

Prediktori prolongirane hospitalizacije COVID-19 bolesnika

Marelić, Daniela

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:105:032539>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-08**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Daniela Marelić

**Prediktori prolongirane hospitalizacije COVID-19
bolesnika**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom dr. sc. Marka Lucijanića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

ALP – alkalna fosfataza (engl. *alkaline phosphatase*)

ALT – alanin-aminotransferaza

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

AST – aspartat-aminotransferaza

COVID-19 – koronavirusna bolešt 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*)

CRP – C-reaktivni protein

ECOG – engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*

GERB – gastroezofagealna refluksna bolešt

IKR – interkvartilni raspon

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolešt

LMWH – niskomolekularni heparin (engl. *Low Molecular Weight Heparin*)

MEWS – engl. *Modified Early Warning Score*

RDW – širina distribucije volumena eritrocita (engl. *Red Cell Distribution Width*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *Ribonucleic acid*)

SARS-CoV-2 – Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

Sadržaj

1. Uvod.....	6
2. Hipoteza	3
3. Opći i specifični ciljevi	3
4. Ispitanici i metode.....	4
4.1. Ispitanici	4
4.2. Statističke metode	5
5. Rezultati	6
5.1. Opće karakteristike bolesnika, težina COVID-19 pri prijemu i ishodi	6
5.2. Učestalost prolongirane hospitalizacije.....	7
5.3. Povezanost demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara i prolongirane hospitalizacije.....	9
5.4. Multivarijatna analiza prediktora prolongirane hospitalizacije.....	15
5.5. Povezanost prolongirane hospitalizacije i smrtnosti nakon otpusta iz bolnice	16
6. Rasprava.....	17
7. Zaključak.....	19
8. Zahvale.....	20
9. Literatura.....	21
10. Životopis	23

Sažetak

Prediktori prolongirane hospitalizacije COVID-19 bolesnika

Od početka pandemije COVID-19, zdravstveni sustavi diljem svijeta suočavaju se s brojnim izazovima koje ona donosi. Klinička slika ove bolesti varira od blage do kritične, a zabilježen je i znatan broj asimptomatskih infekcija. Najčešći simptomi su povišena tjelesna temperatura, bolovi u mišićima, gubitak/promjena osjeta okusa ili mirisa te simptomi respiratornog sustava poput kašlja. Kronični komorbiditeti prepoznati su kao prediktori lošeg kliničkog ishoda, a istraživanja su pokazala da je čak 10-15% oboljelih u razdoblju prije dostupnosti cijepljenja zahtijevalo hospitalizaciju.

Ovo istraživanje provedeno je s ciljem analiziranja potencijalne povezanosti kliničkih i laboratorijskih parametara s potrebom prolongirane hospitalizacije (>21 dan) osoba sa SARS-CoV-2 infekcijom. Cilj nam je također bio analizirati povezanost prolongirane hospitalizacije s komorbiditetima oboljelih, kao i dugoročne ishode nakon otpusta pacijenata iz bolnice.

Retrospektivno smo analizirali podatke Registra hospitalno liječenih COVID-19 bolesnika u Respiracijskom centru KB Dubrava. Od ukupno 5959 analiziranih pacijenata, 799 (13.4%) ih je bilo liječeno dulje od 21 dan.

Analizom smo utvrdili da je s potrebom prolongirane hospitalizacije povezan niz faktora uključujući težinu prezentacije samog COVID-19 prilikom prijema u bolnicu, pojedine kronične komorbiditete bolesnika, upućivanje iz vanjske bolničke ustanove te komplikacije tijekom boravka u bolnici. Dobiveni podaci također ukazuju na to da je prolongirana hospitalizacija loš prognostički pokazatelj po otpustu bolesnika i povezana s povećanim mortalitetom nakon otpusta iz bolnice.

Ključne riječi: COVID-19, SARS-CoV-2, prolongirana hospitalizacija, komorbiditeti

Summary:

Predictors of prolonged hospitalization in COVID-19 patients

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, healthcare systems worldwide have been facing numerous challenges it brought them. Clinical presentation of this illness varies from mild to critical, but a significant amount of asymptomatic cases has been noted as well. The most common symptoms include fever, myalgia, loss of/change in taste or smell and respiratory symptoms like cough. Chronic comorbidities have been recognized as predictors of adverse clinical outcome of COVID-19, with researches showing that prior to availability of vaccination up to 10-15% of all cases required hospitalization.

This study aimed to analyze a potential connection between the clinical and laboratory parameters and the need of prolonged hospitalization (>21 days) of patients with SARS-CoV-2 infection. Another one of our goals was analyzing the connection of prolonged hospitalization to patients' comorbidities, as well as the long-term outcomes after discharging hospitalized patients.

We have retrospectively analyzed data from the Registry of hospitalized COVID-19 patients in the Respiratory center KB Dubrava. Out of 5959 patients that were analyzed, 799 (13.4%) of them were treated for more than 21 days.

We have determined that there is a series of factors connected to prolonged hospitalization, including the severity of COVID-19 symptoms at the time of patient admission, certain chronic comorbidities those patients had, referral from other hospitals and complications that have arised during their stay at the hospital. The data we have obtained also imply that prolonged hospitalization is a negative indicator of patient outcome following their dishcharge from the hospital.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, prolonged hospitalization, comorbidities

1. Uvod

COVID-19 je infektivna bolest uzrokovana jednolančanim RNA virusom iz porodice koronavirusa, SARS-CoV-2. Prvi slučajevi ove bolesti zabilježeni su u prosincu 2019. godine u kineskom gradu Wuhanu, provinciji Hubei, nakon čega se velikom brzinom proširila po svijetu (1). 11. ožujka 2020. godine Svjetska Zdravstvena Organizacija proglasila je pandemiju, a od njezinog početka do rujna 2022. godine u svijetu je zabilježeno 6.503.397 osoba preminulih od ove bolesti (u Republici Hrvatskoj taj je broj iznosio 16.739) (2,3). COVID-19 pandemija značajno je povećala morbiditet i mortalitet svjetske populacije, a njezine zdravstvene, ekonomske i socijalne posljedice osjećamo i danas.

