrega i srca koje predstavljaju glavne ciljne stanice za infekciju ovim virusom. Obrazac ekspresije na ciljnim stanicama, ali i intenzitet ekspresije ove molekule značajni su za virusni tropizam i imaju iznimno važnu ulogu u imunopatogenezi bolesti COVID-19.

Ulazak virusa složen je proces u kojem, osim receptora ACE2, sudjeluje i druge stanične molekule poput furina (cijepa glikoprotein S na S1 i S2) te serinska proteaza TMPRSS2 koja proteolitičkim cijepanjem aktivira S2 podjedinicu glikoproteina S te omogućuje fuziju viriona i stanične membrane. Ako u ciljnim stanicama nisu eksprimirane sve potrebne molekule za ulazak virusa putem ACE2 receptora na staničnoj membrani, virus može ući u ciljnu stanicu putem endocitoze pri čemu stanična proteaza katepsin L omogućuje fuziju virusne ovojnice i membrane endosoma/lizosoma.

Nakon ulaska u stanicu virus stvara RNA-replikaza-transkriptaza kompleks, koji omogućuje sintezu RNK molekule koja služi kao kalup za transkripciju drugih virusnih gena. Transkripcijom s negativne RNK molekule nastaju 4 subgenomske mRNK koje se transliraju u strukturne

virusne proteine i glikoproteine S, E, M i N. Formiranje novih viriona započinje slaganjem nukleokapside koja se sastoji od N proteina i genomske RNK. Nukleokapsidni kompleks zatim prolazi kroz unutarstanične organele ribosomskog kompleksa, a novoformirani virioni s ovojnicom u konačnici izlaze iz stanica putem egzocitoze. (6)

3.2.4. Varijante

Tijekom pandemije došlo je do razvoja novih varijanti i podvarijanti virusa. Prva značajna varijanta koja je opažena bila je Alpha (Britanski soj). Ona je otkrivena 14.12.2020. i pokazivala je veću infektivnost od wuhanskog soja, R_0 mu je bio 40-90% viši. Kroz sljedećih par mjeseci, Alpha soj postao je dominantan u svijetu. U slično vrijeme, 18.12.2020. opažen je i novi soj u JAR-u, nazvan Beta sojem. U rasponu od samo 2 tjedna opažena je još jedna značajna varijanta nazvana Gamma varijanta (siječanj 2021.). Sredinom travnja 2021. u Indiji je opažen novi soj virusa (Delta varijanta) koji je uzrokovao novi val infekcije i velik broj smrtnih slučajeva te se ubrzo proširio po cijelom svijetu. R_0 Delta virusa otprilike je pet što je skoro dvostruko više od početnog Wuhanskog soja. Novi soj, ponovno je otkriven u JAR-u 24.11.2021., a nazvan je Omikron, pokazivao je još veću infektivnost od Delte. Prvi put u tijeku pandemije novi soj nije donio sa sobom težu kliničku sliku, već je opaženo prosječno kraće trajanje hospitalizacije i manji postotak nepovoljnih ishoda u odnosu na prethodne sojeve. R_0 Omikrona je po najaktualnijim istraživanjima za 3,2 do 4,2 viši od R_0 Delte.

Svaka varijanta sa sobom donosi nove mutacije u svojoj građi, često locirane u S proteinu koji je ciljna struktura u proizvodnji cjepiva. Zbog toga većina proizvedenih cjepiva na svaki sljedeći soj ima manju učinkovitost u usporedbi s prošlim. Omikron ima 32 mutacije u usporedbi s originalnim wuhanskim sojem. (4)

3.3. PATOGENEZA

Patogeneza COVID-19 nije do kraja razjašnjena. Prijašnje studije proučavale su patogenezu SARS-a i zaključile da bolest ima tri faze: virusna replikacija, imunosna hiperreaktivnost i pulmonalna destrukcija. Patogenetski modeli COVID-19 u suštini se svode na virusnu invaziju i replikaciju, disregulirani imunosni odgovor, oštećenje multiplih organa te oporavak.

SARS-CoV-2 prvo ulazi u stanice gornjeg dijela respiratornog trakta, gdje se replicira, nakon čega se formiraju novi virioni koji se otpuštaju ekstracelularno. Ukoliko ne dođe do dovoljno jakog lokalnog prvenstveno interferonskog odgovora virus se spušta u donje dijelove respiratornog trakta i ulazi u alveolarne epitelne stanice (pneumocite tipa 2) koje intenzivno eksprimiraju ACE2.

Prirođeni imunološki odgovor aktivira se preko *pattern recognition* receptor (PRR) i bitna je barijera virusnoj infekciji. Intenzitet domaćinovog imunološkog i upalnog dogovora usko je povezan sojem virusa, virusnim opterećenjem (engl. *viral load*), dobi i imunološkim statusom domaćina.

U alveolarnim stanicama replikacija virusa dovodi do lize stanica ili do formacije sincicija. SARS-CoV-2 može inducirati značajan citopatski učinak u stanicama domaćina. Ostali mehanizmi direktnog oštećenja stanica domaćina nisu još istraženi. U ovoj fazi može doći do viremije i širenja virusa u ostale organe i tkiva koji ekspimiraju ACE-2 receptore.

Oštećenjem alveolarnih stanica, velik broj molekularnih uzoraka povezanih s patogenom (PAMP) i molekularnih uzoraka povezanih s oštećenjem (DAMP) stimulira prirodenu imunost. Zbog toga dolazi do infiltracije upalnim stanicama, koje otpuštaju velike količine citokina, kemokina, proteaza i slobodnih radikala što može dovesti do sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS), sepse i sindroma disfunkcije multiplih organa (MODS). Zbog svega navedenog, u kritično oboljelih možemo izmjeriti povišene koncentracije CRP-a, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF-a, IP10, MCP-1, MIP-1A i TNF- α .

COVID-19 može uzrokovati upalu pluća i sistemski upalni odgovor, koji vodi do MODS-a u visoko rizičnih pacijenata. Organska disfunkcija je glavni dijagnostički kriterij za ozbiljno tešku ili kritičnu SARS-CoV-2 pneumoniju. Najčešća organska disfunkcija u pacijenata s teškim i kritičkim oblicima uključuje ARDS, šok, akutno oštećenje srca, jetre, bubrega i MODS. Glavni razlozi potrebe za intenzivnim liječenjem u JIL-u su ARDS, aritmije, šok, trombocitopenije, tromboembolije i slično. (7)

3.4. KLINIČKA SLIKA

Bolesnici s COVID-19 mogu imati čitav spektar kliničkih prezentacija, od asimptomatskog vironoštva preko akutne respiratorne infekcije, pneumonije do teške kritične bolesti. Medijan inkubacije je 4 do 5 dana. Period inkubacije varira ovisno o soju.

COVID se tipično prezentira vrućicom te simptomima respiratorne infekcije. Najčešći znakovi i simptomi COVID-19 su kašalj u 50% oboljelih, vrućica u 43%, mialgije u 36%, glavobolja u 34%, dispneja u 29%, grlobolja u 20%, proljev 19%, mučnina i povraćanje u 12%, gubitak mirisa ili

okusa, bol u trbuhu i rinoreja u manje od 10% bolesnika. Općenito, bolesnici sa SARS-CoV-2 infekcijom mogu se grupirati prema težini bolesti u sljedećih 5 kategorija, prema klasifikaciji WHO-a:

1. Asimptomatska ili presimptomatska infekcija
2. Blaga bolest
3. Srednje teška bolest
4. Teška bolest
5. Kritična bolest

Tablica 1

COVID-19 kategorije po težini bolesti.

Asimptomatska infekcija, asimptomatsko vironoštvo ili presimptomatsko stanje	Nema znakova i simptoma bolesti, pozitivan PCR na SARS-CoV-2
Blaga bolest (40%)	Blagi simptomi COVID-19 Bez znakova zahvaćenosti donjih dišnih putova
Umjereno teška bolest (40%)	Simptomi zahvaćenosti donjih dišnih putova, pneumonija Nema zaduhe i hipoksemije, SpO ₂ ≥ 94%
Teška bolest (15%)	SpO ₂ ≤ 93% (<i>Happy hypoxia</i> , RF ≥ 30/min) Infiltrati koji zahvaćaju više od 50% plućnog parenhima
Kritično teška bolest (5%)	Respiratorno zatajenje, šok, MOF, sindrom otpuštanja citokina

Važno je prepoznati bolesnike s rizičnim čimbenicima za razvoj težih oblika. Najvažniji rizični čimbenici su starija životna dob (stariji od 65 godina), kronične bolesti pluća, kardiovaskularne bolesti, dijabetes mellitus, hipertenzija, maligne bolesti, kronične bolesti jetre i bubrega, pretilost, trudnoća te imunosupresija. Posebno su osjetljivi imunokompromitirani, primatelji solidnih organa, hematološki bolesnici nakon transplantacije matičnih stanica, kao i svi oni s poremećajem B-stanične imunosti. Ovu skupinu bolesnika karakterizira često protrahirani tijekom

bolesti uz dugotrajnu viremiju i vironoštvo, što zahtijeva dugotrajni multidisciplinarni terapijski pristup.

