

Pušenje i ishodi liječenja bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19

Lazibat, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:332442>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Lazibat

**Pušenje i ishodi liječenja bolesnika
hospitaliziranih zbog COVID-19**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava, Zavod za hematologiju pod vodstvom dr.sc. Marka Lucijanića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KORIŠTENIH OZNAKA I KRATICA:

ACE – angiotenzinski konvertirajući enzim

ACE2 – angiotenzinski konvertirajući enzim 2

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom

COVID-19 – eng. Coronavirus disease 2019

ECOG – eng. Eastern Cooperative Oncology Group

HDL – eng. high density lipoprotein

IKR – interkvartilni raspon

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IL-10 – interleukin 10

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LDL – eng. low density lipoprotein

mRNA – eng. messenger ribonucleic acid

NO – dušični oksid

OR – eng. odds ratio

PCR – eng. polymerase chain reaction

RNA – eng. ribonucleic acid

SARS-CoV – eng. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2 – eng. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TNF- α – tumorski nekrotizirajući faktor α

SADRŽAJ

SAŽETAK	I
SUMMARY	II
1. UVOD	1
1.1. COVID-19	1
1.2. SARS-CoV-2: struktura i replikacijski ciklus.....	3
1.3. Pušenje i štetnosti po zdravlje	3
1.4. Dosadašnje spoznaje o pušenju i COVID 19 bolesti.....	4
2. HIPOTEZA	7
3. CILJEVI RADA	7
4. PLAN RADA	8
4.1. Metode	8
4.2. Statistička analiza	9
5. REZULTATI	10
5.1. Karakteristike bolesnika	10
5.2. Prevalencija pušenja među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima	11
5.3. Povezanost pušenja s kliničkim karakteristikama	11
5.4. Povezanost pušenja s nepovoljnim kliničkim ishodima tijekom hospitalizacije	14
6. RASPRAVA	18
7. ZAKLJUČAK	21
8. ZAHVALE	22
9. LITERATURA	23
10. ŽIVOTOPIS	26

SAŽETAK

Pušenje i ishodi liječenja bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19

Autor: Karla Lazibat

Cilj ovog istraživanja bio je ustanoviti utjecaj pušenja na klinički ishod hospitaliziranih pacijenata oboljelih od COVID-19 bolesti.

Retrospektivno smo analizirali podatke registra bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu u periodu od 3/2020 do 6/2021. Prema pušačkom statusu, podijelili smo ispitanike u 3 skupine: aktivni pušači, bivši pušači i nepušači. Odredili smo nepovoljne kliničke ishode tijekom hospitalizacije: smrt, potreba za liječenjem mehaničkom ventilacijom, potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, venske tromboembolije, arterijske tromboze, veliko krvarenje i bakterijemija.

Aktivno pušenje u odnosu na nepušenje bilo je statistički značajno povezano s mlađom dobi, muškim spolom, češćim prisustvom hiperlipoproteinemije, debljine, KOPB-a, koronarne bolesti i periferne arterijske bolesti ($P < 0.05$ za sve analize). Aktivno pušenje bilo je statistički značajno povezano s većim rizikom arterijskih tromboza uz COVID-19 infekciju (prilagođeni OR 1.75 (1.15-2.64), $P = 0.009$) i većim rizikom bakterijemije (prilagođeni OR 1.58 (1.14-2.19), $P = 0.005$), dok je bivše pušenje bilo povezano s većim rizikom bakterijemije (OR 1.68 (1.22-2.31), $P = 0.001$). Aktivno i bivše pušenje u odnosu na nepušenje nisu bili značajno povezani s mortalitetom, potrebom za mehaničkom ventilacijom, potrebom za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, s pojavom venskih tromboembolija i velikog krvarenja u prilagođenim analizama ($P > 0.05$).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da pušači oboljeli od COVID-19 imaju veći rizik za nastanak komplikacija (arterijska tromboza i bakterijemija) u odnosu na nepušače te su češće opterećeni specifičnim komorbiditetima koji doprinose nepovoljnom kliničkom ishodu. Ovo istraživanje potvrđuje da je pušenje negativan čimbenik u razvoju i ishodu kliničke slike COVID-19 infekcije.

Ključne riječi: arterijska tromboza, bakterijemija, COVID-19, komorbiditet, pušenje

SUMMARY

Smoking and clinical outcomes of patients hospitalized for COVID-19

Author: Karla Lazibat

The aim of this study was to determine the influence of smoking on clinical outcomes in patients hospitalized for COVID-19.

The data was retrospectively analyzed from the register of patients hospitalized due to COVID-19 at the Dubrava Clinical Hospital in Zagreb in the period from March 2020 to June 2021. According to smoking status, the patients were divided into 3 groups: active smokers, ex-smokers and non-smokers. Negative clinical outcomes during hospitalization were determined: death, mechanical ventilation, treatment in the intensive care unit, venous thromboembolism, arterial thrombosis, major hemorrhage and bacteremia.

Active smoking compared to non-smoking was statistically significantly associated with younger age, male sex, more frequent presence of hyperlipoproteinemia, obesity, COPD, coronary disease and peripheral arterial disease ($P < 0.05$ for all analyses). Active smokers had statistically significantly higher risk of arterial thrombosis (adjusted OR 1.75 (1.15-2.64), $P = 0.009$) and a higher risk of bacteremia (adjusted OR 1.58 (1.14-2.19), $P = 0.005$). Ex-smokers had statistically higher risk of bacteremia (OR 1.68 (1.22-2.31), $P = 0.001$). Active and former smoking compared to non-smoking were not significantly associated with mortality, need for mechanical ventilation, treatment in the intensive care unit, or occurrence of venous thromboembolism and major bleeding in adjusted analyses ($P > 0.05$).

The results of this study show that smokers suffering from COVID-19 have a higher risk of developing complications (arterial thrombosis and bacteremia) compared to non-smokers. They are also often burdened with specific comorbidities that contribute to an unfavorable clinical outcome. This research suggests that smoking is a negative prognostic factor in COVID-19 patients.

Keywords: arterial thrombosis, bacteremia, comorbidity, COVID-19, smoking

1. UVOD

1.1. COVID-19

COVID-19 zarazna je bolest uzrokovana RNA virusom iz skupine koronavirusa. Trenutno je poznato 7 tipova koronavirusa koji uzrokuju infekciju u ljudi. 4 tipa uzročnici su obične prehlade, jedan je važan uzročnik krupa i bronhiolitisa u djece, a 3 uzrokuju tešku infekciju donjih dišnih puteva i pneumoniju, među kojima je i SARS-CoV-2 (1). Prvi slučajevi infekcije SARS-CoV-2 pojavili su se u prosincu 2019. god. u kineskoj provinciji Wuhan odakle se infekcija brzo proširila i do početka 2020. god. poprimila pandemijske razmjere. Virus se prenosi s čovjeka na čovjeka kapljičnim putem, najčešće kašljanjem i kihanjem, a u manjem broju slučajeva moguća je transmisija kontaminiranim predmetima i feko-oralnim putem. Inkubacija traje između 2 i 14 dana, s prosjekom od 5 dana (2).