COVID-19 infekcija dijeli se na simptomatsku i asimptomatsku, s daljnjom podjelom simptomatskih slučajeva na one s blagom, umjerenom, teškom ili kritičnom kliničkom slikom. Većina simptomatskih bolesnika razvije blažu kliničku sliku (>80%), dok je 10-15% pacijenata u razdoblju prije dostupnosti cijepljenja trebalo hospitalizaciju (4). Iako je klinička slika varijabilna, kao najčešći simptomi ističu se povišena tjelesna temperatura, bolovi u mišićima, gubitak/promjena osjeta okusa ili mirisa te simptomi respiratornog sustava (kašalj, dispneja, nazalna kongestija ili rinoreja). Ostali simptomi uključuju umor, grlobolju, glavobolju te gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, dijareja) (2,5,6). Tijek bolesti može se komplicirati pneumonijom, a u izrazito teškim slučajevima i akutnim respiratornim distresnim sindromom (ARDS), ozljedom i zatajenjem vitalnih organa, septičkim šokom, citokinskom olujom i poremećajem zgrušavanja krvi koji rezultiraju trombotičkim i tromboembolijskim incidentima (4,6,7). Određeni biokemijski parametri i kronični komorbiditeti poput arterijske hipertenzije, KOPB, dijabetes, pretilosti, koronarne cerebrovaskularne bolesti, malignih bolesti i sl. prepoznati su kao prediktori lošeg kliničkog ishoda osoba oboljelih od COVID-19 (8–13). Najčešći laboratorijski parametri promijenjeni u COVID-19 infekciji su CRP, ALT, AST i D-dimeri, a kod velikog broja pacijenata prisutne su i blaga trombocitopenija i limfopenija. Ipak, navedene laboratorijske karakteristike nisu specifične za COVID-19 te se često nalaze kod pneumonija (14).

SARS-CoV-2 se prenosi kapljičnim putem tijekom bliskog kontakta sa zaraženom osobom, kada se kapljice sline koje sadrže virus rasprše zrakom tijekom kašljanja, kihanja ili pričanja i dođu u kontakt sa sluznicom zdrave osobe. Ostali načini zaraze uključuju kontakt s kontaminiranim

površinama te prijenos virusa aerosolom (manjim česticama koje ostaju suspendirane u zraku)(15). Iako je vjerojatnost prijenosa zaraze veća kod osoba s razvijenom kliničkom slikom, bolesnici koji su asimptomatski ili u presimptomatskoj fazi (1-3 dana prije pojave simptoma) također izlučuju virus (14,16). Osobe zaražene virusom SARS-CoV-2 najzaraznije su tijekom presimptomatske faze i u prvim danima bolesti. Trenutne mjere izolacije za osobe s potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom iznose najmanje 20 dana za imunokompromitirane bolesnike.

Zbog značajnog utjecaja na naše živote, COVID-19 je pobudio velik interes, a literatura vezana uz ovu tematiku postaje sve opširnija. Ipak, usprkos brojnim saznanjima, literaturni podatci o prediktorima potrebe prolongiranog liječenja još uvijek su oskudni.

2. Hipoteza

Bolesnici koji zahtijevaju produljenu hospitalizaciju uz COVID-19 infekciju imaju veće opterećenje kroničnim komorbiditetima.

3. Opći i specifični ciljevi

Opći cilj:

Analizirati potencijalnu povezanost kliničkih i laboratorijskih parametara za vrijeme prijema bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom na bolničko liječenje s potrebom prolongirane hospitalizacije (>21 dan)

Specifični ciljevi:

- Analizirati učestalost prolongirane hospitalizacije (>21 dan) među hospitalno liječenim COVID-19 bolesnicima
- Analizirati povezanost prolongirane hospitalizacije s demografskim, kliničkim i laboratorijskim parametrima prilikom prijema u bolnicu s posebnim osvrtom na opterećenje komorbiditetima i pojedinačnim komorbiditetima
- Analizirati nezavisni doprinos pojedinačnih prediktora prolongirane hospitalizacije u multivarijantnoj analizi
- Analizirati povezanost prolongirane hospitalizacije s dugoročnim ishodima nakon otpusta COVID-19 bolesnika iz bolnice

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

Retrospektivno smo analizirali podatke Registra hospitalno liječenih COVID-19 bolesnika u Respiracijskom centru KB Dubrava. KB Dubrava je za vrijeme trajanja pandemije COVID-19 bila u potpunosti prenamijenjena u tercijarni centar za zbrinjavanje najtežih oblika COVID-19, kao i za liječenje akutnih medicinskih stanja u bolesnika koji istovremeno imaju i COVID-19. Podaci prikupljeni u registru dobiveni su analizom elektroničke i papirnate dokumentacije o bolesnicima u sklopu projekta „Registar hospitalno liječenih bolesnika u Respiracijskom centru KB Dubrava“/“Registry of hospitalized patients in University Hospital Dubrava Respiratory center” (ClinicalTrials.gov identifier: NCT05151094). Analizirano je ukupno 5959 uzastopno hospitalizirana COVID-19 bolesnika, liječenih u periodu od ožujka 2020 do lipnja 2021. Svi bolesnici dijagnosticirani su PCR ili antigenskim testom uz prisustvo simptoma COVID-19. Analizirane su samo prve hospitalizacije. Studija je odobrena od strane etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava (broj: 2021/2503-04).

