

# Post COVID-19 sindrom

---

**Vučić, Marija**

**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:105:473887>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marija Vučić**

# **Post COVID-19 sindrom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Vujaklije Brajković, spec. internista s užom specijalizacijom iz intenzivne medicine i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **Abecedni popis kratica**

6MWT = šest minutni test hoda

ACE2 = angiotenzin konvertirajući enzim 2

ADAMTS13 = A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type

1 modif, member 13

Ang = angiotenzin

ARDS = akutni respiratorni distres sindrom

COVID-19 = COVID-19 bolest

D<sub>lCO</sub> = difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid

DVT = duboka venska tromboza

E = mali glikoprotein ovojnice

FDP = proizvodi degradacije fibrinogena i fibrina

FEV1 = volumen izdahnut u prvoj sekundi

FVC = forsirani vitalni kapacitet

HR1 i HR2 = regije sedmerostrukog ponavljanja 1 i 2

IFN- $\gamma$  = interferon  $\gamma$

IL-6 = interleukin 6

ITM = indeks tjelesne mase

KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest

M = membranski protein

MERS = bliskoistočni respiratorni sindrom

N = nukleokapsidni protein

NIH = Nacionalni institut za zdravlje

NLR = NOD-like receptor

PAMP = *pathogen associated molecular patterns*, molekularni obrasci

povezani s patogenom

PaO<sub>2</sub> = parcijalni arterijski tlak kisika

PE = plućna embolija

PRR = receptor za prepoznavanje obrazaca

PV = protrombinsko vrijeme

RAS = renin angiotenzinski sustav

RBD = receptor vezajuće domene

RLR = RIG-I-like receptor

S = *spike protein*, šiljasti protein

SARS = teški akutni respiratorni sindrom

SARS-CoV-2 = *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SpO<sub>2</sub> = saturacija krvi kisikom

SZO = Svjetska zdravstvena organizacija

TF = tkivni faktor

TLC = ukupni kapacitet pluća

TLR = Toll-like receptor

TMPRSS2 = transmembranska serin proteaza tipa II

TNF-α = tumor nekrotični faktor α

VTE = venska tromboembolija

VWF = von Willebrandov faktor

|  |    |
|--|----|
| Sadržaj  |    |
| Sažetak.....                                   | 1  |
| Summary .....                                  | 2  |
| <b>Uvod</b> .....                              | 1  |
| <b>SARS-CoV-2</b> .....                        | 2  |
| <b>Patogeneza</b> .....                        | 4  |
| Prirođena i stanična imunost .....             | 4  |
| Citokinska oluja .....                         | 5  |
| Angiotenzin konvertirajući enzim .....         | 7  |
| <b>Klinička slika</b> .....                    | 10 |
| Klasifikacija bolesti .....                    | 11 |
| <b>Post Covid</b> .....                        | 12 |
| Plućne komplikacije .....                      | 14 |
| Koagulopatija u COVID-u .....                  | 17 |
| Značaj D-dimera .....                          | 20 |
| Diseminirana intravaskularna koagulacija ..... | 21 |
| Trombocitopenija .....                         | 22 |
| <b>Zaključak</b> .....                         | 23 |
| <b>Zahvale</b> .....                           | 24 |
| <b>Literatura</b> .....                        | 25 |
| <b>Životopis</b> .....                         | 27 |