Česti laboratorijski nalazi u hospitaliziranih bolesnika su limfopenija, povišene vrijednosti aminotransferaza i laktat-dehidrogenaze (LDH), povišeni upalni parametri (C-reaktivni protein, feritin, fibrinogen) kao i koagulacijski testovi. Težina limfopenije i povišenost razine D-dimera koreliraju s težinom kliničke slike i nepovoljni su prognostički parametri bolesti.

Radiološki se najčešće koristi pregledna snimka torakalnih organa, a pri određenim indikacijama i MS-CT. Karakteristični radiološki znakovi COVID-19 su uzorak „zrnatog stakla“ (engl. *Ground glass*), konsolidati, retikularni uzorak, uzorak „ludog popločenja“ (engl. *Crazy paving*) i pleuralni izljevi. U kasnijem stadiju prisutna su bronhovaskularna zadebljanja, trakcijske bronhiektazije, emfizem, formacija bula, pucanjem kojih može nastati pneumotoraks i potkožni emfizem. Kod bolesnika s izrazito teškom kliničkom slikom često se može naći tromboza plućne arterije koja je nepovoljan prognostički čimbenik. (5)

Više studija je pokazalo visoku incidenciju tromboembolijski komplikacija u hospitaliziranih bolesnika, posebice u onih liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Serija slučajeva opisuje TE incidente u 20 do 43% mehanički ventiliranih bolesnika, od kojih najčešće periferne plućne embolije koje se razvijaju i neovisno o profilaktičkoj primjeni antikoagulansa. Incidencija tromboembolijskih komplikacija je povišena i u pacijenata koji nisu liječeni u JIL, ali u manjem postotku (3-10%). Obdukcijски nalazi opisuju mikrovaskularnu trombozu, a mehanizam uključuje hiperkoagulabilnost, direktnu leziju endotela i pretjeranu aktivnost komplementa.

3.5. EKSTRAPULMONALNE KOMPLIKACIJE

Komplikacije, kao i sam ishod, ovise uglavnom o težini bolesti i komorbiditetima.

SARS-CoV-2 može uzrokovati direktno i indirektno oštećenje kardiovaskularnog sustava, poput oštećenja miokarda, akutnog koronarnog sindroma, kardiomiopatije, akutnog *cor pulmonale*, aritmija te kardiogenog šok, kao i već spomenute trombotske komplikacije.

Značajni udio pacijenata s teškim COVID-19 razvija akutno oštećenje bubrega (AKI, *acute kidney injury*) koji je povezan s povišenim mortalitetom. AKI je bio prisutan u 0.5% do 29% pacijenata unutar 7-14 dana nakon prijema u bolnicu (8). U jednom istraživanju u SAD-u 37% pacijenata s teškim oblikom COVID-19 je imalo akutno oštećenje bubrega, 14% je zahtijevalo dijalizu (10).

Incidencija gastrointestinalnih (GI) komplikacija prisutna je u 12 do 61% pacijenata s COVID-19. GI simptomi su povezani s dužim trajanjem bolesti, ali nisu povezani s povišenim mortalitetom.

Metaanalizom (većinom kineska istraživanja) utvrđena je anoreksija prisutna u 21% pacijenata, mučnina i povraćanje u 7%, proljev u 9% te bol u abdomenu u 3% bolesnika. (11)

U kritičnih pacijenata s COVID-19 u 14-53% pacijenata je opaženo jetreno oštećenje. Najčešće su povišeni samo alanin-transaminaza i aspartat-transaminaza (ALT i AST), ponekad i bilirubin, a rijetko se opazio akutni hepatitis. (12)

Pacijenti s diabetesom mellitusom i/ili pretiulošću imaju povišen rizik od razvoj ozbiljnijih oblika COVID-19. Razne studije su pokazale da se u dijelu pacijenata koji su hospitalizirani zbog COVID-19 opažaju razne abnormalnosti metabolizma glukoze, poput pogoršanja hiperglikemije, euglikemijske ketoze i klasične dijabetičke ketoacidoze. (13).

Prevalencija neuroloških komplikacija varira s težinom bolesti. Rijetke komplikacije uključuju cerebrovaskularni infarkt, Guillain-Barré sindrom, meningoencefalitis i akutnu nekrotizirajuću encefalopatiju. Okularne manifestacije su konjunktivalna kongestija, konjunktivitis i razne, nespecifične retinalne promjene. (14) (15)

3.6. LIJEČENJE COVID-19

Pristup liječenju COVID-19 ovisi o težini kliničke slike, rizičnim čimbenicima za razvoj teške bolesti, dostupnosti lijekova i vremenu trajanja simptoma. Ukratko, četiri su osnovne metode liječenja bolesnika s COVID-19: antivirusni lijekovi, imunomodulatorni lijekovi, niskomolekularni heparin i simptomatsko liječenje, posebice oksigenoterapija.

Kod bolesnika s blažom kliničkom slikom koji ne zahtijeva hospitalizaciju preporučuje se samo simptomatsko liječenje. U bolesnika koji imaju blagu kliničku sliku i u prvim danima bolesti, a imaju neki od rizičnih čimbenika za razvoj težih oblika bolesti, preporučuje se primjena nekog od antivirusnih lijekova i monoklonsko protutijelo koja djeluje na cirkulirajući soj virusa. Kod bolesnika koji zahtijevaju i suplementaciju O₂, preporučuje se primjena deksametazona, kojem se kod teških oblika dodaje neki od imunomodulatora ukoliko nema kontraindikacija. U hospitaliziranih bolesnika važna je i primjena niskomolekularnog heparina kao i ostalih simptomatskih mjera liječenja.

Do sada su registrirana 3 antivirusna lijeka koja su najučinkovitija ako se primjene u prvim danima bolesti. Prvi registrirani lijek bio je remdesivir. Remdesivir je antivirusni lijek koji blokira RNA-ovisnu RNA polimerazu, primjenjuje se intravenski, samo u bolničkim uvjetima. Pokazuje *in vitro* aktivnost protiv SARS-CoV-2 i drugih koronavirusa. Prema dosadašnjim podacima, primjena remdesivira u ranoj fazi bolesti, unutar prvih tri (do 7 dana) može spriječiti progresiju bolesti i razvoj teške kliničke slike i potrebe za hospitalnim liječenjem. U težim oblicima bolesti

pokazao se neučinkovitim, stoga u kritično bolesnih bolesnika, kao i onih ovisnih o visokim protocima kisika njegova upotreba nije opravdana, čak je u određenim populacijama i štetna. Prilikom primjene remdesivira potrebno je svakodnevno pratiti bubrežnu i jetrenu funkciju. Kontraindiciran je u bolesnika s uznapredovalom bolesti bubrega te ukoliko dođe do porasta aminotransferaza više od 5 puta.

Nedavno su odobrena dva lijeka za peroralnu primjenu u bolesnika koji ne zahtijevaju hospitalizaciju, a pod rizikom su od razvoja težih oblika bolesti. Važno je da se primjene unutar pet dana od primjene simptoma. Paxlovid je kombinacija nirmatrelvira koji ostvaruje antivirusni učinak inhibicijom virusne proteaze te ritonavira koji je snažni inhibitor citokroma P450 te usporava razgradnju nirmatrelvira i time omogućuje više koncentracije aktivnog lijeka. Primjenjuje se u dozi nirmatrelvir 300mg/ ritonavir 100mg, 2x dnevno 5 dana. Najčešće nuspojave su mialgija, mučnina, proljev, gubitak okusa i povišeni tlak. Molnupiravir je inhibitor virusne polimeraze, primjenjuje se u dozi 2x800 mg kroz 5 dana.

Od početka pandemije ispitana je učinkovitost niza lijekova, poput favipiravira, hidroksiklorokina ili ivermektina, međutim ni za jednog od njih nije pokazana učinkovitost te se isti ne preporučuju za liječenje COVID-19.

Antivirusna monoklonska antitijela ciljaju „spike“ protein virusa SARS-CoV-2. Ona su neutralizirajuća i ostvaruju svoj učinak vezujući se na mjesto na S- proteinu u domeni kojom se veže za ACE receptor i time sprječava ulazak virusa u stanica. Istovremeno se vezanjem za čestice virusa olakšava imunološko uklanjanje virusa iz cirkulacije. Antitijela su se pokazala učinkovitim u najranijim fazama infekcije u smanjenu progresije bolesti. Nemaju ulogu u liječenju hospitaliziranih bolesnika s već razvijenom teškom kliničkom slikom, osim u pojedinim skupina imunokompromitiranih bolesnika. S obzirom na visoku stopu mutacije virusa, pojedina protutijela nisu jednako djelotvorna na sve varijante, posebno novije. (18)

Osnovni patogenetski mehanizam teškog COVID-19 je prekomjerna aktivacija imunološkog sustava koja dovode do oštećenja pluća i drugih organa.