Oko 80% zaraženih prezentira se blagim simptomima bolesti sličnim običnoj prehladi (kongestija nosa, kihanje, grlobolja, glavobolja), a 15% srednje teškim simptomima poput gripe (vrućica, bolovi u mišićima, suhi kašalj, malaksalost, dispneja). 5% pacijenata razvit će vrlo teški oblik bolesti s bilateralnom intersticijskom pneumonijom i ARDS-om. Procjenjuje se da mortalitet od COVID-19 infekcije iznosi oko 2% (2). Patognomoničan simptom za COVID-19 je anosmija koju je dosada razvilo 53% zaraženih, a kod njih 26% to je bio prvi simptom bolesti. Kod većine pacijenata anosmija se povukla unutar 30 dana od početka simptoma, iako je kod nekih zabilježena dugotrajna anosmija u trajanju od nekoliko mjeseci s nepotpunim povratkom osjeta mirisa (3). Jedan od 5 zaraženih razvit će gastrointestinalne simptome poput mučnine, povraćanja, proljeva i bolova u trbuhu. Proljev prosječno traje oko 5 dana, a oporavak tih pacijenata je nešto duži nego kod onih bez gastrointestinalnih simptoma (4). Određeni broj zaraženih od COVID-19 potpuno je asimptomatski, a točan udio tih pacijenata teško je procijeniti s obzirom da većina njih zbog nedostatka simptoma prolazi neregistrirano. Većina asimptomatskih pacijenata su djeca i mladi odrasli. Asimptomatski pacijenti su rezervoar virusa, a zbog neprepoznate infekcije ne podliježu socijalnoj izolaciji i tako doprinose pandemijskom širenju zaraze (5).

Dijagnoza se postavlja pozitivnim PCR testom nazofaringealnog brisa. Dostupni su i brzi antigenski testovi koji su cijenom pristupačniji, mogu se napraviti izvan zdravstvene ustanove i rezultati su gotovi unutar nekoliko minuta. Nedostatak brzih antigenskih testova je smanjena osjetljivost i velik broj lažno negativnih nalaza, posebno kod asimptomatskih pacijenata, stoga je preporuka negativan nalaz antigenog testa potvrditi PCR testom (6).

Liječenje pacijenata oboljelih od COVID-19 infekcije uglavnom je simptomatsko i uključuje mirovanje, rehidraciju, primjenu antipiretika i oksigenoterapiju kod pacijenata sa sniženom saturacijom O₂. Zbog povećane hiperkoagulabilnosti tijekom COVID-19 infekcije preporuča se kod svih hospitaliziranih COVID-19 pacijenata primijeniti antitrombotičku profilaksu niskomolekularnim heparinom u preporučenim profilaktičkim dozama, osim ako za to ne postoji apsolutna kontraindikacija. Kortikosteroidi su kontraindicirani je u prvih 7 dana bolesti, a nakon tog perioda mogu se primijeniti u slučaju vrlo teškog oblika bolesti. Preporuča se primjena deksametazona ili metilprednizolona u trajanju od 10 dana ili do otpusta ako je pacijent kraće hospitaliziran, bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze (7). U specifičnoj antivirusnoj terapiji primjenjuje se parenteralno remdesivir ili oralno kombinacija ritonavira i nirmatrelvira. Terapija se primjenjuje unutar prvih 5 dana od početka simptoma kod pacijenata s blagim do srednje teškim simptomima kod kojih postoji rizik za progresiju bolesti i nepovoljan ishod (8,9). Prema smjernicama za liječenje oboljelih od COVID-19 bolesti, antivirusnu terapiju preporučeno je primijeniti kod: svih starijih od 65 god., pacijenata s indeksom tjelesne mase većim od 35 kg/m², pacijenata koji boluju od kronične bubrežne bolesti, dijabetesa melitusa, arterijske hipertenzije, kardiovaskularne bolesti, KOPB-a, kronične jetrene bolesti te kod svih imunokompromitiranih ili u tijeku imunosupresivne terapije (7).

Glavni rizici za razvoj teške kliničke slike i potencijalnog fatalnog ishoda su: starija životna dob, muški spol, maligna bolest i prisutnost kroničnih nezaraznih bolesti. Kod pacijenata s komorbiditetima zabilježen je veći mortalitet od COVID-19 infekcije u odnosu na opću populaciju, a najveći je kod pacijenata s koronarnom bolesti srca u kojih iznosi 10.5%. Pacijenti s dijabetesom imaju mortalitet od 7.3%, s kroničnom plućnom bolesti (astma i KOPB) 6.3%, s hipertenzijom 6.0% i s malignom bolesti 5.6% (2).

1.2. SARS-CoV-2: struktura i replikacijski ciklus

SARS-CoV-2 obavijeni je pozitivni RNA virus iz obitelji *Coronaviridae*. Genom virusa čini jednostruka RNA koja sadrži 29891 nukleotida koji kodiraju šifru za 9860 aminokiselina. Građu virusa od iznutra prema izvana čini 5 glavnih dijelova: RNA, nukleokapsida (N) koja obavija RNA, membrana (M), lipidna ovojnica (E) te protein šiljak ili peplomer (S) (10).

Replikacijski ciklus virusa sastoji se od 5 koraka: vezanje za receptor stanice domaćina, penetracija virusa u stanicu, sinteza virusnih proteina, sazrijevanje novih virusnih čestica te otpuštanje novih virusa iz stanice. Nakon infekcije, virus se preko proteina šiljka veže za ACE2 receptor izražen na membrani stanice. Nakon uspješnog vezanja, virusna RNA ulazi u stanicu fuzijom virusne lipidne ovojnice i stanične membrane (endocitoza). Virusna RNA u citoplazmi služi kao mRNA i veže se na stanične ribosome u citoplazmi i hrapavom endoplazmatskom retikulumu koji potom sintetiziraju virusne proteine. Virusni se proteini u Golgijevom tijelu spajaju u nove funkcionalne virusne čestice koje potom napuštaju stanicu egzocitozom (10).

1.3. Pušenje i štetnosti po zdravlje

Štetni učinci pušenja na zdravlje poznati su već desetljećima. Pušenje povećava rizik za razvoj brojnih kroničnih nezaraznih bolesti, posebno bolesti kardiovaskularnog i respiratornog sustava. Pušenje ubrzava proces arterioskleroze koja je glavni uzrok koronarne bolesti srca i okluzije perifernih arterija. Pušači imaju veći rizik za nastanak srčanog i moždanog udara u odnosu na nepušače, a rizik se povećava linearno s brojem popušenih cigareta dnevno. Duhanski dim sadrži brojne štetne kemijske molekule od kojih su najznačajniji policiklički aromatski ugljikovodici i ugljikov monoksid. Izloženost tim spojevima uzrokuje oštećenje endotela krvnih žila s posljedičnom vazokonstrikcijom i proliferacijom endotelih stanica što naposljetku dovodi do opstrukcije lumena krvne žile. Nikotin iz duhanskog dima povećava srčanu frekvenciju i stimulira izlučivanje endogenih kateholamina koji uzrokuju vazokonstrikciju i povećanje arterijskog tlaka. Dugoročni učinak nikotina povećava rizik za razvoj arterijske hipertenzije. Ugljikov monoksid smanjuje afinitet hemoglobina za kisik što uzrokuje sistemsku ishemiju. Pušenje snižava razinu HDL kolesterola u

serumu i povećava razinu LDL kolesterola što sinergistički djeluje na ubrzan proces arterioskleroze kod pušača. Pušači pokazuju veću razinu inzulinske rezistencije i stoga su u povećanom riziku za razvoj dijabetesa tip 2 u odnosu na nepušače. Svi navedeni patofiziološki mehanizmi doprinose razvoju metaboličkog sindroma i objašnjavaju velik udio komorbiditetnih bolesti među pušačima (11).