## Sažetak

Post COVID-19 sindrom

Marija Vučić

COVID-19 je bolest koju uzrokuje virus nazvan SARS-CoV-2. Zbog naglog interkontinentalnog širenja ove zarazne bolesti, Svjetska zdravstvena organizacija je u ožujku 2020. godine proglasila COVID-19 pandemiju. Virus se na stanicu domaćina uglavnom veže preko ACE2 receptora. Infekcija počinje u dišnom sustavu gdje je bogata ekspresija navedenog receptora. Bolesnici se najčešće prezentiraju respiratornim simptomima poput kašlja, grlobolje i pneumonije. Međutim, ACE2 receptori su difuzno rasprostranjeni te se nalaze i u enterocitima, stanicama miokarda i endotelnim stanicama. Stoga, bolesnici mogu imati proljev, aritmije ili razviti trombozu. Stariji bolesnici i osobe s kroničnim bolestima imaju povećan rizik razvoja teže kliničke slike. 10-35% oboljelih od COVID-a ima specifične tegobe i šest mjeseci nakon preboljele akutne bolesti, tzv. post Covid sindrom. Najčešći simptomi sindroma su umor, dispneja, kognitivna oštećenja i kronični kašalj. Obzirom da je dišni sustav najčešće sijelo infekcije, velik dio bolesnika nakon preboljele akutne teške virusne infekcije s afekcijom pluća ima kronične funkcionalne i radiološke promjene pluća. U 2-8% bolesnika također se kao komplikacija javlja poremećaj koagulacije. Tromboza može biti arterijska i očitovati se moždanim udarom, infarktom miokarda i ishemijom udova ili venska koja se očituje kao duboka venska tromboza ili plućna embolija.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2 receptori, post Covid tromboza

## Summary

Post COVID-19 syndrome

Marija Vučić

COVID-19 is a disease caused by a virus called SARS-CoV-2. Due to the intercontinental spread of this infectious disease, the World Health Organization declared the Covid-19 pandemic in March of 2020. The virus mainly binds to the host cell via the ACE2 receptor. The infection begins in the respiratory system where ACE2 receptors are richly expressed. Patients often present with respiratory symptoms of cough, sore throat and pneumonia. However, ACE2 receptors are widely distributed and are also found in the esophagus, enterocytes, myocardial cells and endothelial cells. Therefore, patients may also have diarrhea, arrhythmia or symptoms of thrombosis. Elderly and patients with chronic diseases have an increased risk of developing a more severe clinical picture. 10-35% of patients with COVID report symptoms even six months after an acute infection, the so called post Covid syndrome. The most common symptoms are fatigue, dyspnea, cognitive impairment and chronic cough. Given that the respiratory system is the most common source of infection, many patients with severe viral infection present with both functional and radiological abnormalities of the lungs after an acute illness. Coagulation disorders also occur in 2-8% of patients. Thrombosis can be arterial and manifest as a stroke, myocardial infarction and limb ischemia or venous, manifested as deep vein thrombosis or pulmonary embolism.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2 receptors, post Covid thrombosis