Zbog toga se preporučuje liječenje deksametazonom u bolesnika koji su ovisni o kisiku, a pogotovo kod težih bolesnika i nakon sedmog dana bolesti. Preporučena doza je 6 mg kroz 10 dana. Primjena deksametazona u ambulantnih bolesnika se ne preporučuje te je povezana s lošijim tijekom i ishodom bolesti. (17) (18)

U bolesnika s teškom kliničkom slikom i brzom progresijom respiratorne insuficijencije, danas se uz deksametazon preporučuje primjena dodatnog imunomodulatora. Dva su najviša ispitana,

toncilizumab i baricitinib. Tocilizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo na receptor interleukina 6. Blokodom IL-6 ostvaruje se njegovo imunosupresivno djelovanje te inhibicija sinteze proupalnih citokina i kemokina. Tocilizumab se pokazano učinkovitim za teške oblike COVID-19 u kombinaciji s kortikosteroidima.

Baricitinib pripada u skupinu lijekova koji se zovu inhibitori Janus kinaze, a pomažu ublažiti upalu inhibicijom aktivacija JAK-STAT signalnog puta. Dio proupalnih citokina i interleukina ostvaruje svoj upalni učinak vezivanjem za neki od JAK receptora s posljedičnom fosforilacijom STAT proteina koji onda regulira transkripciju upalnih gena. Za razliku od blokatora IL-6, ovom se blokodom ostvaruje „širi“ protuupalni učinak jer se blokira djelovanje više citokina. Baricitinib je pokazao povoljan klinički učinak u bolesnika koji zahtijevaju HFNC (*High flow nasal cannula*), neinvazivnu ventilaciju (NIV) ili mehaničku ventilaciju, s ili bez upotrebe kortikosteroida. (5, 18)

3.7. RAZVOJ I PRIMJENA CJEPIVA

Pojavnost SARS-CoV-2 naglasila je potrebu za hitnim i kvalitetnim razvitkom cjepiva radi stavljanja pandemije COVID-19 pod kontrolu. Ova hitnost uzrokovala je različite pristupe i razmatranja u razvoju cjepiva. Nekonvencionalne platforme za cjepiva, poput nukleinskih kiselina i virusnih vektora postale su glavne platforme u razvoju cjepiva protiv COVID-19 zbog toga što su imaju mogućnost dizajniranja i proizvodne koristeći samo sekvencijske informacije. Ove nove platforme su stoga vrlo prilagodljive na nove uzročnike, a sigurnosni profili su već dobro istraženi prilikom zadnjih pandemija gripe, Ebole i Zika virusa. Klinički razvojni procesi cjepiva protiv COVID-19 ubrzani su tako da su se istraživanja radila paralelno umjesto linearnom sekvencijom. Naprimjer, više COVID-19 kandidata za cjepivo su direktno ulazili u klinička istraživanja prije nego što su bili prisutni podatci iz pretkliničkih studija na animalnim modelima te su mnoga cjepiva integrirali faze I/II ili faze II/III kako bi se uštedjelo na vremenu. Također, kako bi zadovoljile ogromnu globalnu potrebu za cjepivom protiv COVID-19, tvrtke koje razvijaju cjepivo povećale su svoje kapacitete proizvodnje do približno 1 milijarde doza godišnje. (21)

Cjepiva temeljna na mRNA nukleinskoj kiselini novija su generacija pristupa proizvodnji cjepiva. Tehnologija mRNA cjepiva temelji se na jednolančanoj RNA molekuli koja nosi dio kodirajućeg slijeda za peptid ili protein iz virusa koji se može sintetizirati u citoplazmi (ribosomi). Stvoreni antigen pokreće imunološki odgovor, uključujući proizvodnju antitijela. Na primjer, trenutna cjepiva koja su razvile tvrtke Pfizer i Moderna koriste sintetičku mRNA koja kodira sekvencu šiljastog proteina SARS-CoV-2 koji se zatim inkapsulira unutar nanočestice lipidnih vezikula. Virusna vektorska cjepiva razvijena su novom biotehnologijom. Uvodi se modificirani postojeći

virus, sposoban inficirati ljudske stanice, koji nosi genetski kod antigena ciljnog virusa kako bi se stimulirao imunološki odgovor. Oxford- AstraZeneca, Gameleya, CanSio i Johnson & Johnson razvili su svoja cjepiva na temelju DNA sekvence koja kodira S-protein umetnut u genom modificiranog sigurnog adenovirusa.

Virusna cjepiva s inaktiviranim patogenom sastoje se od umrtvljenih/inaktiviranih cijelih virusa ili fragmenata virusa. Ovdje se genetski materijal patogena uništava toplinom, kemikalijama ili zračenjem, tako da se ne mogu replicirati, ali njihova prisutnost i dalje može stimulirati imunogenost. Cjepiva Sinopharm, SinoVac i Bharat Biotech proizvedena su inaktivacijom SARS-CoV-2 B-proprilaktonom, ali virusni protein ostaje netaknut.

Pojedinačna cjepiva temelje se na tome da sadrže fragment patogena, bilo protein (pro-podjedinicu), polisaharid ili kombinaciju, ali bez unošenja živih čestica patogena. Nedostatak genetskog materijala čini ih sigurnima i neinfektivnim. Novavax i Anhui Zhifei Longcom primijenili su ovu tehnologiju za razvoj svog cjepiva, koristeći nanočestice obložene sintetičkim S-proteinom i pomoćnim sredstvom za jačanje imunološkog odgovor. Cjepiva s česticama nalik virusu (VLP) oponašaju nativnu strukturu virusa, ali ne sadrže virusni genetski materijal. VLP predstavlja antigen umetnut na površinu nanočestica. GlaxoSmithKline i Medicago koristi su platformu biljnog podrijetla proizvodnju čestica koja izaziva neutralizirajuća protutijela i reakcije imunoloških stanica (npr. Th1 T stanica) protiv COVID-19.

Pfizer-BioNTech (Comirnaty) COVID-19 cjepivo indicirano za odrasle, ali i djecu stariju od 5 godina. Primovakcinacija starijih od 12 godina se izvodi s 2 intramuskularne doze (0.3ml/30mcg) u razmaku od 3 tjedna (imunokompromitiranima se preporučuje dati i treća doza u prvoj seriji nakon minimalno 28 dana od druge doze). Booster doza se preporučuje svima starijima od 16 godina i to minimalno 6 mjeseci nakon dovršetka primovakcinacije. Djeca od 5-12 godina se cijepuju nešto manjom dozom (0.5/10mcg), no također s 2 doze u razmaku od 21 dan.

Moderna COVID-19 cjepivo indicirano je za starije od 18 godina. Primovakcinacija s 2 doze (0.5 ml/100 mcg) u razmaku od 1 mjesec, a booster za minimalno 6 mjeseci od 2. doze i to jednokratno s polovičnom dozom (0.25ml/50mcg) cjepiva.

Janssen COVID-19 cjepivo indicirano je za starije od 18 godina. U primarnoj seriji se daje jedna intramuskularna doza 0.5 ml, a booster se daje svim odraslim osobama minimalno 2 mjeseca nakon primarne doze.

Cjepivo se injicira intramuskularno u regiju hvatišta deltoidnog mišića. Iako se preporučuje dovršiti cijepljenje istom vrstom cjepiva, moguće je i „miješati“ različita cjepiva. Također, oni koji su preboljeli COVID-19 se mogu i trebaju cijepiti nakon preboljenja, a mogu se cijepiti i ljudi s

nedavnom ekspozicijom SARS-CoV-2, kao i trudnice. Nedavno je uvedena i booster doza za sve starije od 16 godina zbog potencijalno oslabljenje učinkovitosti na nove varijante kao i pada zaštitnosti titra protutijela nakon nekoliko mjeseci. Za dopunsku dozu može se koristiti bilo koje odobrena cjepivo, bez obzira na cjepivo korišteno za primarnu seriju, ali je preporučeno od strane HZJZ-a dovršiti primarno cijepljenje onim cjepivom kojim je započeto. (5) (26)

Imunizacija cijepljenjem je preferirani način zaštite od infekcije od strane javnoga zdravstva. Cjepiva se razvijaju kako bi ojačali imunitet u pojedinaca protiv određenog patogena te kako ne bismo razvili simptome bolesti, kako bi se spriječila pojava bolesti nakon izlaganja specifičnom patogenu te radi prevencija komplikacija bolesti uzrokovanih tim patogenom.

Sredinom studenog 2020, 4 razvijatelja cjepiva su pružili podatke koji sugeriraju da imaju cjepivo koja su visoko učinkovita. Deveti studenog, Pfizer i BioNTech su pružili uvjerljive dokaze da je njihovo BNT162b2 cjepivo 90% učinkovito u 3. fazi kliničkih ispitivanja (s više od 38 000 ispitanika), 9 dana nakon su izvijestili da to isto cjepivo ima 94%-tnu efikasnost u visoko-rizičnim skupinama koja je konzistentna u svim rasnim skupinama i nema ozbiljnih nuspojava. Glavni problem je bio način distribucije, cjepivo se moralo distribuirati na -80°C, te su bile potrebne dvije doze za efikasnu zaštitu.