Težina COVID-19 klasificirana je prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije. Bolesnici su liječeni prema smjernicama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, a većina bolesnika primala je suplementaciju kisikom u različitim modalitetima davanja, kortikosteroide i LMWH. Težina simptoma bolesnika klasificirana je prema MEWS skor. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funkcionalni status korišten je za procijenu funkcionalnog statusa bolesnika pri prijemu. Komorbiditeti su analizirani kao pojedinačni entiteti i sumarno kao opterećenje komorbiditetima mjereno Charlson Comorbidity indeksom. Venske tromboembolije (plućna embolija i duboka venska tromboza) morale su biti potvrđene objektivnim slikovnim metodama. Arterijske tromboze (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, periferna arterijska tromboza i mezenterijalna tromboza) morale su biti dokazane objektivnim slikovnim ili laboratorijskim parametrima. Bakterijska sepsa je morala biti potvrđena pozitivnom hemokulturom.

Laboratorijski parametri i klasifikacija težine COVID-19 i funkcionalnog statusa evaluirani su na početku hospitalizacije kod prijema u bolnicu, a klinički tijek bolesti analiziran je tijekom hospitalizacije i po otpustu iz bolnice. Duga hospitalizacija definirana je kao trajanje hospitalizacije >21 dan što obuhvaća barem tri tjedna hospitalnog liječenja da se obuhvate svi

bolesnici kojima su propisane mjere izolacije kako bi one u što manjoj mjeri utjecale na samu duljinu liječenja. Propisane mjere izolacije su se mijenjale tijekom pandemije COVID-19, a u najdužem obliku trajale su 20 dana od početka simptoma za posebne skupine bolesnika (imunokompromitirani bolesnici). Kako je veličina bolesnika pred hospitalizaciju određeni period trajanja bolesti provela kod kuće dok nije došlo do pogoršanja stanja, svi evaluirani bolesnici koji su zahtijevali prolongiranu hospitalizaciju nisu više podlijegali administrativnim razlozima koji bi zahtijevali ostanak u bolnici, već je isti uvjetovan drugim faktorima.

4.2. Statističke metode

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro Wilkovim testom. Budući da numeričke varijable nisu bile normalno distribuirane prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IKR) i uspoređene su između grupa koristeći Mann Whitney U test. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencija i postotak, a uspoređene su između grupa koristeći X^2 (hi kvadrat) ili Fisherov test. Analiza preživljenja bazirana na Kaplan-Meier metodi korištena je za evaluaciju preživljenja nakon otpusta iz bolnice, preživljenje između grupa uspoređeno je log-rank testom. Za multivarijatnu analizu korištena je logistička regresije backward pristupom izgradnje modela i s prolongiranom hospitalizacijom kao zavisnom varijablom. U obzir prilikom izgradnje modela su uzete sve univarijatno značajno povezane varijable (uključna P vrijednost <0.05 , isključna P vrijednost >0.1). Prilikom interpretacije dobivenih rezultata statistički značajnom se smatrala P vrijednost <0.05 . Za sve analize korišten je statistički program MedCalc, verzija 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2021).

5. Rezultati

5.1. Opće karakteristike bolesnika, težina COVID-19 pri prijemu i ishodi

Analizirano je ukupno 5959 hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. Medijan dobi bio je 72 godine, IKR (62-81). Bilo je ukupno 3346 (56.2%) muškaraca. Medijan Charlson comorbidity indeksa bio je 4 boda, IKR (3-6).

Težina COVID-19 simptoma prilikom prijema bila je blaga u 560 (9.4%), umjerena u 286 (4.8%), teška u 4202 (70.5%) i kritična u 911 (15.3%). Ukupno 5351 (89.8%) bolesnik imao je radiološki potvrđenu pneumoniju dok je bilateralna pneumonija bila prisutna u 4243 (71.2%) bolesnika. Prilikom prijema u bolnicu medijan ECOG funkcionalnog statusa bolesnika bio je 3 boda, IKR (1-4).

Većina bolesnika (2899 (48.6%)) u bolnicu je došla od kuće ili je upućeno iz druge bolnice (2490 (41.8%)), a 570 (9.6%) bolesnika u bolnicu je došlo iz doma umirovljenika. Kao glavni razlog prijema najčešća je bila COVID-19 pneumonija u 4299 (72.1%), zatim drugo akutno internističko zbivanje u 675 (11.3%), kirurško zbivanje u 508 (8.5%), neurološko zbivanje u 228 (3.8%), temperatura bez pneumonije u 140 (2.3%) i socijalni i drugi razlozi u 109 (1.8%).