Pušenje se smatra glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak kronične opstruktivne plućne bolesti i karcinoma pluća. Kemijski spojevi iz duhanskog dima oštećuju alveolarni epitel i smanjuju respiracijsku površinu. Dugoročna izloženost spojevima iz dima stimulira kroničnu upalu u dišnim puteva dovodeći do suženja lumena te metaplazije cilindričnog epitela u višeslojni pločasti epitel ili displazije i nastanka karcinoma. Također, pasivna izloženost duhanskom dimu povećava rizik za razvoj astme kod djece i adolescenata. Osim karcinoma pluća, pušenje povećava rizik za nastanak karcinoma larinksa, usne šupljine, jednjaka, gušterače, mokraćnog mjehura te cervikalnog karcinoma (11).

1.4. Dosadašnje spoznaje o pušenju i COVID-19 bolesti

Pušenje se povezuje s povećanim rizikom za razvoj teže kliničke slike većine zaraznih bolesti, posebice respiratornih infekcija. Prisutnost komorbiditetnih nezaraznih bolesti u pušača doprinosi težini kliničke slike respiratornih virusnih i bakterijskih infekcija te povećava mortalitet. Za očekivati bi bilo da pušači imaju povećan rizik za razvoj teškog oblika COVID-19 bolesti i povećanu smrtnost (12).

Postoji nekoliko mehanizama kojima bi se mogla objasniti potencijalna protektivna uloga pušenja u nastanku teškog oblika COVID-19 bolesti. Nikotin iz duhanskog dima inhibira sintezu proupalnih citokina poput TNF- α , IL-1 i IL-6, bez inhibirajućeg djelovanja na izlučivanje protuupalnih molekula poput IL-10 (13) te na taj način sprječava nastanak „citokinske oluje“ koja je glavni patofiziološki mehanizam nastanka teškog kliničkog oblika COVID-19 bolesti. Dugogodišnji su pušači trajno izloženi kroničnoj upali dišnih puteva, a u kombinaciji s smanjenom razinom proupalnih citokina, njihov imunološki sustav postaje manje reaktivan te će manje burno reagirati u kontaktu s antigenom (poput COVID-19) u odnosu na nepušače (14). Pušenje povećava razinu dušikovog oksida (NO) koji uzrokuje dilataciju bronhiola i tako

povećava dotok zraka u pluća (15). Također, istraživanje iz 2005. (16) pokazalo je da NO značajno inhibira replikacijski ciklus i RNA sintezu SARS-CoV virusa te smanjuje njegovu virulentnost, odnosno sposobnost da zarazi stanicu.

S druge strane, dobro su poznati mehanizmi kojima pušenje negativno djeluje na klinički ishod infekcije i povećava rizik od komplikacija i smrti. Spojevi iz duhanskog dima uništavaju respiratorni epitel čija je glavna funkcija zaštita respiratornog sustava od ulaska potencijalno štetnih antigena. Smanjena mukocilijarna aktivnost trepetljivog epitela čini sluznicu podložnijom adherenciji patogena i povećava rizik za nastanak bronhitisa i pneumonije (17). Rezultati metaanalize pokazali su da pacijenti s KOPB-om (18), kao i oni s koronarnom bolesti (19) imaju značajno povećan rizik za nastanak teškog oblika COVID-19 infekcije s rizikom od letalnog ishoda. Kao što je već spomenuto, pušači su češće opterećeni komorbiditetima pa je tako i njihov rizik za teški COVID-19 oblik veći.

SARS-CoV-2 ulazi u stanicu preko ACE2 receptora. ACE2 receptor je transmembranski protein prisutan na membrani stanica bronhalnog epitela, alveolarnog epitela, sluznice probavnog sustava, miocita, fibroblasta, endotelne stanice krvnih žila, neurona, tubularnih stanica bubrega, adipocita i makrofaga. U homeostatskim uvjetima aktivacija ACE2 receptora stimulira pretvorbu angiotenzina II u angiotenzin₁₋₇ koji ima antagonističko djelovanje angiotenzinu II. Angiotenzin II je hormon koji sudjeluje u održavanju hemodinamske i elektrolitske ravnoteže. Učinak angiotenzina II ovisi o vrsti receptora na koji se veže. Postoje dvije vrste receptora na koje se veže angiotenzin II: ACE receptor i ACE2 receptor. Aktivacija ACE receptora uzrokovati će ekspresiju tipičnih učinaka angiotenzina II: vazokonstrikciju, povećanu reapsorpciju natrija u bubregu i stimulaciju lučenja aldosterona s posljedičnim povećanjem krvnog tlaka. Osim hemodinamskih i elektrolitskih učinaka, angiotenzin II dovodi do povećanja oksidativnog stresa, aktivacije upalnih procesa i fibroze. Aktivacija ACE2 receptora dovodi do konverzije angiotenzina II u angiotenzin₁₋₇ koji se potom veže za Mas transmembranski receptor i uzrokuje vazodilataciju sa sniženjem krvnog tlaka te ima izraženi antiproliferacijski i antioksidativni učinak. SARS-CoV-2 veže se za ACE2 receptor preko peplomera i uzrokuje njegovu inaktivaciju s posljedičnom nemogućnošću vezanja i konverzije angiotenzina II. Povećana koncentracija angiotenzina II povećava oksidativni stres stanica, potiče sintezu proupalnih citokina TNF- α , IL-6 i IL-1 i ubrzava apoptozu stanica (20,21). Na ovaj način

SARS-CoV-2 stvara sistemski upalni odgovor u organizmu s nastankom „citokinske oluje“.

Zasada nije još sigurno kako pušenje utječe na funkciju ACE2 receptora. Postoje istraživanja koja idu u prilog pojačanoj aktivaciji i ekspresiji ACE2 receptora (22) pod utjecajem nikotina, kao i ona sa suprotnim rezultatima, odnosno povećanoj inaktivaciji ACE2 receptora (23) u pušača. Ako pušenje doista stimulira ekspresiju ACE2 receptora, to bi mogao biti protektivan mehanizam koji štiti pušače od razvoja teškog oblika COVID-19 tako što smanjuje izlučivanje proupalnih citokina i potiče antioksidativne procese. S druge strane, povećana koncentracija receptora olakšava virusu ulazak u stanicu i tako čini pušače podložnijima infekciji (17).

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja je da je pušenje povezano s lošijim kliničkim ishodima u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19.

3. CILJEVI RADA

Opći cilj:

- Ispitati povezanost pušenja s kliničkim ishodima u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19.

Specifični ciljevi:

- Analizirati prevalenciju pušenja u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19.
- Analizirati povezanost pušenja s kliničkim karakteristikama bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19.
- Analizirati povezanost pušenja s nepovoljnim kliničkim ishodima bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19.