11.11.2020. ruski Gamaleya institut za istraživanje je objavio podatke da je njihovo cjepivo, Sputnik V, 92% učinkovito u prevenciji COVID-19.

Moderna se pridružila ostalima, kada su objavili da njihovo cjepivo ima 94.5% učinkovitost u 3. fazi kliničkih istraživanja (mRNA-1273). Prednost Moderne je bila što se cjepivo bilo stabilno u običnim hladnjacima 1 mjesec, a u zamrzivačima 6 mjeseci.

18.11. 2020. Oxford sveučilište i AstraZeneca objavljuju svoje rezultate svog cjepiva, AZD1222, koja pokazuje da je njihovo cjepivo visoko učinkovito u prevenciji COVID-19 s prosječnom učinkovitošću od 70%.

Ovi prvi rezultati su bilo iznimno ohrabrujući jer su 3 od 4 cjepiva pokazala učinkovitost preko 90%. (22)

Oporavak nakon infekcije SARS-CoV-2 uključuje stvaranje humoralne i stanične imunosti. U hospitaliziranih pacijenata s COVID-19, rana prisutnost funkcionalnih (i neutralizirajućih) protutijela usmjerenih prema SARS-CoV-2 spike (S) proteinu korelira s boljim preživljenjem. Najranija istraživanja na cjepivu protiv COVID-19 pokazala su da Rhesus majmuni s višom količinom protutijela na spike protein (NAb) imaju jaču protekciju od virusa. (23) Ta spoznaja je dovela do općeg prihvaćanja da je imperativno za cjepiva bilo da izazovu stvaranje neutralizacijskih antitijela kao odgovor protiv trimernog SARS-CoV-2 spike proteina. S protein je fuzijski protein klase 1 koji olakšava vezanje između virusne i stanične membrane domaćina.

Prije kontakta sa stanicom domaćina, S protein je u metastabilnoj prefuzijskoj konformaciji u obliku trimera, a zatim prolazi kroz značajnu transformaciju za vrijeme fuzije. Neka cjepiva stabiliziraju S protein u prefuzijskom obliku, što se temelji na činjenici da je ovo očekivana konformacija prije vezanja za epitelne stanice zbog čega će imunski odgovor biti usmjeren na prefuzijski S protein. Međutim, cjepiva koja ne stabiliziraju S protein (ChAdOx1 nCoV-19) svejedno pokazuju visoku efikasnost protiv SARS-CoV-2, zbog čega se točno ne zna važnost stabilizacije u razvitku cjepiva i efikasnosti.

S protein se sastoji od amino-terminalne S1 podjedinice i karboksi-terminalne S2 podjedinice. Unutar S1 podjedinice nalazi se domena koja veže receptore (RBD, *receptor binding domain*), koja se veže na ACE2 receptor, a ta domena može proći kroz konformacijsko preuređenje koje prolazno skriva ili izlaže determinantne vezanja za receptor. Izazivanje imunog odgovora koji cilja RBD također je bio važan fokus razvoja cjepiva s pretpostavkom da ta antitijela koju se vežu na ovu kritičnu domenu mogu prevenirati ulazak virusa u stanice domaćina, i tako u teoriji kompletno prevenirati infekciju. Ostali epitopi S proteina također mogu biti vrijedne „mete“ cjepiva. (23)

Pfizerovo i Modernino cjepivo su pokazala visoku učinkovitost u kliničkim istraživanjima, više od 90%-tnu zaštitu od simptomatske infekcije nakon samo jedne doze. Oba cjepiva izazivaju jači odgovor CD4⁺ T stanica u usporedbi s odgovorom CD8⁺ limfocita T. Zbog toga se smatra da prirodni imunski odgovor ima važnu ulogu u ranoj zaštiti nakon cijepljenja posredstvom interferona tipa I ili III. Uloga memorijskih B-stanica izuzetno je važna, što je pokazano u studiji koja dokazuje da je Pfizerovo cjepivo učinkovito aktiviralo odgovore memorijskih B stanica prilikom sekundarne izloženosti virusu (bilo primovakcinacija u ljudi koji su preboljeli, bilo prilikom primanja druge doze). To dovodi do jačanja odgovora B memorijskih stanica. Zbog toga se smatra da je za osobe koje su preboljele dovoljna jedna doza cjepiva.

Postoje brojne sličnosti, ali i razlike između mRNA cjepiva. Učinkovitost cjepiva kompanije AstraZeneca je nešto niža oko 70%, ali je učinak sprječavanja teške bolesti i hospitalizacije bio 80%. I jedna i druga vrsta cjepiva, nakon dvije doze, potiču razine NAb-ova koja su ekvivalentna ili viša onoj u rekonvalescentnih pacijenata. Ova cjepiva induciraju potentni T-stanični odgovor koji ima vršak nakon 14 dana od prve doze, temeljen na produkciji TNF i IFN- γ iz CD4⁺ T stanica prilikom stimulacije antigenom in vitro. (23)

Novi, agresivniji sojevi SARS-CoV-2, kao i sve slabiji globalni odaziv na cijepljenje, potaknuli su zdravstvene organizacije da istraže potrebu za dodatnom imunizacijom. WHO, CDC i slične organizacije prvotno su preporučile treću dozu COVID-19 cjepiva u imunokompromitiranih i

starijih od 65 godina. Razne studije su dosta brzo primijetile da razina antitijela nakon cijepljenja pada nakon određenog razdoblja. Na temelju dostupnih podataka, razne zdravstvene organizacije su preporučile da minimalno 3-4 mjeseca od zadnje doze, treću dozu prime stariji od 65 godina i imunokompromitirani, tzv. *booster* doza (26). Pfizerovo cjepivo pokazuje pad efikasnosti s 96% (4 tjedna nakon druge doze) na 84% efikasnosti 6 mjeseci nakon druge doze (24). Slične rezultate pokazuju i cjepiva drugih proizvođača. Dobra vijest je da prvotni cilj razvitka cjepiva, prevencija teške kliničke slike, bio ostvaren i nakon šest mjeseci od cijepljenja te da je za Pfizerovo i Modernino cjepivo učinkovitost u prevenciji teške kliničke slike je ostala poviše 90%. Za sada, trenutna COVID-19 cjepiva još uvijek pokazuju djelotvornost protiv svih varijanti virusa.

Treća doza COVID-19 cjepiva može potencijalno podići titar neutralizirajućih antitijela protiv SARS-CoV-2 i njegovih varijanti, pogotovo u imunokompromitiranih pojedinaca ili pojedinaca s komorbiditetima kao i onih koji su u povećanom riziku od ekspozicije COVID-19. (25)

4. OPĆI CILJ I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj ovog istraživanja je usporediti ishode hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 ovisno o cijepljenom statusu. Specifični ciljevi su analizirati razlike u težini kliničke slike, komorbiditetima i razvoju komplikacija u cijepljenih u usporedbi s necijepljenim bolesnicima.

5. ISPITANICI I METODE

Radi se o retrospektivnom kohortnom istraživanju. Kohorta se sastoji od 180 pacijenata koji su liječeni od COVID-19 na Odjelu za virusni hepatitis Klinike za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ u periodu od početka kolovoza 2021. do kraja veljače 2022. U istraživanju smo koristili odjelnu prospektivno dizajniranu bazu podataka s osnovnim podacima o hospitaliziranim pacijentima. Baza je bila osmišljena u sklopu Projekta CovidFAT koji je odobren od strane Etičkog Povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Prikupljeni su sljedeći podatci: dob i spol, podaci o cijepljenju koji uključuju cijepljenost, vrsta cjepiva, broj doza te vrijeme proteklo od završetka cijepljenja do pojave simptoma. Bilježeni komorbiditeti su pretilost, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, kronične bolesti jetre, kronična opstruktivna plućna bolest i ostale bolesti. Populacija se u svrhu istraživanja podijelila na necijepljenu populaciju i cijepljenu populaciju. Pokazatelji ishoda koje smo bilježili uključuju trajanje hospitalizacije, razvoj različitih komplikacija, težinu bolesti koju smo izražavali ovisno o potrebnoj razini suplementacije kisikom i mortalitet. Razine nadoknade kisika redom su suplementacija maskom, kanila s visokim protokom kisika (HFNC), neinvazivna ventilacija i invazivna ventilacija. Njihova upotreba u hospitaliziranih bolesnika direktno korelira s težinom bolesti, odnosno težinom respiratorne insuficijencije.

Komplikacije kao dobar pokazatelj težine bolesti su tromboza plućnih arterija, ostali trombotički incidenti, sekundarne pneumonije, razvoj sepse i druge poput srčanog aresta, cerebrovaskularnog infarkta, aritmija itd.