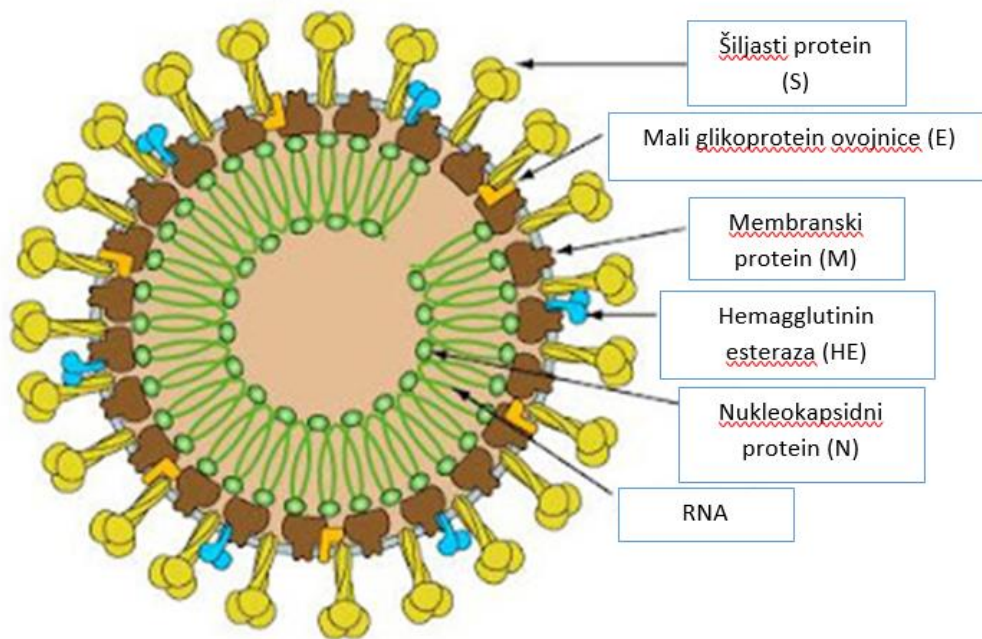
## Uvod

Prvi slučajevi infekcije novim korona virusom 2 (SARS-CoV-2) bili su prijavljeni u Wuhanu, Kini u prosincu 2019. godine. Bolest je nazvana COVID-19, a zbog brzog širenja virusa 11. ožujka 2020. godine proglašena je pandemija. COVID-19 pandemija najteža je svjetska javnozdravstvena kriza 21. stoljeća. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) COVID-19 uzrokovao je otprilike 9 milijuna slučajeva zaraze i 500 000 slučajeva smrti od infekcije (1). Ovo je treća teška epidemija uzrokovana beta koronavirusom u ljudi u posljednja dva desetljeća; nakon teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS) 2002. godine i bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS) 2012. godine. Infekcija SARS-CoV-2 ima kompleksan klinički profil s raznovrsnim prezentacijama bolesti, od blagih i umjerenih respiratornih simptoma, sve do teških oblika bolesti gdje su pacijenti razvili akutnu respiracijsku insuficijenciju (akutni respiratorni distres sindrom; ARDS), multiorgansko zatajenje ili tromboembolijske komplikacije (2). Koronavirusi su uzročnici infekcija pretežno u kralježnjaka, a naziv su dobili zbog svog karakterističnog izgleda ovojnice (corona – kruna) (3). Na temelju svojih filogenetskih odnosa i genomskih struktura, smatra se da SARS-CoV-2 pripada rodu Betacoronavirusa. To je jedan od četiri roda potporodice Orthocoronavirinae, porodice Coronaviridae. Zbog bliske sličnosti sekvence s onima kod koronavirusa povezanih s teškim akutnim respiratornim sindromom (SARS-CoV), virus je nazvan SARS-CoV-2 (4). Od prvog tj. referentnog genoma dobivenog u siječnju 2020. godine do danas opisane su značajne genomske promjene virusa te je gotovo nemoguće identificirati sve mutacije

SARS-CoV-2. Najznačajnije mutacije koje ujedno mijenjaju i povećavaju virulentnost i patogenost virusa javljaju se u S-proteinu. Značajne varijante virusa koje su pogodile svijet nazivaju se Omicron i Delta SARS-CoV-2. Iznimno su sposobne u uspješnoj infekciji stanica čak i uz cjepiva koja se trenutno koriste te su se brzo širile među populacijom (5).

## SARS-CoV-2

Virusna čestica sferična je oblika promjera 65-125 nm te sadrži jednolančanu pozitivnu RNA sastavljenu od 26-32 tisuće nukleotida, svrstavajući koronavirus među RNA viruse s najvećim genomom (6). Virusna ovojnica sastoji se od lipidnog dvosloja i 4 glavna strukturna proteina – membranski protein (M), šiljasti protein (spike protein; S), mali glikoprotein ovojnice (E) te nukleokapsidni protein (N) koji je povezan sa samom RNA.



Slika 1. Shematski prikaz SARS-CoV-2 i njegovih strukturnih proteina.

Preuzeto i izmijenjeno iz Mousavizadeh i sur. (4)

Šiljak ili S glikoprotein je transmembranski protein s molekularnom težinom od oko 150 kDa koji se nalazi u vanjskom dijelu virusa. Sastoji se od dvije funkcionalne podjedinice: S1 i S2. Podjedinica S1 ključna je u vezanju virusa za stanicu domaćina, a to radi putem receptor vezajuće domene (RBD), dok su regije sedmerostrukog ponavljanja (HR1 i HR2) podjedinice S2 odgovorne za fuziju virusne membrane i membrane domaćina. S protein sa svoje dvije podjedinice tvori na površini virusa homotrimer. Tri receptor vezajuće domene tvore vrh S trimera te su odgovorne za vezanje na stanicu domaćina preko njezinog receptora ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) (6). Osim tog glavnog mehanizma, u procesu ulaska SARS-CoV-2 u stanicu bitni su i drugi koreceptori i enzimi te alternativni receptori. Navedeno omogućuje virusnu