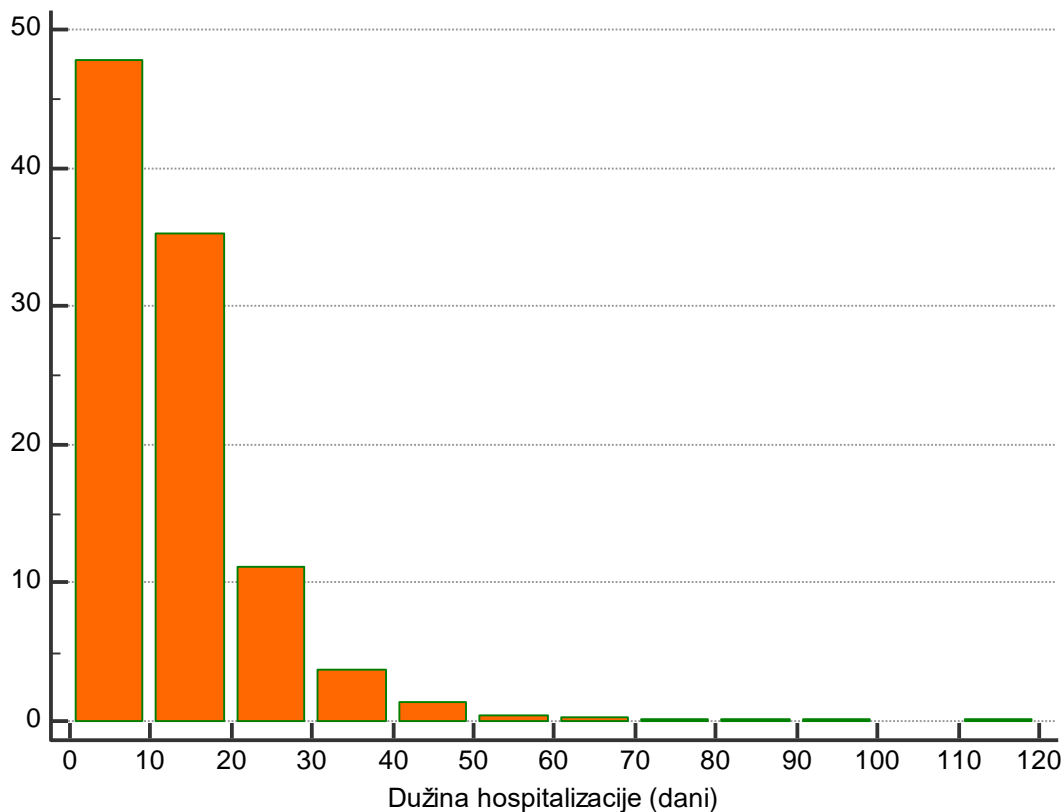
Ukupno je 1038 (17.4%) bolesnika zahtijevalo liječenje mehaničkom ventilacijom, 365 (6.1%) je imalo venski tromboembolijski incident, 331 (5.6%) arterijsku trombozu, 187 (3.1%) veliko krvarenje i 610 (10.2%) bakterijsku sepsu. Tijekom hospitalizacije preminulo je ukupno 2023 (33.9%), a otpušteno je 3936 (66.1%) bolesnika. Po otpustu preminulo je 202 (5.1%) bolesnika.

5.2. Učestalost prolongirane hospitalizacije

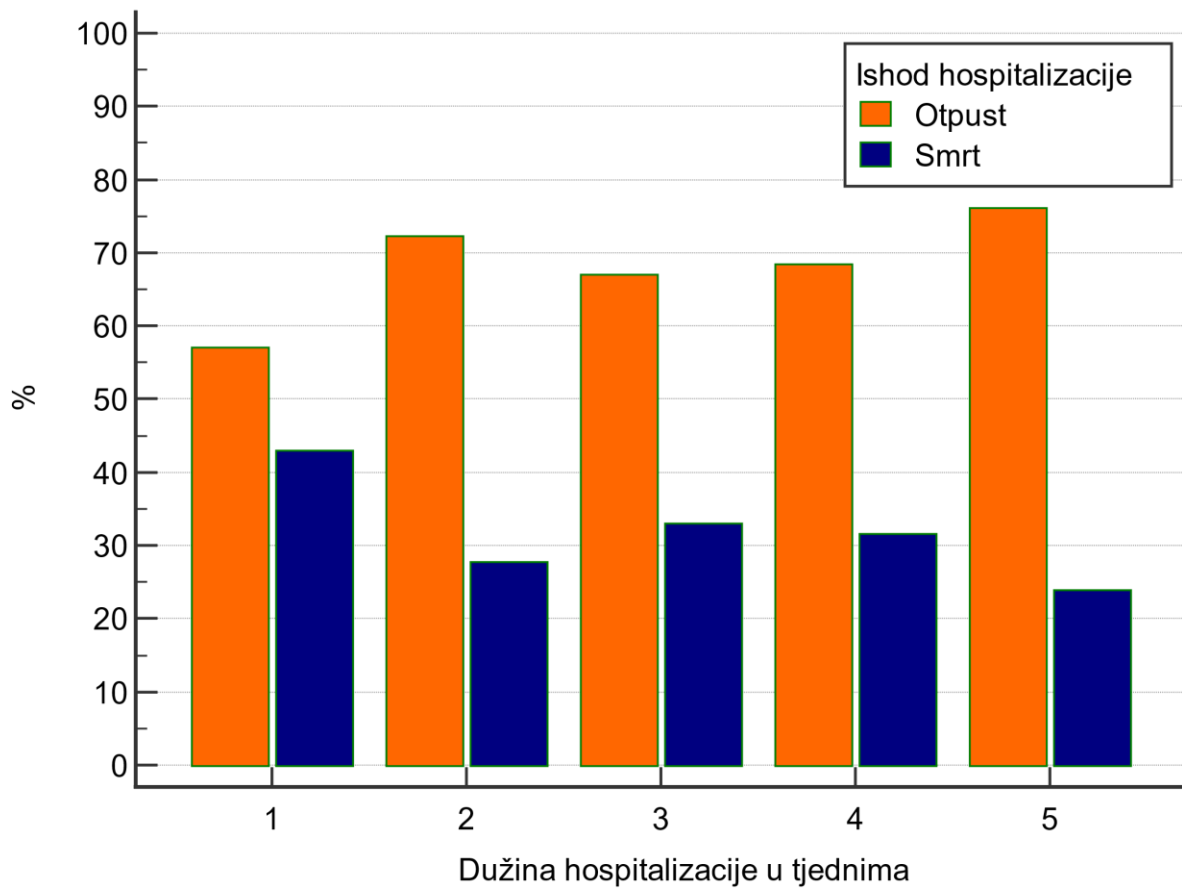
Medijan hospitalizacije COVID-19 bolesnika bio je 10 dana, IKR (6-16), distribucija bolesnika prema trajanju hospitalizacije prikazana je na Slici 1.