Podatci su prikazani deskriptivno, tablicama frekvencije i postotcima i srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

6. REZULTATI

6.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE POPULACIJE

U istraživanje je ukupno uključeno 180 hospitaliziranih pacijenata koji su liječeni od COVID-19. Prosječna dob ove populacije je $62,08 \pm 16,52$ godina, 108 ih je bilo muškog spola, dok je ženskog spola bilo 72. Necijepljena populacija obuhvaćala je 128 pacijenata, 67 muških i 61 ženskih pacijenata, prosječne dobi $58,27$ godina ($\pm 16,91$). Cijepljena populacija je dalje podijeljena na 3 grupe ovisno o broju primljenih doza: oni koji su primili 1. dozu cjepiva (3 pacijenta), bolesnici koji su primili 2. dozu cjepiva (46 pacijenata) i bolesnici koji su primili 3. doze cjepiva (3 pacijenta). Pošto su populacije koje su primile jednu, odnosno tri doze značajno manje, one nisu reprezentativne te se glavnina rezultata temelji na usporedbi populacije koja je cijepljena s dvije doze cjepiva s onom koja je necijepljena. Od 46 pacijenata koji su cijepljenih s dvije doze cjepiva njih 22 je cijepljeno s dvije doze cjepiva Pfizer (47.83%), četvero je primilo dvije doze Moderne (8.70%), a 20 pacijenata je cijepljeno s dvije doze AstraZeneca (43.48%). Prosječna dob pacijenata cijepljenih s dvije doze iznosila je $71,22$ godinu ($\pm 11,29$).

6.2. USPOREDBA CIJEPLJENIH I NECIJEPLJENIH PACIJENATA

Cilj ovog rada je usporediti ishod COVID-19 u cijepljenoj populaciji (s dvije doze) s ishodom COVID-19 u necijepljenoj populaciji. Kako bi se realno mogli protumačiti rezultati ovog istraživanja bitno je detaljno opisati uočene razlike između dvije populacije.

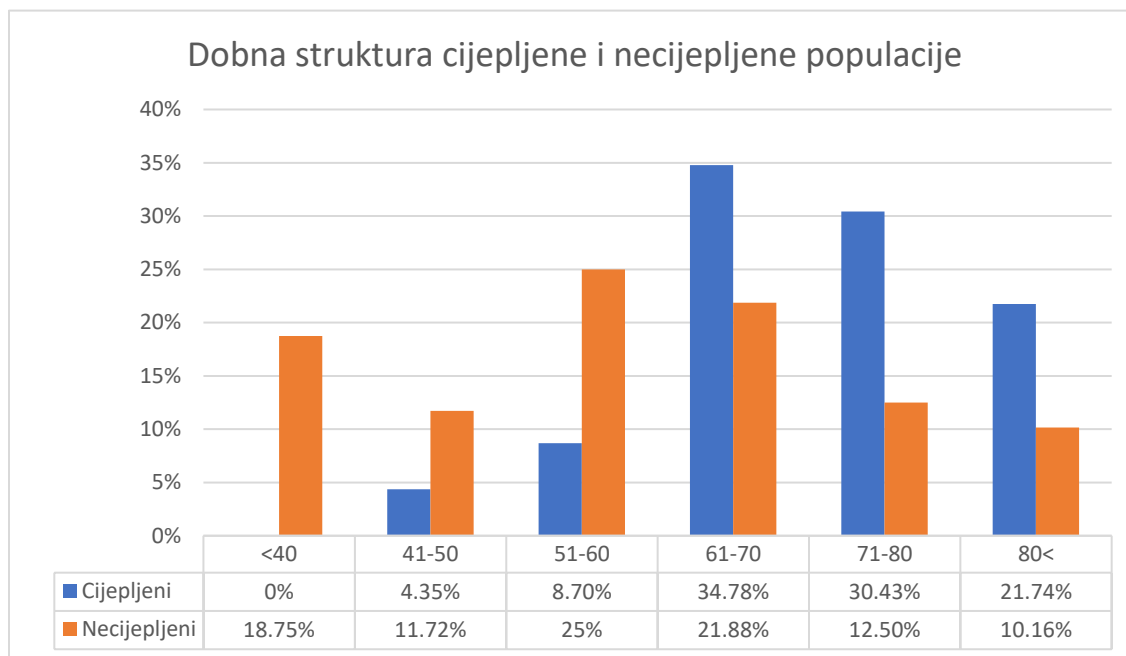
Populacija necijepljenih pacijenata je veća (128) naspram cijepljene populacije (46), također je i prosječna dob necijepljene populacije mlađa za 13,19 godina ($52,27$ kod necijepljenih naspram $71,46$ godina kod cijepljenih). Značajna je i razlika u spolnoj strukturi, populacija cijepljenih ima puno veći udio muškaraca, 36 (78%) naspram necijepljenoj populaciji, 67 muškaraca (52%).

Tablica 2.

Usporedba dobno-spolne strukture i prevalencije komorbiditeta između populacija cijepljenih i necijepljenih.

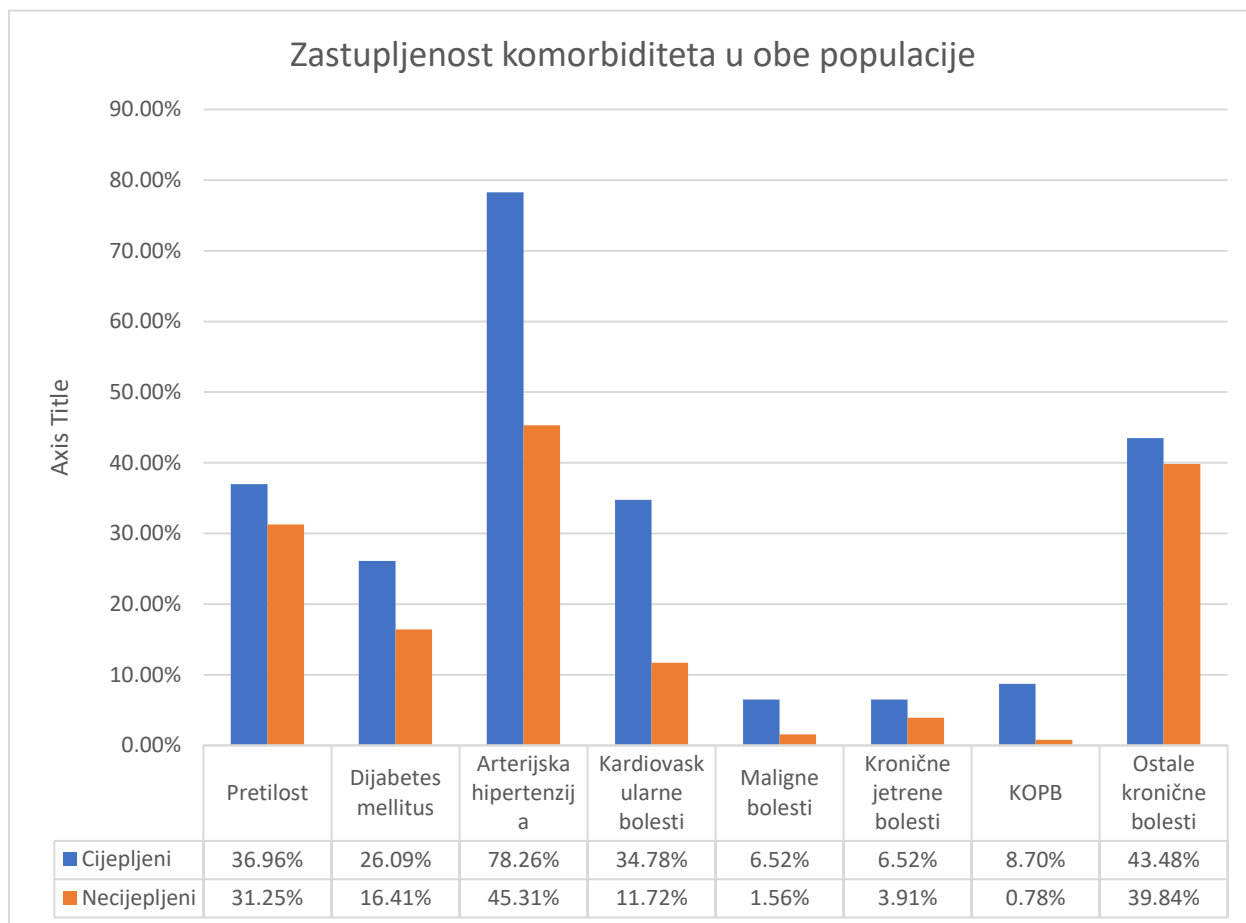
	Necijepljeni	Cijepljeni
	Ukupan broj (postotak)	Ukupan broj (postotak)
Broj pacijenata	128	46
Spol	61 (48%) Ž – 67 (52%) M	10 (22%) Ž – 36 (78%) M
Dob	58.27	71.46
T od cijepljenja	0	149.3
Pretilost	40 (31.25%)	17 (36.96%)
Dijabetes	21 (16.41%)	12 (26.09%)
Arterijska hipertenzija	58 (45.31%)	36 (78.26%)
Kardiovaskularne bolesti	15 (11.72%)	16 (34.78%)
Maligne bolesti	2 (1.56%)	3 (6.52%)
Kronične jetrene bolesti	5 (3.91%)	2 (4.35%)
KOPB	1 (0.78%)	4 (8.70%)
Ostale kronične bolesti	51 (39.84%)	20 (43.48%)

Iz priložene tablice, usporedbom dvije populacije vidljive su razne razlike. Osim već spomenute dobno-spolno razlike, vidljiva je veća učestalost svih navedenih komorbiditeta u cijepljenoj populaciji, osobito arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti.