infekciju stanica koje imaju nisku ekspresiju ACE2 na membranama. Nakon procesa vezanja slijedi spajanje virusne membrane i stanice domaćina. Međutim, da bi došlo do fuzije membrana potrebno je drugačije konformacijsko stanje S proteina. Naime, normalno se virus nalazi u zatvorenoj, prefuzijskoj konformaciji. Kada stupa u interakciju sa stanicom domaćina, mora se nalaziti u otvorenom stanju u kojem je receptor vezajuća domena u gornjoj konformaciji. Takvo strukturno preuređenje omogućit će fuziju. Nakon što dođe do fuzije, transmembranska serin proteaza tipa II (TMPRSS2) koja je prisutna na površini stanice domaćina potiče ulazak virusa u stanicu cijepanjem regija proteina S na spoju S1 i S2 podjedinice. Kada virus uđe u endocitom, virusna RNA se oslobađa, poliproteini se prevode iz RNA genoma, a replikacija i transkripcija virusnog RNA genoma odvija se cijepanjem proteina i sastavljanjem replikaza-transkriptazom. Virusna RNA se replicira, strukturni proteini se sintetiziraju, sastavljaju i slažu u stanici domaćinu te se virusne čestice zatim oslobađaju (7).

## Patogeneza

### Prirođena i stanična imunost

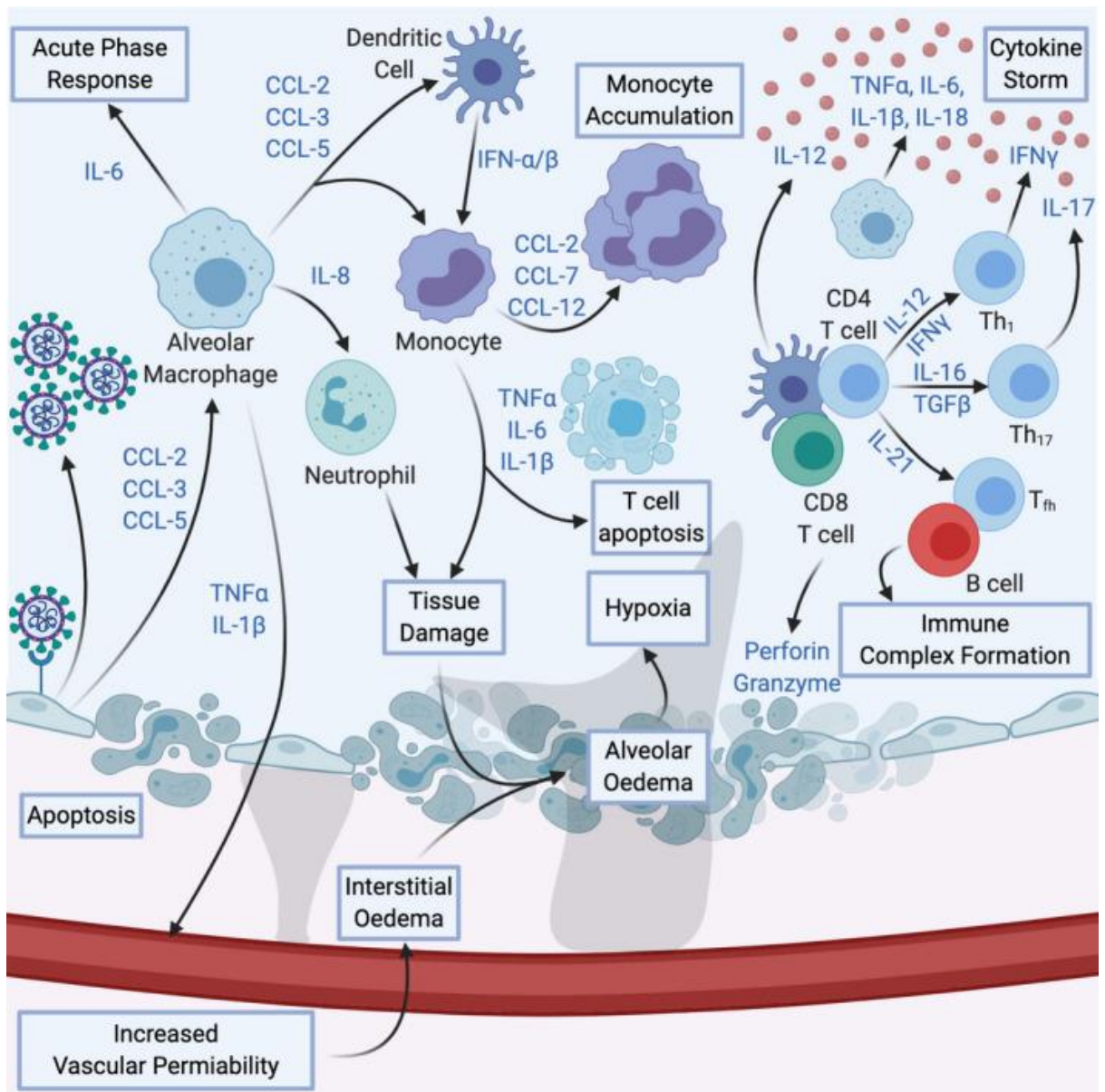
Ulazak virusa u organizam izaziva imunološki odgovor domaćina. Prva crta obrane je kao i u svim infekcija prirođena, nespecifična imunost. Prirođenoj imunosti pripadaju antigen prezentirajuće stanice - dendritične stanice i makrofazi. Antigen prezentirajuće stanice imaju receptore za prepoznavanje obrazaca (PRR) poput Toll-like receptora (TLR), NOD-like receptora (NLR),