4. PLAN RADA

4.1. Metode

Retrospektivno smo analizirali podatke registra bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu u periodu od 3/2020 do 6/2021. Tijekom navedenog razdoblja Klinička bolnica Dubrava je bila u potpunosti prenamijenjena za potrebe liječenja bolesnika s najtežim oblicima COVID-19 i bolesnika s drugim internističkim, kirurškim i neurološkim hitnim stanjima koji su ujedno bili i COVID-19 pozitivni. Svi hospitalizirani bolesnici bili su testirani pozitivni PCR ili antigenskim testom u prisustvu kompatibilnih kliničkih simptoma. Podaci o demografskim i kliničkim karakteristikama, laboratorijskim nalazima i kliničkom tijeku hospitalizacija dobiveni su analizom pisane i elektroničke medicinske dokumentacije u sklopu projekta bolničkog registra. Bolesnici su liječeni prema suvremenim preporukama Ministarstva Zdravstva Republike Hrvatske (7). Težina COVID-19 pri prijemu klasificirana je prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (24). Funkcionalni status bolesnika prilikom prijema klasificiran je prema ECOG skali (25). Komorbiditeti su analizirani kao pojedinačni entiteti i kao kumulativno opterećenje komorbiditetima sumirano kroz Charlson comorbidity indeks (26).

Status pušenja je klasificiran kao aktivni pušač, bivši pušač i nepušač ovisno o dostupnim podacima u medicinskoj dokumentaciji.

Nepovoljni klinički ishodi tijekom hospitalizacije od interesu bili su: smrt, potreba za liječenjem mehaničkom ventilacijom, potreba za liječenjem u jedinci intenzivnog liječenja, venske tromboembolije, arterijske tromboze, veliko krvarenje i bakterijemija.

Projekt bolničkog registra i ovo istraživanje odobreni su od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava pod brojevima odobrenja: 2021/2503-04 i 2022/1512-10.

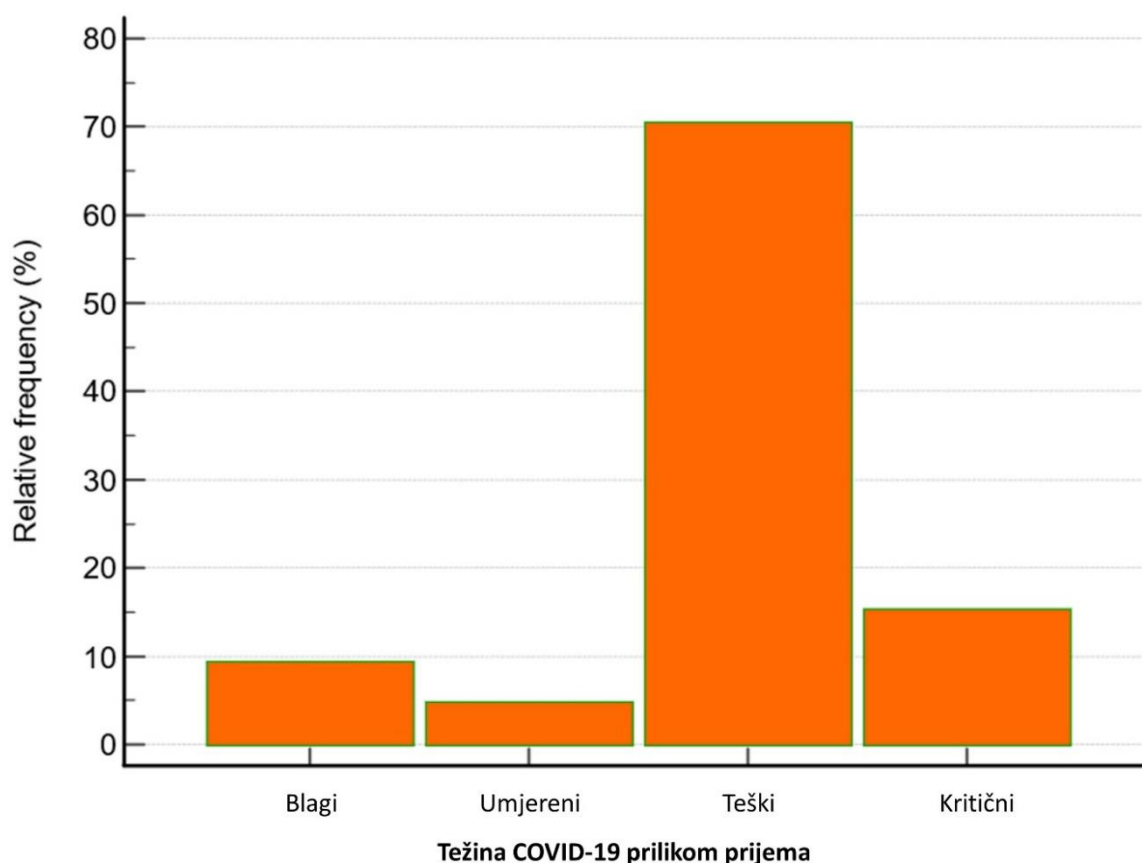
4.2. Statistička analiza

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Zbog ne-normalne distribucije numeričke su varijable sumirane kao medijan i interkvartilni raspon (IKR) i analizirane su između podgrupa pomoću Kruskal-Wallis jednosmjerne analize varijance uz naknadni test po Conoveru. Kategorijske varijable prikazane su kao frekvencije i postoci i analizirane su između grupa koristeći hi – kvadrat test. Multivarijatna analiza povezanosti statusa pušenja s ishodima učinjena je pomoću logističke regresije. P vrijednosti <0.05 smatrane su statistički značajnima. Za sve analize korišten je statistički program MedCalc, verzija 20.114 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