Slika 1. Dobna struktura cijepljenje i necijepljene populacije

Na slici 1. je prikazana zastupljenost dobnih skupina u populacijama cijepljenih i necijepljenih, dobna distribucija. Zastupljenost starijih dobnih skupina (starijih od 60 godina) značajno je veća u cijepljenoj populaciji, dok je zastupljenost mlađih dobnih skupina (mlađih od 60 godina) značajno veća u necijepljenoj populaciji.

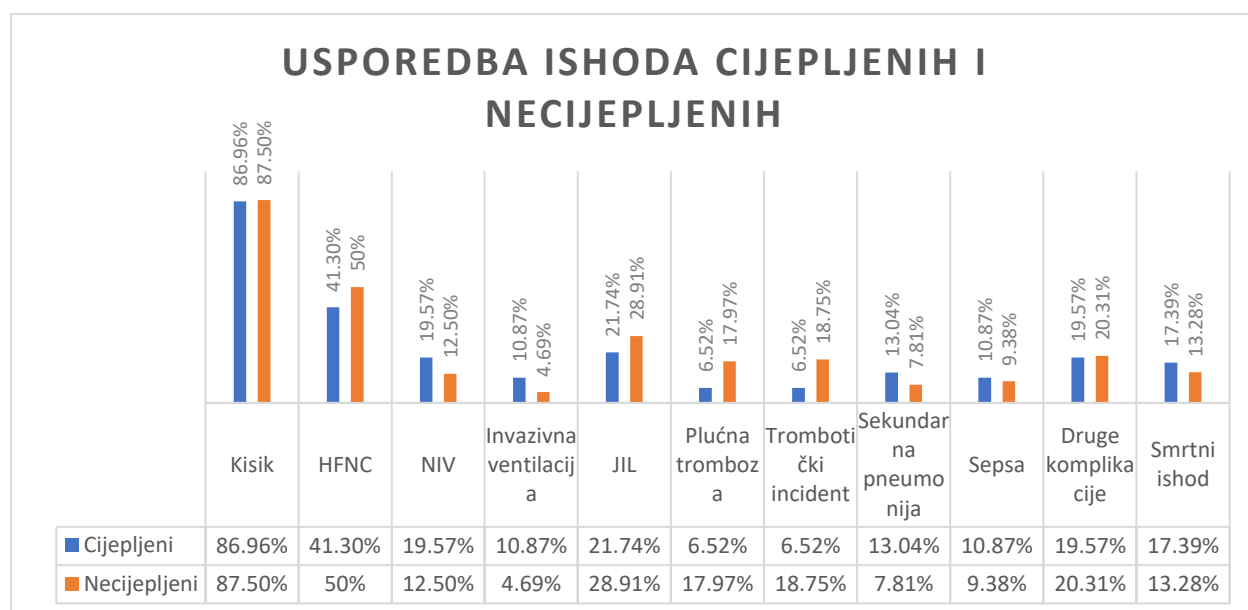


Slika 2. Zastupljenost komorbiditeta u cijepljenih i necijepljenih bolesnika

Na slici 2. je prikazan udio pacijenata s određenim komorbiditetima. Cijepljena populacija ima značajno veći udio pacijenata s komorbiditetima u odnosu na necijepljenu populaciju. Ta se razlika najviše uočava u skupini arterijske hipertenzije i ostalih kardiovaskularnih bolesti.

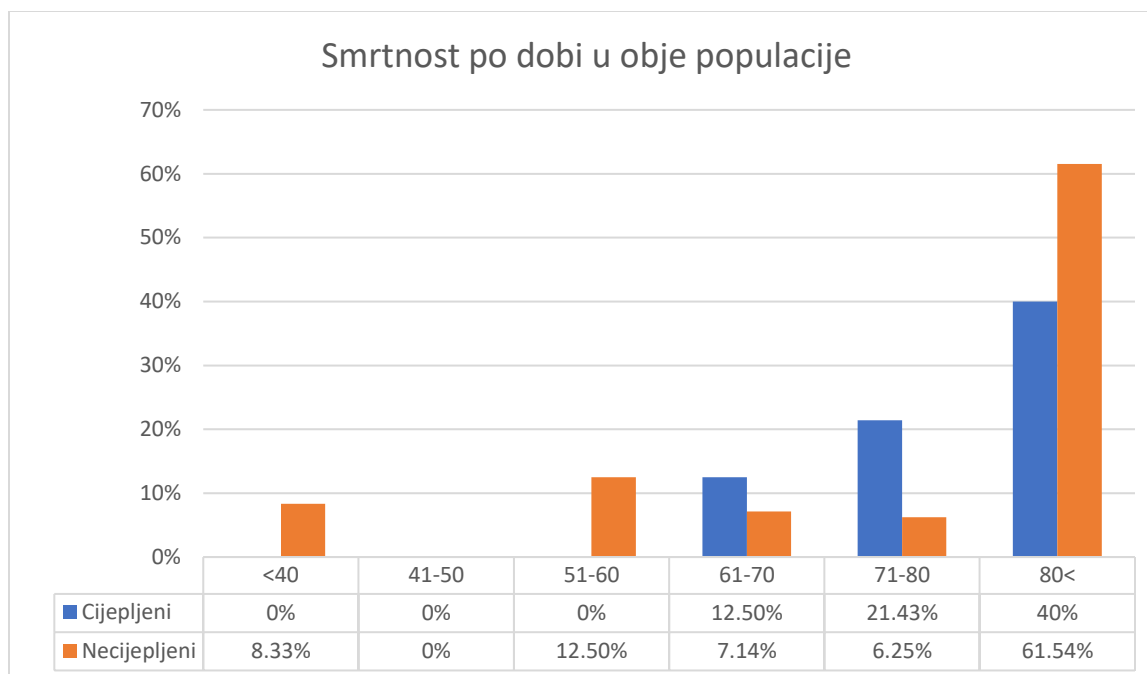
6.3. USPOREDBA ISHODA COVID-19 U CIJEPLJENIH I NECIJEPLJENIH BOLESNIKA

U našoj kohorti cijepljena populacija imala je mortalitet od 17.39%, a necijepljena 13.28%. Razlike u drugim promatranim ishodima prikazane su na slici 3. Nije opažena značajnija razlika u potrebi za nadomjesnom terapijom kisikom, HFCN-om, NIV-om niti invazivnom ventilacijom. Najveća razlika u ishodu je bila incidencija tromboze plućne arterija, 17.97% u necijepljenoj populaciji naspram 6.52% u cijepljenoj populaciji. Tromboza pulmonalnih arterija je dobar pokazatelj težine bolesti kao i pokazatelj dugoročne funkcije pluća nakon preboljenja COVID-19. Ostali ishodi poput sekundarnih pneumonija i sepse približno su jednaki u obje populacije.



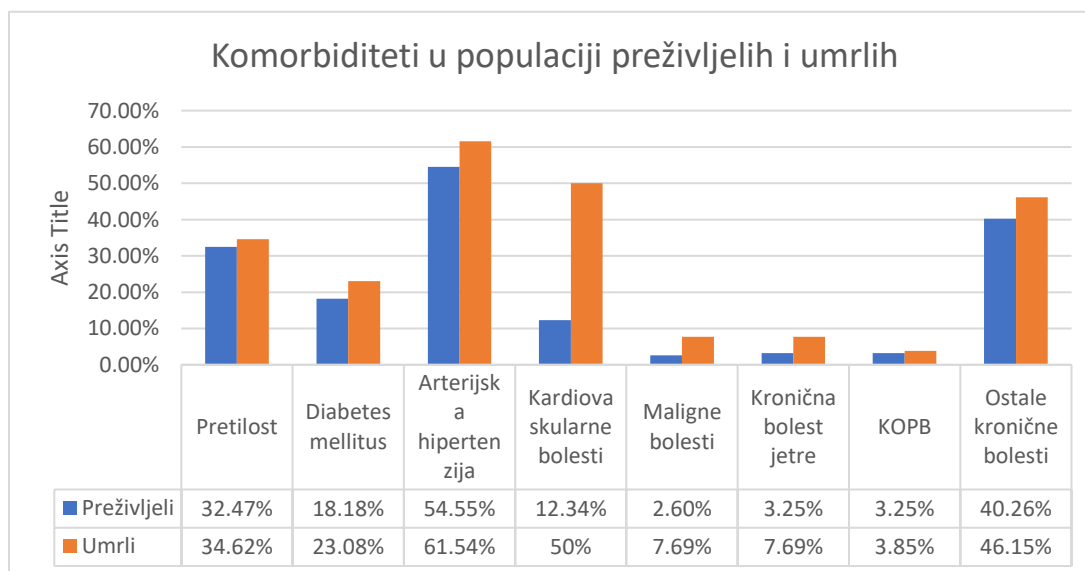
Slika 3. Usporedba ishoda cijepljenih i necijepljenih

Sljedeće smo analizirali razlike u smrtnosti ovisno o procijepljenosti i dobnoj skupini, a kako je prikazano na slici 4. Smrtnost u obje populacije raste s dobi što je očekivano. U populaciji cijepljenih nije bio niti jedan pacijent mlađi 40 godina, dok je u populaciji necijepljenih bilo dva smrtna slučaja u pacijenata te dobne skupine. Usporedbom najstarije populacije, koja je ujedno i najugroženija, vidljiva je značajna razlika u mortalitetu. Cijepljena populacija starija od 80 godina ima 50% nižu stopu mortaliteta od necijepljene populacije starije od 80 godina.