Većina bolesnika liječena je ≤ 7 dana (2103 (35.3%)) ili 8-14 dana (2158 (36.2%)), dok je 899 (15.1%) liječeno 15-21 dan, 406 (6.8%) 22-28 dana i 393 (6.6%) ≥ 29 dana. Ukupno 799 (13.4%) bolesnika liječeno je >21 dan. Vjerojatnost smrtnog ishoda tijekom hospitalizacije se statistički značajno smanjivala s dužinom trajanja hospitalizacije ($P < 0.001$ za trend, prikazano na Slici 1), odnosno smrtni ishod je uvjetovao dužinu hospitalizacije izraženije u kratko hospitaliziranih bolesnika dok su drugi faktori sve više utjecali na prolongirani tijek liječenja.

Slika 1: Distribucija bolesnika prema dužini trajanja hospitalizacije



Slika 2: Dužina hospitalizacije u tjednima stratificirana prema ishodu hospitalizacije (1 - <8 dana; 2 – 8-14 dana; 3 – 15-21 dan; 4 – 22-28 dana; 5 - \geq 29 dana).



5.3. Povezanost demografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara i prolongirane hospitalizacije

Povezanost duge hospitalizacije s demografskim parametrima i razlogom prijema u bolnicu prikazana u Tablici 1, s kroničnim komorbiditetima u Tablici 2, s laboratorijskim parametrima u Tablici 3 i s parametrima težine COVID-19 i tijekom liječenja u Tablici 4.

Duga hospitalizacija bila je statistički značajno povezana s mjestom odakle je bolesnik upućen/dolazi (bolesnici upućeni iz druge ustanove imali su veći udio duge hospitalizacije) i s razlogom hospitalizacije (više prolongirano hospitaliziranih s ne-COVID-19 pneumonijom kao razlogom prijema u bolnicu) dok nije bilo povezanosti s dobi i spolom bolesnika. Također je prolongirana hospitalizacija bila statistički značajno povezana s većim opterećenjem komorbiditetima (većim Charlson comorbidity indeksom), a od pojedinačnih komorbiditeta s debljinom, perifernom arterijskom bolesti, GERB / ulkusnom bolesti, kroničnom bolesti jetre, cirozom jetre, anamnezom infarkta miokarda, hematološkim malignitetom i transplantiranim organom. Nije bilo značajne povezanosti s prisustvom ostalih kroničnih metaboličkih komorbiditeta. Od laboratorijskih parametara prilikom prijema u bolnicu prolongirana hospitalizacija bila je statistički značajno povezana s nižim hemoglobinom, višim RDW-om, nižim apsolutnim brojem limfocita, višim D-dimerima, višim ALP i nižom koncentracijom serumskih albumina.

Glede težine COVID-19 prilikom prijema i tjeka liječenja, prolongirana hospitalizacija bila je statistički značajno povezana s težim oblikom bolesti pri prijemu, s lošijim funkcionalnim statusom pri prijemu, s prisustvom pneumonije i bilateralne pneumonije, a tijekom liječenja u bolnici s potrebom liječenja mehaničkom ventilacijom, s pojavom bakterijske sepse, venskih tromboembolijskih incidenata i velikog krvarenja.

Tablica 1: Povezanosti općih demografskih parametara i razloga prijema s prolongiranom hospitalizacijom

	Hospitalizacija ≤ 21 dan	Hospitalizacija > 21 dan	P vrijednost
Dob (godine)	72 IKR (62-82)	71 IKR (63-80)	P=0.448
Spol			
Muški	2892 (56%)	454 (56.8%)	P=0.681
Ženski	2268 (44%)	345 (43.2%)	
Mjesto dolaska			
Od kuće	2554 (49.5%)	345 (43.2%)	P<0.001 *
Iz doma	509 (9.9%)	61 (7.6%)	
Iz druge bolnice	2097 (40.6%)	393 (49.2%)	
Razlog prijema			
Socijalni i drugi razlozi	88 (1.7%)	21 (2.6%)	P=0.011 *
COVID-19 pneumonija	3744 (87.1%)	555 (69.5%)	
Temperatura bez pn.	123 (2.4%)	17 (2.1%)	
Internističko zbivanje	594 (11.5%)	81 (10.1%)	
Neurološko zbivanje	194 (3.8%)	34 (4.3%)	
Kirurško zbivanje	417 (8.1%)	91 (11.4%)	

*statistički značajno na razini $P < 0.05$

Tablica 2: Povezanosti kroničnih komorbiditeta bolesnika s prolongiranom hospitalizacijom

	Hospitalizacija ≤21 dan	Hospitalizacija >21 dan	P vrijednost
Charlson comorbidity index	4 IKR (2-6)	4 IKR (3-6)	P<0.001 *
Arterijska hipertenzija	3500 (67.8%)	549 (68.7%)	P=0.619
Dijabetes melitus	1521 (29.5%)	235 (29.4%)	P=0.970
Hiperlipoproteinemija	1152 (22.3%)	185 (23.2%)	P=0.602
Debljina (BMI>30 kg/m ²)	1468 (28.4%)	271 (33.9%)	P=0.002 *
Kronična bubrežna bolest	575 (11.1%)	99 (12.4%)	P=0.300
Kronično srčano popuštanje	705 (13.7%)	119 (14.9%)	P=0.348
Koronarna bolest	673 (13%)	122 (15.3%)	P=0.085
Fibrilacija atrija	888 (17.2%)	117 (14.6%)	P=0.072
Periferna arterijska bolest	277 (5.4%)	62 (7.8%)	P=0.007 *
GERB / Ulkusna bolest	589 (11.4%)	114 (14.3%)	P=0.020 *
Kronična bolest jetre	112 (2.2%)	38 (4.8%)	P<0.001 *
Ciroza jetre	53 (1%)	19 (2.4%)	P=0.001 *
Anamneza CVI	498 (9.7%)	85 (10.6%)	P=0.382
Anamneza infarkta miokarda	411 (8%)	84 (10.5%)	P=0.015 *
Epilepsija	121 (2.3%)	26 (3.3%)	P=0.123