5. REZULTATI

5.1. Karakteristike bolesnika

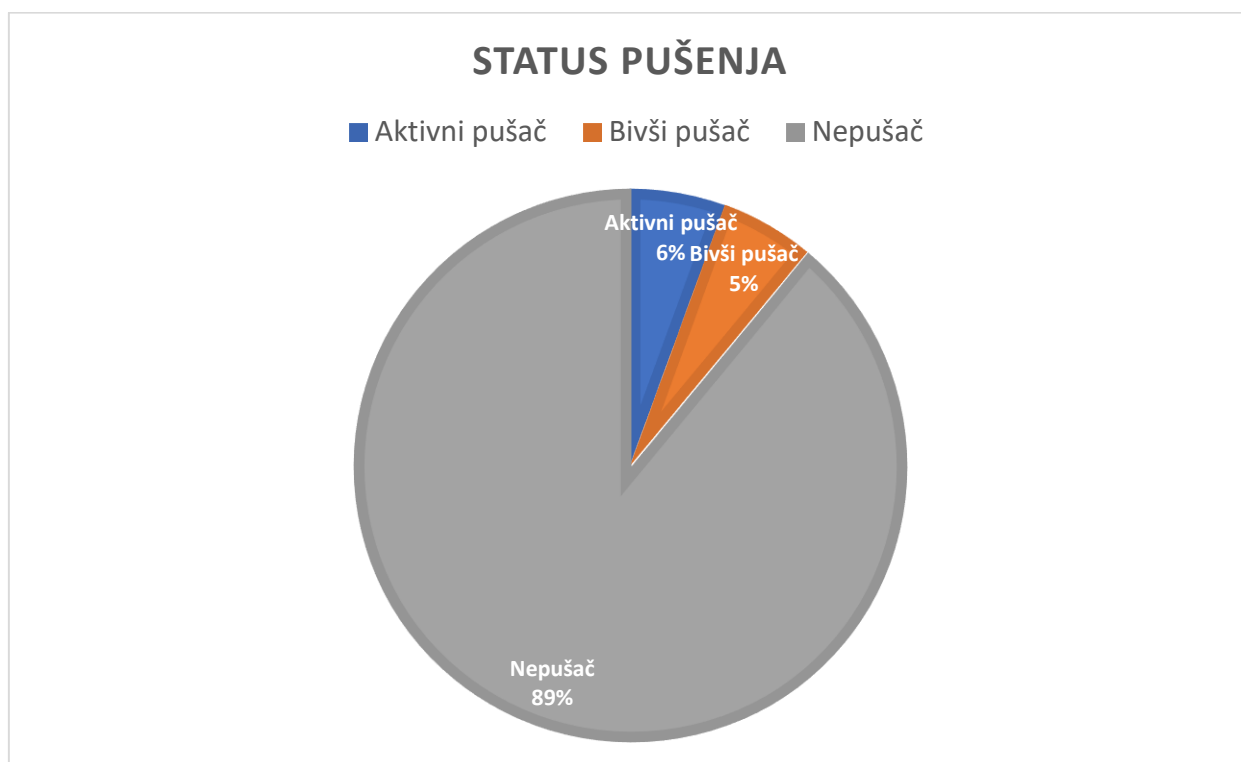
Analizirano je ukupno 5959 uzastopno hospitaliziranih COVID-19 bolesnika. Medijan dobi bio je 72 godine, IKR (62-81). Bilo je 2613 (43.8%) žena i 3346 (56.2%) muškaraca. Medijan Charlson comorbidity indeksa bio je 4 boda, IKR (3-6). Prilikom prijema u bolnicu 560 (9.4%) bolesnika prezentiralo se blagim, 286 (4.8%) umjerenim, 4202 (70.5%) teškim i 911 (15.3%) kritičnim simptomima COVID-19. Distribucija bolesnika prema težini COVID-19 prilikom prijema prikazana je na Slici 1.



Slika 1: Distribucija bolesnika ovisno o težini COVID-19 prilikom prijema.

5.2. Prevalencija pušenja među hospitaliziranim COVID-19 bolesnicima

Ukupno 331 (5.6%) bolesnika klasificirano je kao aktivni pušači, 325 (5.5%) kao bivši pušači i 5303 (89%) kao nepušači prema podacima iz medicinske dokumentacije. Distribucija bolesnika ovisno o statusu pušenja prikazana je na Slici 2.



Slika 2: Distribucija bolesnika ovisno o statusu pušenja.

5.3. Povezanost pušenja s kliničkim karakteristikama

Povezanost statusa pušenja s kliničkim karakteristikama prikazana je u Tablici 1. Aktivno pušenje u odnosu na nepušenje bilo je statistički značajno povezano s mlađom dobi, muškim spolom, češćim prisustvom hiperlipoproteinemije, debljine, KOPB-a, koronarne bolesti i periferne arterijske bolesti ($P < 0.05$ za sve analize). Aktivno pušenje u odnosu na bivše pušenje bilo je statistički značajno povezano s mlađom dobi, manje teškom kliničkom prezentacijom COVID-19 prilikom prijema, manje čestim prisustvom arterijske hipertenzije, hiperlipoproteinemije, češćim prisustvom KOPB-a i nižim vrijednostima feritina ($P < 0.05$ za sve analize). Bivše pušenje u odnosu na nepušenje bilo je statistički značajno povezano s mlađom dobi,

muškim spolom, težom kliničkom prezentacijom COVID-19 prilikom prijema, češćim prisustvom arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipoproteinemije, debljine, kroničnog srčanog popuštanja, KOPB-a, koronarne bolesti, periferne arterijske bolesti i aktivne maligne bolesti, višim vrijednostima feritina i hemoglobina ($P < 0.05$ za sve analize).

Nije bilo statistički značajne razlike u težini COVID-19 prilikom prijema između aktivnih pušača i nepušača, te u razini upalnih CRP, D-dimera i leukocita između aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača ($P > 0.05$ za sve analize).

Tablica 1: Kliničke karakteristike bolesnika stratificirane prema statusu pušenja. Numeričke varijable prikazane su kao medijani i interkvartilni rasponi.

	Aktivni pušač (1)	Bivši pušač (2)	Nepušač (3)	P vrijednost
Dob (godine)	66 (58-72)	69 (39-76)	73 (63-82)	<0.001 (1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)
Ženski spol	88 (26.6%)	68 (20.9%)	2457 (46.3%)	<0.001 (1 vs 3, 2 vs 3)
Muški spol	243 (73.4%)	257 (79.1%)	2846 (53.7%)	
Blagi COVID-19	39 (11.8%)	10 (3.1%)	511 (9.6%)	<0.001 (1 vs 2, 2 vs 3)
Srednje teški COVID-19	12 (3.6%)	17 (5.2%)	257 (4.8%)	
Teški COVID-19	222 (67.1%)	260 (80%)	3720 (70.1%)	
Kritični COVID-19	58 (17.5%)	38 (11.7%)	815 (15.4%)	
ECOG funkcionalni status	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-4)	<0.001 (1 vs 2, 1 s 3, 2 vs 3)
Charlson comorbidity indeks	4 (2-6)	5 (2-6)	4 (3-6)	0.342
Arterijska hipertenzija	218 (65.9%)	245 (75.4%)	3586 (67.6%)	0.010 (1 vs 2, 2 vs 3)
Šećerna bolest	96 (29%)	123 (37.8%)	1537 (29%)	0.003 (1 vs 2, 2 vs 3)