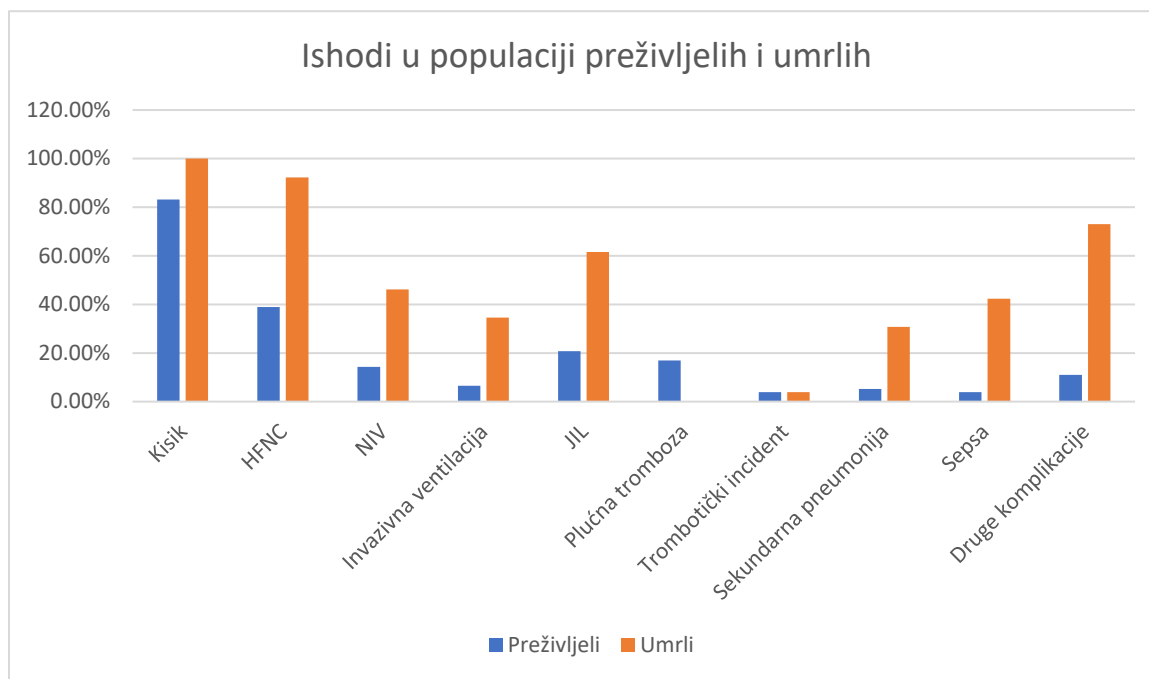


Slika 4. Smrtnost po dobi u obje populacije

Usporedbom komorbiditeta u bolesnika koji su preminuli za vrijeme hospitalizacije i preživjeli vidljivo je na slici 5 da je prisutna viša prevalencija komorbiditeta u populaciji umrlih. Populacija umrlih je imala 4 puta veću prevalenciju kardiovaskularnih bolesti od populacije preživjelih.



Slika 5. Komorbiditeti u populaciji preživjelih i umrlih



Slika 6. Ishodi u populaciji preživjelih i umrlih

Nadalje, kao što je prikazano u slici 6. poviše umrli su imali značajno veće potrebe za kisikom, intenzivnim liječenjem te su češće imale komplikacije liječenja koje su doprinijele smrtnom ishodu (sepsa, bolničke infekcije, sekundarna pneumonija).

Prosječna dob pacijenata koji su imali letalni ishod je bila 73.27 godina, dok je prosječna dob pacijenata koji su preživjeli COVID-19 bila 60.18 godina. Spolna struktura populacije umrlih i preživjelih ne pokazuje bitne razlike.

Tablica 3.

Usporedba dobno-spolne strukture te cijepljenog statusa preživjelih i umrlih

	Preživjeli	Umrli
Dob	60.18	73.27
Cijepljeni	27.92%	34.61%
Necijepljeni	72.08%	65.39%
Pfizer	13.64%	15.38%
Moderna	3.25%	0.00%
AstraZeneca	11.04%	19.23%
T od cijepljenja	70.05	145.36

Iz tablice 3. može se zaključiti da je populacija umrlih značajno starija od populacije preživjelih. Pojedincima koji su bili cijepljeni, a nisu preživjeli je vrijeme od cijepljenja drugom dozom prosječno iznosilo 145.36 dana. Taj period je značajno duži u odnosu na preživljenje cijepljene kojima je od posljednje doze prošlo u prosjeku 70.05 dana.

7. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da cjepivo ima povoljan učinak na kratkoročan i dugoročan ishod COVID-19 u pacijenata, dok starija životna dob, spol i prisutnost komorbiditeta, posebice hipertenzije, drugih kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti imaju nepovoljan učinak na ishod bolesti.

Osobe koje su se odlučile cijepiti u prosjeku su starije te imaju više komorbiditeta u usporedbi s necijepljenim pojedincima koji su u pravilu mlađi. Cijepljeni pacijenti u ovom istraživanju su imali veću zastupljenost komorbiditeta i stariju životnu dob u usporedbi s necijepljenim, ali su unatoč toj činjenici obje skupine imale usporediv mortalitet (17.39% vs 13.28%).

Mortalitet u najstarijoj dobnoj skupini (80 godina i više) je za 54% niži među cijepljenim pacijentima u usporedbi s necijepljenim. Prisutna je i značajna razlika u dobnoj strukturi među hospitaliziranim pacijentima, čak 18.75% (24) necijepljenih pacijenata je bilo mlađe od 40 godina od kojih je dvoje pacijenata preminulo, dok među cijepljenim pacijentima nije bio niti jedan hospitalizirani pacijent mlađi od 40 godina.

Usporedbom ishoda preživjelih i umrlih cijepljenih pacijenata vidi se razlika u vremenu proteklom od zadnje doze cjepiva do oboljenja. Preminuli pacijenti su u prosjeku razvijali simptome 145.36 dana od zadnje doze cjepiva, dok se preživjeli pacijenti razvijali simptome nakon prosječno 70.05 dana. Ovaj nalaz podržava tvrdnju da cjepivo ima protektivan učinak koji s vremenom opada. Iz toga se može zaključiti da je primjena *booster* doza cjepiva bitna za dugoročnu zaštitu od COVID-19, posebno među najugroženijim populacijama.

Cjepivo ima protektivan učinak na trombotske i tromboembolijske incidente za vrijeme aktivne faze COVID-19. Incidencija tromboze plućnih arterija u cijepljenih pacijenata značajno je niža u odnosu na necijepljene pacijente (6.52% vs 18.75%). Osim što je tromboza plućnih arterija pokazatelj trenutne težine bolesti, ona može biti i pokazatelj loše prognoze u smislu ostatne funkcije pluća nakon teških oblika COVID-19. Naime, pacijenti koji su preboljeli trombozu plućnih arterija imaju značajno i ireverzibilno smanjenu plućnu funkciju te su češće dugoročne komplikacije.

Komorbiditeti imaju značajan utjecaj na ishod COVID-19. Najčešće prisutni komorbiditeti su arterijska hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, diabetes mellitus kao i bolesti respiratornog sustava. Analizom prevalencije komorbiditeta, dokazano je da je njihova stopa značajno viša u slučajevima teške ili smrtonosne infekcije u usporedbi s lakšim oblicima infekcije. (27)

Arterijska hipertenzija je kao zaseban komorbiditet od velikog značaja. Velik broj pacijenata koji imaju hipertenziju liječeni su pomoću inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori). Eksperimentalno je dokazano da ACE inhibitori dovode do povećanja ekspresije ACE2. (28) Pretpostavlja se da je to način na koji su hipertoničari vulnerabilniji ulasku SARS-CoV-2 u ciljna tkiva.