Mentalna retardacija	48 (0.9%)	8 (1%)	P=0.846
Demencija	907 (17.6%)	152 (19%)	P=0.319
Shizofrenija	66 (1.3%)	12 (1.5%)	P=0.606
Aktivna maligna bolest	482 (9.3%)	89 (11.1%)	P=0.108
Hematološki malignom	120 (2.3%)	34 (4.3%)	P=0.001 *
Bolest štitnjače	446 (8.6%)	77 (9.6%)	P=0.355
Autoimuna/reumatska bolest	190 (3.7%)	34 (4.3%)	P=0.428
KOPB	337 (6.5%)	60 (7.5%)	P=0.302
Astma	146 (2.8%)	21 (2.6%)	P=0.748
Kronična hemodijaliza	76 (1.5%)	16 (2%)	P=0.258
Transplantirani organ	50 (1%)	21 (2.6%)	P<0.001 *

*statistički značajno na razini $P<0.05$

Tablica 3: Povezanost laboratorijskih parametara s prolongiranom hospitalizacijom

	Hospitalizacija ≤21 dan	Hospitalizacija >21 dan	P vrijednost
Leukociti	7.9 IKR (5.7-11.2)	7.7 IKR (5.5-11.07)	P=0.284
Hemoglobin	129 IKR (115-141)	127 IKR (110-140)	P=0.004 *
RDW	13.9 IKR (13.3-15)	14.1 IKR (13.4-15.3)	P<0.001 *
Trombociti	222 IKR (166-297)	216 IKR (159-291)	P=0.158
Aps. broj neutrofila	6.3 IKR (4.3-9.4)	6.3 IKR (4.2-9.3)	P=0.811
Aps. broj limfocita	0.81 IKR (0.57-1.2)	0.78 IKR (0.5-1.1)	P<0.001 *
CRP	86.8 IKR (38.9-148.8)	88.9 IKR (41.3-147.7)	P=0.604
LDH	358 IKR (261-483)	367 IKR (262-509)	P=0.298
Feritin	769 IKR (409-1433)	789 IKR (417-1454)	P=0.543
D-dimeri	1.3 IKR (0.69-3.25)	1.49 IKR (0.77-3.74)	P=0.003 *
Total bilirubin	11.3 IKR (8.6-15.6)	11.5 IKR (8.8-15.8)	P=0.395
AST	43 IKR (29-67)	44 IKR (29-66)	P=0.861
ALT	33 IKR (20-55)	32 IKR (19-54)	P=0.216
GGT	44 IKR (25-83)	46 IKR (25-85)	P=0.317
ALP	70 IKR (55-94)	73 IKR (57-101)	P=0.009 *
Albumin	32 IKR (29-35)	31 IKR (28-34)	P=0.021 *

*statistički značajno na razini P<0.05

Tablica 4: Povezanost težine simptoma COVID-19 pri prijemu i tijeka liječenja s prolongiranom hospitalizacijom

	Hospitalizacija ≤21 dan	Hospitalizacija >21 dan	P vrijednost
WHO težina COVID-19			P<0.001 *
Blaga	504 (9.8%)	56 (7%)	
Umjerena	267 (5.2%)	19 (2.4%)	
Teška	3594 (69.7%)	608 (76.1%)	
Kritična	795 (15.4%)	116 (14.5%)	
MEWS skor	2 IKR (1-4)	2 IKR (1-4)	P=0.879
ECOG funkcionalni status	2 IKR (1-4)	3 IKR (2-4)	P<0.001 *
Pneumonija	4610 (89.3%)	741 (92.7%)	P=0.003 *
Bilateralna pneumonija	3643 (70.6%)	60 (75.1%)	P=0.009 *
Akutna arterijska tromboza	278 (5.4%)	53 (6.6%)	P=0.153
Akutna venska tromboza	257 (5%)	108 (13.5%)	P<0.001 *
Akutno veliko krvarenje	131 (2.5%)	56 (7%)	P<0.001 *
Bakterijska sepsa tijekom boravka	408 (7.9%)	202 (25.3%)	P<0.001 *
Mehanička ventilacija	817 (15.8%)	221 (27.7%)	P<0.001 *

*statistički značajno na razini P<0.05

5.4. Multivarijatna analiza prediktora prolongirane hospitalizacije

Parametri koji su unvarijatno bili povezani s prolongiranom hospitalizacijom analizirani su u modelu logističke regresije prikazanom u Tablici 5. Kao međusobno nezavisni prediktori prolongirane hospitalizacije prepoznati su premještaj iz druge ustanove, hematološka maligna bolest, teški ili kritični oblik COVID-19 pri prijemu, lošiji ECOG funkcionalni status pri prijemu, veliko krvarenje, venski tromboembolijski incidenti i bakterijska sepsa tijekom boravka u bolnici.