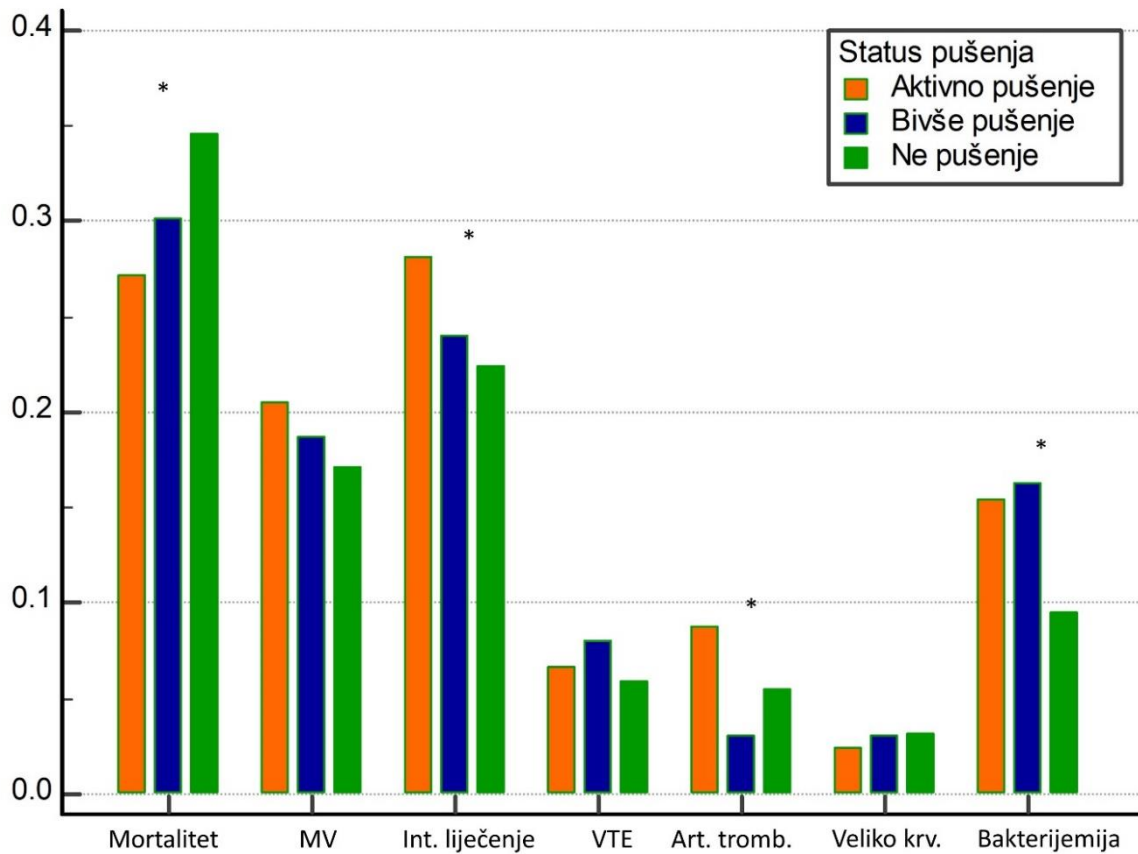
Hiperlipoproteinemija	105 (31.7%)	128 (39.4%)	1104 (20.8%)	<0.001 (1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)
Debljina	121 (36.6%)	131 (40.3%)	1487 (28%)	<0.001 (1 vs 3, 2 vs 3)
Kronična bubrežna bolest	42 (12.7%)	44 (13.5%)	588 (11.1%)	0.287
Kronična opstruktivna bolest pluća	78 (23.6%)	57 (17.5%)	262 (4.9%)	<0.001 (1 vs 3, 2 vs 3)
Kronično srčano popuštanje	53 (16%)	59 (18.2%)	712 (13.4%)	0.028 (2 vs 3)
Koronarna bolest	66 (19.9%)	71 (21.8%)	658 (12.4%)	<0.001 (1 vs 3, 2 vs 3)
Periferna arterijska bolest	44 (13.3%)	36 (11.1%)	259 (4.9%)	<0.001 (1 vs 3, 2 vs 3)
Aktivna maligna bolest	39 (11.8%)	44 (13.5%)	488 (9.2%)	0.014 (2 vs 3)
CRP (mg/L)	82.3 (30.6- 152.4)	92 (43.3-154.6)	86.8 (39.4- 148.4)	0.394
D-dimeri (mg/L FEU)	1.24 (0.63-2.81)	1.27 (0.63-2.33)	1.34 (0.71- 3.5)	0.061
Feritin (mcg/L)	716 (334-1577)	958 (513-1721)	761 (410- 1425)	0.048 (1 vs 2, 2 vs 3)
Leukociti (x10⁹/L)	7.7 (5.7-11)	8 (6-11.2)	7.9 (5.7-11.2)	0.809
Hemoglobin (g/L)	130 (113-143)	132 (117-144)	128 (114- 141)	0.014 (2 vs 3)
Trombociti (x10⁹/L)	223 (170-297)	229 (171-302)	221 (163.296)	0.214

5.4. Povezanost pušenja s nepovoljnim kliničkim ishodima tijekom hospitalizacije

Povezanost statusa pušenja s nepovoljnim kliničkim ishodima tijekom hospitalizacije prikazana je na Slici 3. Multivarijatne analize povezanosti statusa pušenja s nepovoljnim kliničkim ishodima prilagođene za dob, spol, težinu COVID-19 prilikom prijema, Charlson comorbidity indeks i ECOG funkcionalni status prikazane su u Tablici 2 za ishode smrti tijekom hospitalizacije, potrebe za liječenjem mehaničkom ventilacijom i liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, i u Tablici 3 za ishode venskih i arterijskih tromboza, velikog krvarenja i bakterijemije.

U neprilagođenim analizama status pušenja bio je statistički značajno povezan s mortalitetom, potrebom liječenja u jedinici intenzivnog liječenja, arterijskim trombozama i bakterijemijom ($P < 0.05$ za sve analize).

U multivarijatnim analizama nakon prilagodbe za klinički bitne parametre aktivno i bivše pušenje u odnosu na nepušenje nisu bili značajno povezani s mortalitetom, potrebom za mehaničkom ventilacijom, potrebom za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, s pojavom venskih tromboembolija i velikog krvarenja ($P > 0.05$ za sve analize), međutim aktivno pušenje bilo je statistički značajno povezano s većim rizikom arterijskih tromboza uz COVID-19 infekciju (prilagođeni OR 1.75 (1.15-2.64), $P = 0.009$) i većim rizikom bakterijemije (prilagođeni OR 1.58 (1.14-2.19), $P = 0.005$) dok je bivše pušenje bilo povezano s većim rizikom bakterijemije (OR 1.68 (1.22-2.31), $P = 0.001$).



Slika 3: Povezanost statusa pušenja s neželjenim kliničkim ishodima tijekom hospitalizacije (smrt tijekom hospitalizacije, potreba za liječenjem mehaničkom ventilacijom (MV), potrebe za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (Int. liječenje), venske tromboembolije (VTE), arterijske tromboze (Art. tromb.), veliko krvarenje (Veliko krv.), bakterijemija).

Tablica 2: Multivarijatne analize logističke regresije koje ispituju povezanost statusa pušenja s ishodima smrti tijekom hospitalizacije, potrebe za liječenjem mehaničkom ventilacijom i potrebe za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja. Prikazani su odds ratio (OR), njihovi 95% intervali pouzdanosti i P vrijednosti.

	Mortalitet	Mehanička ventilacija	Jedinica intenzivnog liječenja
Aktivno pušenje vs nepušenje	OR 0.9 (0.67-1.21) P=0.487	OR 1.15 (0.85-1.55) P=0.344	OR 1.23 (0.94-1.61) P=0.126
Bivše pušenje vs nepušenje	OR 0.84 (0.63-1.11) P=0.224	OR 1.02 (0.76-1.38) P=0.872	OR 0.97 (0.74-1.28) P=0.855
Dob	OR 1.03 (1.02-1.04) P<0.001	OR 0.98 (0.98-0.99) P<0.001	OR 0.98 (0.97-0.99) P<0.001
Muški spol	OR 1.48 (1.29-1.69) P<0.001	OR 1.66 (1.42-1.93) P<0.001	OR 1.61 (1.41-1.84) P<0.001
Težina COVID-19 pri prijemu	OR 3.94 (3.45-4.5) P<0.001	OR 3.63 (3.17-4.17) P<0.001	OR 2.95 (2.62-3.32) P<0.001
Charlson comorbidity indeks	OR 1.17 (1.13-1.21) P<0.001	OR 1.01 (0.97-1.05) P=0.537	OR 1.02 (0.98-1.05) P=0.344
ECOG funkcionalni status	OR 1.65 (1.55-1.75) P<0.001	OR 1.2 (1.12-1.28) P<0.001	OR 1.23 (1.16-1.31) P<0.001

Tablica 3: Multivarijatne analize logističke regresije koje ispituju povezanost statusa pušenja s ishodima venskih tromboembolija (VTE), arterijskih tromboza (art. tromboze), velikog krvarenja i bakterijemije. Prikazani su odds ratio (OR), njihovi 95% intervali pouzdanosti i P vrijednosti.