Pojedina istraživanja ukazuju na povezanost disfunkcije imunološkog sustava s hipertenzijom, pogotovo disfunkcija CD8+ limfocita, što dovodi do smanjene sposobnosti organizma u obrani od virusnih infekcija, kao i do moguće disregulacije citokina. Disregulacija citokina može biti mehanizam u nastanku sindroma sistemskog upalnog odgovora (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) kao i sindroma akutnog respiratornog distresa (acute respiratory distress syndrome, ARDS) težim oblicima COVID-19. (29)

Pacijenti s dijabetesom su imunokompromitirani i imaju oštećenu fagocitozu i prenaplašenu citokinsku ekspresiju što doprinosi većoj učestalosti težih oblika COVID-19. (30)

Spol je značajan faktor koji utječe na ishod i mortalitet COVID-19. Razlike između spolova u težini infekcije i smrtnosti od COVID-19 su multifaktorijalne, a rezultat različite zastupljenosti komorbiditeta i navika između spolova. Po dostupnim istraživanjima, muškarci imaju viši mortalitet od COVID-19 u usporedbi sa ženama. Češće su hospitalizirani, a još češće imaju potrebu za intenzivnim liječenjem. (32)

Veći udio muškaraca u cijepljenoj populaciji (78%) u usporedbi s necijepljenom (52%) što je jedan od faktora koji su utjecali na blago povišen mortalitet cijepljenih u usporedbi s necijepljenim pacijentima.

Ova studija se treba promatrati u skladu s njezinim ograničenjima, a najvažnije proizlazi iz retrospektivnog dizajna. Ograničavajući čimbenik je i mali broj ispitanika (180), kao i razlika u veličini populacije cijepljenih s dvije doze (46) i necijepljenih (128). Populacije cijepljenih s jednom odnosno tri doze (po 3 pacijenta u obje populacije) su još manje i nisu ušle u istraživanje.

8. ZAKLJUČAK

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da je starija životna dob kao i prisutnost komorbiditeta jedan od bitnijih faktora rizika za razvitak teškog oblika COVID-19.

Učinak cjeviva ima utjecaj na povoljniji ishod u starijih od 80 godina, posebno ako je proteklo vrijeme od cijepljenja kraće. Kod umrlih, a cijepljenih pacijenata vrijeme od primitka druge doze cjeviva do razvoja simptoma je prosječno iznosilo 145.36 dana, što je dvostruko duže od onih koji su cijepljeni i preživjeli (70.05 dana). Iz toga možemo zaključiti da je primjena *booster* doza cjeviva izuzetno bitna za dugoročnu zaštitu od COVID-19, posebno ugroženih populacija.

Opaženo je i značajno odstupanje u udjelu kardiovaskularnih komorbiditeta (fibrilacija atrijska, zatajenje srca, preboljeni akutni infarkt miokarda) populacije umrlih od populacije preživjelih, 50% naspram 12.5% što je četverostruko više. Iz toga se može zaključiti da su kardiovaskularni komorbiditeti među najbitnijim čimbenicima rizika za letalni ishod COVID-19 bez obzira na cijeplni status.

Tromboza plućnih arterija uslijed COVID-19 je značajno češća u necijepljenoj populaciji (18.75%) u usporedbi s proporcijom cijepljenih pacijenata s trombozom plućnih arterija (6.52%). Ova komplikacija značajno i ireverzibilno smanjuje plućnu funkciju i smanjuje kvalitetu života. Iz toga proizlazi da cijepljeni pacijenti koji prežive COVID-19 moguće imaju bolju dugoročnu plućnu funkciju od preživjelih necijepljenih pacijenata.

Cjepivo ima najveći protektivan učinak na najrizičniju populaciju, starije od 80 godina. U ovom istraživanju, pacijenti koji su cijepljeni i stariji od 80 godina imaju 54% manji mortalitet od svojih necijepljenih pandana. Kraće vrijeme proteklo od druge doze cjeviva pokazalo se bitnim za povoljan ishod bolesti.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Adriani Vince na stručnom vodstvu, uloženom trudu, podršci, strpljenju, pristupačnosti i srdačnoj pomoći pri pisanju ovog rada.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Nevenu Papiću na pristupačnosti, strpljivosti, uloženom trudu, podršci i pomoći pri pisanju ovog rada.

Također se posebno zahvaljujem svom ocu, dr. med. Željku Huljevu, koji mi je osim podrške bio od velike pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Na kraju se naročito zahvaljujem svojoj obitelji, ocu, majci i bratu kao i mojoj djevojci Dragani što su mi bili neizmjerena i nesebična potpora i motivacija tijekom pisanja ovog rada kao i tijekom cijelog studija.

10. POPIS LITERATURE

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
2. in Fung Tsang, Lawrence Wing Chi Chan, William Chi Shing Cho, Allen Chi Shing Yu, Aldrin Kay Yuen Yim, Amanda Kit Ching Chan, Lawrence Po Wah Ng, Yin Kwan Evelyn Wong, Xiao Meng Pei, Marco Jing Woei Li & Sze-Chuen Cesar Wong(2021)An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies,Expert Review of Anti-infective Therapy,19:7,877-888,DOI: [10.1080/14787210.2021.1863146](https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146)
3. https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome_coronavirus_2#Virology
4. https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic#2019
5. Nastavni tekst za izborni predmet „COVID-19“ – prof.dr.sc. Adrijana Vince, doc.dr.sc. Neven Papić, prof. dr.sc. Snježana Židovec Lepej, doc.dr.sc. Marko Kutleša, dr.sc. Loma Stemberger Marić
6. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.
7. Li, C., He, Q., Qian, H., & Liu, J. (2021). Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22, 1011. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>
8. Shi, S. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> (2020).
9. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, Fung KS, Tang HL, Yan WW, Chan HW, Lai TS, Tong KL, Lai KN. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):698-705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x. PMID: 15673319; PMCID: PMC7112337.
10. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*26, 1017–1032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
11. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, Shen J, Zhu LR, Chen Y, Iacucci M, Ng SC, Ghosh S, Chen MH. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*

- Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;5(7):667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6. Epub 2020 May 12. Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;5(7):e6. PMID: 32405603; PMCID: PMC7217643.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
 13. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1935-1941. doi: 10.1111/dom.14057. Epub 2020 May 18. PMID: 32314455; PMCID: PMC7264681.
 14. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
 15. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1610. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31014-X. Epub 2020 May 12. PMID: 32405105; PMCID: PMC7217650.
 16. Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, et al. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10):ofab440. Published 2021 Sep 9. doi:10.1093/ofid/ofab440
 17. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020 Dec 14;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9. PMID: 33317589; PMCID: PMC7735177.
 18. <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Smjernice-za-lije%C4%8Denje-obiljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-3-od-21-listopada-2021.-godine.pdf>
 19. Bhuiyan MU, Stiboy E, Hassan MZ, Chan M, Islam MS, Haider N, Jaffe A, Homaira N. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 Jan 22;39(4):667-677. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.078. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33342635; PMCID: PMC7833125.

20. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021 Jan 1;101(1):303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32969772; PMCID: PMC7686875.
21. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):104. Published 2020 Dec 20. doi:10.1186/s12929-020-00695-2
22. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now?. *Acta Trop.* 2021;214:105778. doi:10.1016/j.actatropica.2020.105778
23. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):475-484. doi:10.1038/s41577-021-00578-z
24. Thomas S.J., Moreira E.D., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J.L., Marc G.P., Polack F.P., Zerbini C. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. medRxiv. 2021 doi: 10.1101/2021.07.28.21261159
25. Shekhar R, Garg I, Pal S, Kottewar S, Sheikh AB. COVID-19 Vaccine Booster: To Boost or Not to Boost. *Infect Dis Rep.* 2021;13(4):924-929. Published 2021 Oct 28. doi:10.3390/idr13040084
26. <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Preporuke-za-COVID-19-cijepljenje-ver-6.pdf>
27. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020 Nov;132(8):749-755. doi: 10.1080/00325481.2020.1786964. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32573311.
28. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1382-1385. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32208987; PMCID: PMC7225046.
29. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013 Jul;62(1):126-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689. Epub 2013 May 28. PMID: 23716586.

30. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108132. doi:10.1016/j.diabres.2020.108132
31. Müller, C., Karl, N., Ziebuhr, J., & Pleschka, S. (2016). L-lysine acetylsalicylate+ glycine impairs coronavirus replication. *J Antivir Antiretrovir*, 8(4), 142-150.
32. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev Med Virol.* 2021;31(6):e2223. doi:10.1002/rmv.2223

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Domagoj Huljev

Datum rođenja: 27.9.1997.

Mjesto rođenja: Šibenik, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

E-mail: domagojhuljev@gmail.com

OBRAZOVANJE

2016. - 2022. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2012. - 2016. Gimnazija Antuna Vrančića, Šibenik

2004. - 2012. Osnovna škola Jurja Šižgorića, Šibenik

Rođen sam 27. rujna 1997. u Šibeniku. Pohađao sam OŠ Jurja Šižgorića u Šibeniku, nakon čega sam upisao opći smjer Gimnazije Antuna Vrančića u Šibeniku. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisao 2012. godine. U akademskoj godini 2019./2020. dobio sam Dekanovu nagradu. Za vrijeme osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja trenirao sam nogomet, taekwondo, košarku i vaterpolo. Od izvanškolskih aktivnosti sam prisustvovao na županijskim natjecanjima iz kemije i fizike u osmom razredu, a u prvom i trećem razredu srednje škole bio sam sudionik državnog natjecanja iz astronomije.