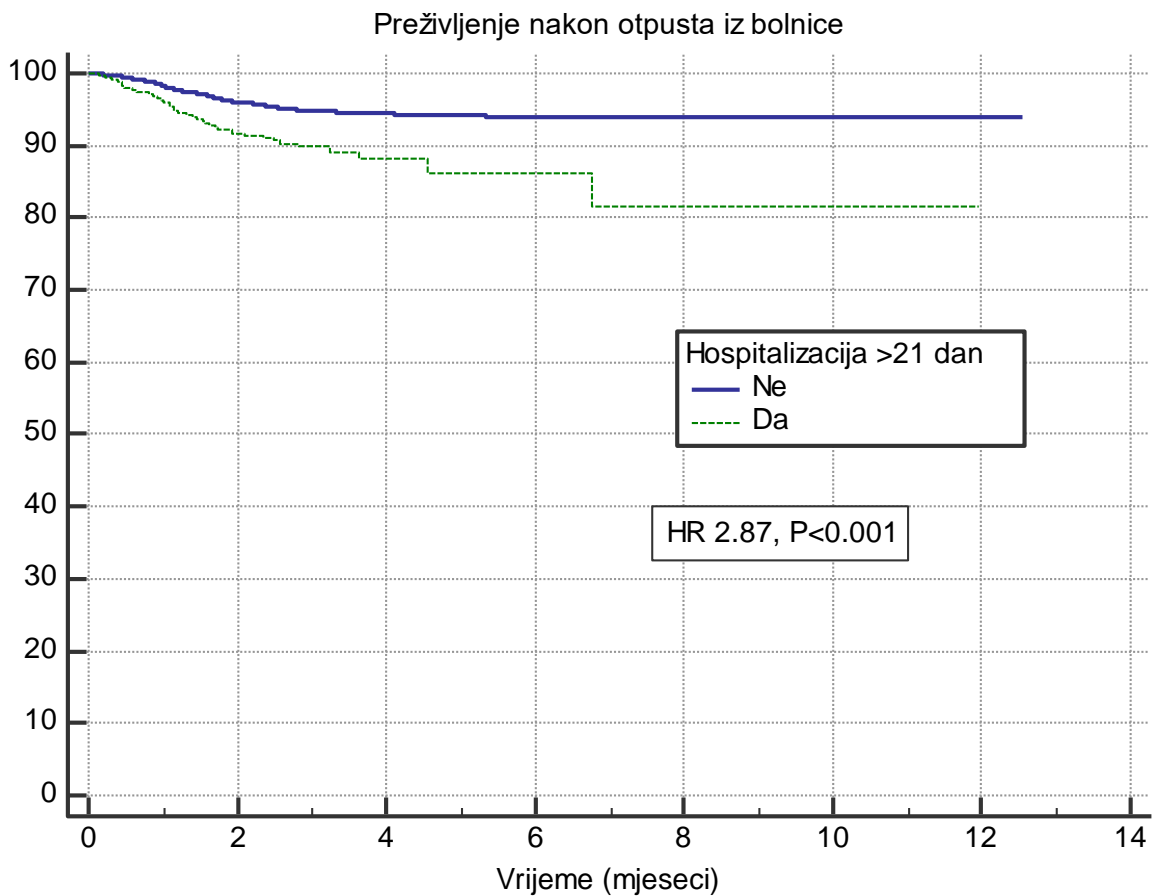
Tablica 5: Multivarijatna analiza prediktora prolongirane hospitalizacije.

Varijabla	Odds ratio i 95% interval pouzdanosti	P vrijednost
Upućen iz druge ustanove	1.55 (1.24-1.93)	P<0.001 *
Debljina (BMI >30 kg/m ²)	1.25 (0.99-1.58)	P=0.059
Hematološka maligna bolest	2.92 (1.76-4.84)	P<0.001 *
Transplantirani organ	2.16 (0.97-4.81)	P=0.061
Teški ili kritični oblik COVID-19	1.6 (1.01-2.53)	P=0.044 *
ECOG funkcionalni status	1.16 (1.06-1.27)	P=0.002 *
Veliko krvarenje	1.77 (1.04-2.99)	P=0.034 *
Venske tromboembolije	2.91 (2.09-4.07)	P<0.001 *
Bakterijemija	4.57 (3.34-6.24)	P<0.001 *
Mehanička ventilacija	0.78 (0.58-1.05)	P=0.096

*statistički značajno na razini P<0.05

5.5. Povezanost prolongirane hospitalizacije i smrtnosti nakon otpusta iz bolnice

Prolongirano hospitalizirani bolesnici otpušteni iz bolnice imali su značajno lošije preživljenje po otpustu iz bolnice u odnosu na one koji su zahtijevali kraće hospitalno liječenje (HR 2.87, 95% CI (1.86-4.39); $P < 0.001$).



6. Rasprava

Ova velika retrospektivna analiza Registra liječenih bolesnika s COVID-19 Kliničke bolnice Dubrava ukazuje da je s potrebom prolongirane hospitalizacije povezan niz faktora uključujući težinu prezentacije samog COVID-19 prilikom prijema u bolnicu, pojedine kronične komorbiditete bolesnika, upućivanje iz vanjske bolničke ustanove te komplikacije tijekom boravka u bolnici.

Kronični komorbiditeti povezani s prolongiranom hospitalizacijom su periferna arterijska bolest, GERB/ulkusna bolest, kronična bolest jetre, ciroza jetre, hematološki malignom, transplantirani organ te anamnestički podatci o prethodnom akutnom infarktu miokarda. Nije utvrđena povezanost s metaboličkim komorbiditetima osim debljine, a koji se inače smatraju rizičnima za loš klinički tijek COVID-19. Laboratorijski parametri koji su se pokazali prognostički značajnima bili su snižena koncentracija hemoglobina, viši RDW, niži apsolutni broj limfocita, povišeni D-dimeri, povišena ALP i snižen albumin.

Nadalje, prolongirana hospitalizacija bila je statistički značajno povezana s težim oblikom COVID-19 pri prijemu, s lošijim funkcionalnim statusom pacijenata pri prijemu, s prisustvom pneumonije i bilateralne pneumonije, a tijekom liječenja u bolnici s komplikacijama poput potrebe liječenja mehaničkom ventilacijom, s pojave bakterijske sepse, venskih tromboembolijskih incidenata i velikog krvarenja.

Kao međusobno nezavisni prediktori prolongirane hospitalizacije prepoznati su premještaj iz druge ustanove, hematološka maligna bolest, teški ili kritični oblik COVID-19 pri prijemu, lošiji ECOG funkcionalni status pri prijemu, veliko krvarenje, venski tromboembolijski incidenti i bakterijska sepsa tijekom boravka u bolnici.