	VTE	Art. tromboze	Veliko krvarenje	Bakterijemija
Aktivno pušenje vs nepušenje	OR 1.14 (0.72-1.81) P=0.551	OR 1.75 (1.15-2.64) P=0.009	OR 0.73 (0.35-1.52) P=0.402	OR 1.58 (1.14-2.19) P=0.005
Bivše pušenje vs nepušenje	OR 1.44 (0.94-2.21) P=0.086	OR 0.54 (0.28-1.02) P=0.059	OR 0.91 (0.47-1.75) P=0.778	OR 1.68 (1.22-2.31) P=0.001
Dob	OR 0.99 (0.98-1.01) P=0.793	OR 0.99 (0.98-1.01) P=0.915	OR 0.99 (0.97-1.01) P=0.159	OR 0.98 (0.97-0.99) P=0.002
Muški spol	OR 0.73 (0.59-0.92) P=0.007	OR 1.09 (0.86-1.38) P=0.447	OR 1.19 (0.88-1.62) P=0.259	OR 1.47 (1.22-1.77) P<0.001
Težina COVID-19 pri prijemu	OR 1.55 (1.31-1.83) P<0.001	OR 0.79 (0.69-0.92) P=0.002	OR 1.17 (0.95-1.45) P=0.146	OR 2.09 (1.8-2.42) P<0.001
Charlson comorbidity indeks	OR 0.94 (0.89-0.99) P=0.048	OR 1.13 (1.08-1.18) P<0.001	OR 1.08 (1.02-1.15) P=0.009	OR 1.01 (0.97-1.05) P=0.554
ECOG funkcionalni status	OR 0.98 (0.89-1.07) P=0.629	OR 1.19 (1.07-1.33) P=0.001	OR 1.18 (1.03-1.35) P=0.019	OR 1.13 (1.04-1.21) P=0.003

6. RASPRAVA

Bolesnici koji su aktivni i bivši pušači statistički su značajno mlađi od nepušača prilikom prijema u bolnicu. Nepušači su također češće lošijeg funkcionalnog statusa prilikom prijema. Pušači su jače opterećeni specifičnim komorbiditetima. Također se indikacije za prijem razlikuju, bivši pušači manje često imaju teški COVID-19 i primljeni su zbog drugih akutnih indikacija.

U neprilagođenim analizama pušenje je bilo povezano s boljim preživljenjem, ali ove razlike nestaju nakon prilagodbe za klinički bitne parametre. Kad se u obzir uzmu drugi klinički bitni parametri, možemo zaključiti kako status pušenja nije značajno utjecao na tijek COVID-19 i mortalitet tijekom boravka u bolnici, ali je aktivno pušenje bilo povezano s većom učestalosti arterijskih trombotskih incidenata i bakterijemije, dok je bivše pušenje bilo povezano s većom učestalosti bakterijemije. Prisutnost specifičnih komorbiditeta u pušača doprinosi hospitalizaciji u mlađoj životnoj dobi i njihovom slabijem imunološkom odgovoru na COVID-19 infekciju. Aktivni i bivši pušači imali su veću učestalost KOPB-a, koronarne bolesti, kroničnog srčanog popuštanja, periferne arterijske bolesti, kronične bubrežne bolesti i aktivne maligne bolesti. Pušenje se povezuje povećanim rizikom za nastanak mnogih kroničnih nezaraznih bolesti (11), posebice KOPB-a i koronarne bolesti što povećava rizik za nastanak komplikacija u slučaju akutne infekcije. Činjenica da bivši pušači manje često obolijevaju od kritičnog COVID-19 u odnosu na aktivne pušače ukazuje da prestanak pušenja smanjuje rizik za obolijevanje od kritičnog oblika COVID-19 bolesti.

Međutim, od početka pandemije COVID-19 bolesti 2019., sve je više radova koji govore o pušenju kao o protektivnom čimbeniku za razvoj težeg oblika COVID-19 infekcije (27,28).

2020. provedena je ekološka studija u 38 europskih zemalja (27) kojom se istraživala povezanost između prevalencije pušenja i prevalencije oboljelih od COVID-19 infekcije. Rezultati istraživanja pokazali su da je prevalencija oboljelih od COVID-19 manja među pušačima nego među nepušačima, tj. da pušenje djeluje kao potencijalni protektivni faktor koji štiti pušače od obolijevanja. Međutim, istraživanje ima brojna ograničenja. Istraživači nisu uzeli u obzir čimbenike zabune poput različitog stupnja zagađenja zraka u različitim dijelovima Europe, opterećenje ispitanika komorbiditetnim bolestima i provođenje *lockdown* politike u većini europskih država.

Zbog *lockdown*-a i korištenja zaštitnih maski i opreme ljudi su manje izloženi virusu te su u manjem riziku da obole od infekcije što može biti razlog manje prevalencije oboljelih od COVID-19 među pušačima. Riječ je o presječnom tipu istraživanja koji promatra povezanost između pušenja i prevalencije bolesti u vrlo ograničenom vremenskom periodu, točnije u ovom slučaju kroz svibanj 2020. Moguće je da bi provođenje istraživanja u drugom vremenskom periodu i kroz duže razdoblje dalo drugačije rezultate. Također, studija ne daje nikakve podatke o povezanosti prevalencije pušenja i smrtnosti od COVID-19.

Rezultati metaanalize iz 2020., koja je uključivala 233 studije (28), pokazali su da, u usporedbi s nepušačima, aktivni pušači imaju manji rizik od COVID-19 infekcije, a bivši pušači imaju veći rizik od obolijevanja od težeg oblika COVID-19 infekcije s posljedičnom hospitalizacijom i veću smrtnost. Ovakvi rezultati ponovno idu u prilog pušenju kao protektivnom čimbeniku za obolijevanje od COVID-19 bolesti, međutim, istraživanja uključena u metaanalizu imaju brojna ograničenja. Uključene su studije iz samo jedne baze podataka. Od 233 uključenih istraživanja, samo 57 je ispitanike podijelilo u kategorije aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača, a 17 je ispitanike podijelilo prema pušačkom statusu na *ever* i *never* pušače. Ostalih 159 istraživanja nije jasno definiralo jesu li ispitanici koji su uvršteni u kategoriju nepušača u stvari bivši pušači ili nikada za života nisu pušili. Izgledno je da su u tom slučaju ispitanici koji su bivši pušači neispravno svrstani u skupinu nepušača zbog nedostatnih podataka o pušačkom statusu u medicinskoj dokumentaciji što naposljetku može dovesti do pogrešnih zaključaka u rezultatima. 78 istraživanja je evidentiralo proporciju nedostatnih podataka o pušačkom statusu ispitanika koja iznosi od 0.08% do čak 96.4%. Nijedno istraživanje nije biokemijski potvrdilo pušački status ispitanika. Sva istraživanja su retrospektivnog dizajna u kojima često dolazi do selekcije ispitanika i nemogućnosti kontrole svih bitnih parametara. Samo je jedna studija ocjenjena kao dobre kvalitete, 46 kao zadovoljavajuće, a svih preostalih 186 studija bile su loše kvalitete.