Naši podaci također ukazuju da je prolongirana hospitalizacija loš prognostički predskazatelj po otpustu bolesnika i povezana je s povećanim mortalitetom nakon otpusta iz bolnice. Osim prognostičkog značenje za bolesnike, prolongirana potreba za bolničkim liječenjem rezultira povećanim troškovima liječenja i rizicima nozokomijalnih infekcija. Navedeno predstavlja dodatan napor za zdravstveni sustav, koji je već opterećen pandemijom izazvanim povećanim priljevom pacijenata, manjkom zdravstvenog osoblja i dugim redovima čekanja na medicinske

usluge. Osim toga, trajne posljedice koje COVID-19 ostavlja na zdravlje stanovništva novi je izazov s kojim se zdravstvo mora suočiti.

Ograničenja našeg istraživanja su retrospektivni dizajn studije i iskustvo jednog centra. Budući da na dužinu COVID-19 hospitalizacije osim samog kliničkog stanja bolesnika utječe i postojanje mjera izolacije, analizirali smo samo bolesnike koji su liječeni >21 dan do kad su najduže predviđene mjere izolacije za pojedine grupe bolesnika. Studija je provedena na velikom broju uzastopno hospitaliziranih bolesnika i pruža jedinstvene uvide u učestalost i prediktore prolongirane hospitalizacije.

7. Zaključak

Potreba za prolongiranom hospitalizacijom veća je kod pacijenata s kroničnim komorbiditetima, težom kliničkom slikom COVID-19 i lošijim funkcionalnim ECOG statusom prilikom prijema u bolnicu, kod bolesnika koji su razvili komplikacije za vrijeme hospitalizacije te onih koji su na liječenje upućeni iz vanjskih bolničkih ustanova. Povezana je i s određenim laboratorijskim parametrima: sniženim hemoglobinom, višim RDW, nižim apsolutnim brojem limfocita, povišenim D-dimerima, povišenom ALP i sniženim albuminom.

Osim toga, podatci dobiveni ovom studijom ukazuju na to da je prolongirana hospitalizacija loš prognostički predskazatelj po otpustu bolesnika i te je povezana s povećanim mortalitetom nakon otpusta iz bolnice.

8. Zahvale

Zahvaljujem prije svega svojoj obitelji, osobito roditeljima, majci Ljiljani i ocu Teu, sestrama, te svojim prijateljima na strpljenju i lavovskoj podršci tijekom ovog akademskog, ali i životnog putovanja.

Veliko hvala i mojem mentoru, dr. sc. Marku Lucijaniću, na predloženoj temi i pruženoj mogućnosti izrade ovog rada. Njegova stručnost, susretljivost, strpljenje i nesebičan trud omogućili su mi što bezbolniju izradu ovog znanstvenog rada.

Konačno, zahvaljujem i ostalim članovima povjerenstva, prof. dr. sc. Vlatku Pejši i prof. dr. sc. Jasenki Markeljević, na ukazanom povjerenju pri izradi ovog diplomskog rada.

9. Literatura

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
2. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020 Aug 17;57(6):365–88.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://covid19.who.int>
4. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022 Apr 1;54:46–57.
5. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2021 Jun 1;44:220–9.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497–506.
7. Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, Pinto ACPN, Santos RRP, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021 Jun 29;16(6):e0253894.
8. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2021 Feb 10;41(2):BSR20203584.
9. Geng J, Yu X, Bao H, Feng Z, Yuan X, Zhang J, et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. *Front Med*. 2021 Sep 1;8:588013.
10. Malik P, Patel U, Patel K, Martin M, Shah C, Mehta D, et al. Obesity a predictor of outcomes of COVID-19 hospitalized patients—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1188–93.
11. Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C, Grafeneder J, Schmitz S, Kraker S, et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PLoS ONE*. 2021 Jul 29;16(7):e0255154.
12. Zhang T, Huang WS, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thorac Dis*. 2020 Dec;12(12):7429–41.

13. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019. *Acta Haematol.* 2020 Aug 25;1–5.
14. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):782–93.
15. Aghamirza Moghim Aliabadi H, Eivazzadeh-Keihan R, Beig Parikhani A, Fattahi Mehraban S, Maleki A, Fereshteh S, et al. COVID-19: A systematic review and update on prevention, diagnosis, and treatment. *MedComm.* 2022 Feb 17;3(1):e115.
16. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):820–30.
17. Lucijanic M, Jurin I, Sedinic Lacko M, Soric E, Sabljic A, Krecak I, et al. Comparison of IMPROVE, modified IMPROVE, IMPROVEDD, Padua and CHA2DS2-VASC risk scores for venous and arterial thrombotic events prediction in hospitalized COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2022 Jun;214:37–9.

10. Životopis

Rođena sam 22.09.1997. u Zadru. Pohađala sam Osnovnu školu Šime Budinića i Glazbenu školu Blagoja Berse, a srednjoškolsko obrazovanje sam završila u Gimnaziji Franje Petrića u Zadru s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2016. godine. Tijekom studija bila sam aktivni član studentske atletske sekcije te sam sudjelovala kao edukator u projektima udruge CroMSIC. Koautor sam na radu *Comparison of IMPROVE, modified IMPROVE, IMPROVEDD, Padua and CHA2DS2-VASC risk scores for venous and arterial thrombotic events prediction in hospitalized COVID-19 patients*, koji je objavljen u časopisu Thrombosis Research (17). U srpnju 2022. godine odradila sam ljetnu praksu na odjelu neurorehabilitacije Sveučilišne bolnice Linköping u Švedskoj. Aktivno govorim engleski, njemački i talijanski jezik.