Rezultati metaanalize iz 2020. koja je uključivala 47 studija (29) pokazali su da ispitanici s pozitivnim pušačkim statusom imaju povećani rizik za razvoj teškog ili kritičnog oblika COVID-19 infekcije, imaju povećan mortalitet i češću potrebu za liječenjem u jedinici intenzivne njege s mehaničkom ventilacijom. Uključene su studije iz 4 baze podataka. 40 istraživanja bilo je retrospektivnog dizajna, 5 prospektivnog, a

2 istraživanja retrospektivnog i prospektivnog dizajna. Od 47 studija, 22 su ocijenjene kao dobre kvalitete, 6 zadovoljavajuće i 19 kao loše kvalitete. Ograničenje metaanalize je što je većina uključenih istraživanja (68%) provedena na kineskoj populaciji što zanemaruje potencijalne etničke razlike u pušačkim navikama diljem svijeta. Također, uključene studije nisu osigurale podatke o upotrebi e-cigareta među ispitanicima koje postaju sve popularnije i zamjenjuju klasični oblik duhana.

Metaanaliza iz 2021. (30) pokazuje slične rezultate: aktivni i bivši pušači imaju značajno povećan rizik za razvoj teškog oblika COVID-19 bolesti kao i povećan rizik za smrtni ishod. Metaanaliza je uključivala 40 studija prikupljenih iz 5 različitih baza podataka. Kvaliteta studija ocjenjena je skalom od 0 do 9; 12 studija ocjenjeno s ≥ 7 bodova, a preostalih 28 s < 7 bodova pri čemu je najmanji broj bodova bio 5. Sva uključena istraživanja bila su retrospektivnog dizajna.

Naši rezultati pokazuju da je pušenje potencijalno štetno i povezano s češćim komplikacijama uz COVID-19 infekciju. Ograničenja našeg istraživanja su iskustva jednog centra i retrospektivni dizajn studije. Status pušenja smo definirali iz medicinske dokumentacije koja može biti podložna greškama i nepotpunim podacima. Zbog dizajna studije ne može se zaključiti o uzročno posljedičnoj povezanosti utvrđenih asocijacija. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se bolje razumjelo kako pušenje utječe na biologiju COVID-19 i drugih virusnih infekcija.

7. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje ukazuje da je pušenje štetno i povezano s negativnim kliničkim ishodima kod hospitaliziranih COVID-19 pacijenata. Aktivni i bivši pušači hospitalizirani su u mlađoj životnoj dobi u usporedbi s nepušačima i imaju veći rizik za nastanak komplikacija tijekom bolničkog liječenja. Aktivni pušači imaju veći rizik za nastanak arterijskih tromboza i bakterijemije uz COVID-19 infekciju, a bivši pušači imaju povećani rizik za nastanak bakterijemije. Aktivni i bivši pušači imaju veću učestalost KOPB-a, koronarne bolesti, kroničnog srčanog popuštanja, periferne arterijske bolesti, kronične bubrežne bolesti i aktivne maligne bolesti.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru, dr. sc. Marku Lucijaniću, na usmjeravanju, stručnom vodstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na razumijevanju i velikoj podršci tijekom proteklih godina studiranja. Posebne zahvale mojoj mlađoj sestri bez čijeg bi informatičkog znanja tehnička oprema ovog rada bila značajno teža.

Hvala svim mojim prijateljima i bliskim kolegama iz klupe koji su moj život i studiranje učinili zabavnijim i lakšim.

9. LITERATURA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronaviruses [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2022 [pristupljeno 3.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>
2. Ahmad S. A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatments and Prevention. Eurasian Journal of Medicine and Oncology. 2020;4(2):116–25.
3. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. ACS Chemical Neuroscience. 2021 Oct 5;12(20):3795–805.
4. Alexandra Benisek. GI Symptoms and Coronavirus (COVID-19) [Internet]. WebMD. 2022 [pristupljeno 3.5.2023.]. Dostupno na: <https://www.webmd.com/covid/covid19-digestive-symptoms>
5. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2020 Apr 4;14(4):474-5.
6. Indelicato AM, Mohamed ZH, Dewan MJ, Morley CP. Rapid Antigen Test Sensitivity for Asymptomatic COVID-19 Screening. PRiMER. 2022 Jun 22;6:6-18.
7. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 8 od 17. listopada 2022. [Internet]. 2022 [pristupljeno 5.5.2023.]. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_8_od_17_listopada_2022_godine_d2316d7a70.pdf
8. SMPC: Sažetak opisa svojstava lijeka Veklury, travanj 2022.
9. SMPC: Sažetak opisa svojstava lijeka Paxlovid, veljača 2023.
10. Zawilska JB, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish

- Physiological Society [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Apr 21];72(4).
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34987123/>
11. Skurnik Y. Health effects of cigarette smoking. *Clinics in Dermatology*. 1998 Sep 10;16(5):545–56.
 12. van Westen-Lagerweij NA, Meijer E, Meeuwsen EG, Chavannes NH, Willemsen MC, Croes EA. Are smokers protected against SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? The origins of the myth. *npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2021 Feb 26;31(1).
 13. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384–8.
 14. Garufi G, Carbognin L, Orlandi A, et al. Smoking habit and hospitalization for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-related pneumonia: the unsolved paradox behind the evidence. *Eur J Intern Med* 2020;77:121–2.
 15. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002;4:341–8.
 16. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, et al. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2005;79:1966–9.
 17. Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Patel UK, Shahid I, Ahmed J, et al. Is there a smoker's paradox in COVID-19? *BMJ Evidence-Based Medicine* [Internet]. 2020 Aug 11 [pristupljeno: 5.6.2023]; Dostupno na: <https://ebm.bmj.com/content/early/2020/08/11/bmjebm-2020-111492>
 18. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020;167:105941.
 19. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, et al. Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a metaanalysis. *Curr Probl Cardiol* 2020;100617.
 20. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*

- 2020;76:14–20.
21. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021 Jan 3;40(5).
 22. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* 2020;9.
 23. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, et al. Nicotine and the renin–angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315:R895–906.
 24. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva: World Health Organization. Contract No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5
 25. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.
 26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 27. Tsigaris P, Teixeira da Silva JA. Smoking Prevalence and COVID-19 in Europe. *Nicotine & Tobacco Research*. 2020 Jul 1;22(9):1646–9.
 28. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. 2020 Nov 17;116(6):1319–68.
 29. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020 Aug 13;93(2).
 30. Umnuaypornlert A, Kanchanasurakit S, Lucero-Prisno DE, Saokaew S. Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Tobacco Induced Diseases*. 2021 Feb 4;19(February):1–13.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.2.1999. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu i II. gimnaziju. 2017. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Učlanjena sam u studentsku udruhu CroMSIC te u udruhu mRAK.