RIG-I-like receptora (RLR) i drugih molekula koje se nalaze na staničnoj membrani i lizosomima. Navedeni receptori prepoznaju nukleinske kiseline, glikoproteine i druge molekulske obrasce povezane s patogenom (pathogen associated molecular patterns; PAMP). Nakon prepoznavanja strukturnih komponenti virusa aktivirat će se transkripcija različitih citokina poput IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , zatim kemokina CXCL10, CCL2, enzima, adhezijskih i proupalnih molekula te će antigen prezentirajuće stanice kao što im samo ime govori prezentirati antigen koronavirusa stanicama specifičnog imunskog sustava tj. CD4+ T pomoćnim stanicama. Pomagački T limfociti reguliraju i usmjeravaju komponente imunskog sustava obzirom na vrstu patogena. U slučaju virusa, aktivirat će se Th1 stanice koje će proizvoditi IFN- $\gamma$ , IL-2 i TNF- $\alpha$  čija je zadaća dodatna aktivnost makrofaga. Th1 će stimulirati i CD8+ T stanice tzv. citotoksične stanice s ciljem uništenja stanice zaražene virusom te će doći do stimulacije humoralnog odgovora i proizvodnje antigen-specifičnih protutijela. IgM specifična protutijela imaju vijek od oko 12 tjedana, dok IgG protutijela žive duže (6). Smatra se da protutijela štite organizam od ponovne infekcije najmanje 6 mjeseci (5).

## Citokinska oluja

Kao što je ranije rečeno, nakon inficiranja stanice domaćina, SARS-CoV-2 izazvat će snažan imunološki odgovor. Veliku količinu citokina, ponajprije IL-6 i TNF- $\alpha$ , sintetiziraju monociti i makrofazi koji su migrirali u područje zaraženo virusom (8). Virus ima sposobnost izbjegavanja obrambenih mehanizama domaćina primjerice kroz blokadu ranog učinka interferona tipa

1 i tipa 3 što može uzrokovati poremećen upalni odgovor kada je najvažniji, može poremetiti specifične imunološke puteve i signalne puteve akutnog odgovora na infekciju (5). Smatra se da oslabljena indukcija interferona pridonosi sintezi citokina. Dolazi do prekomjernog stvaranja proupalnih citokina, nekontroliranog imunološkog odgovora te citokinske oluje. Bolesnici s težom bolesti imaju veće koncentracije IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  od bolesnika s blagom i umjerenom bolesti (8). Postoji korelacija između limfopenije i povišenih razina IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$ . Proupalni citokini potiču apoptozu CD8+ T stanica i inhibiraju T-staničnu recirkulaciju u krvi. Udruženo s djelovanjem trajne stimulacije stanica virusnim antigenom što iscrpljuje stanice, dolazi do smanjenja koncentracije CD8+ stanica i oslabljenog eliminiranja virusa (9). Sindrom citokinske oluje korelira s težinom bolesti i smatra se lošim prognostičkim znakom (8).

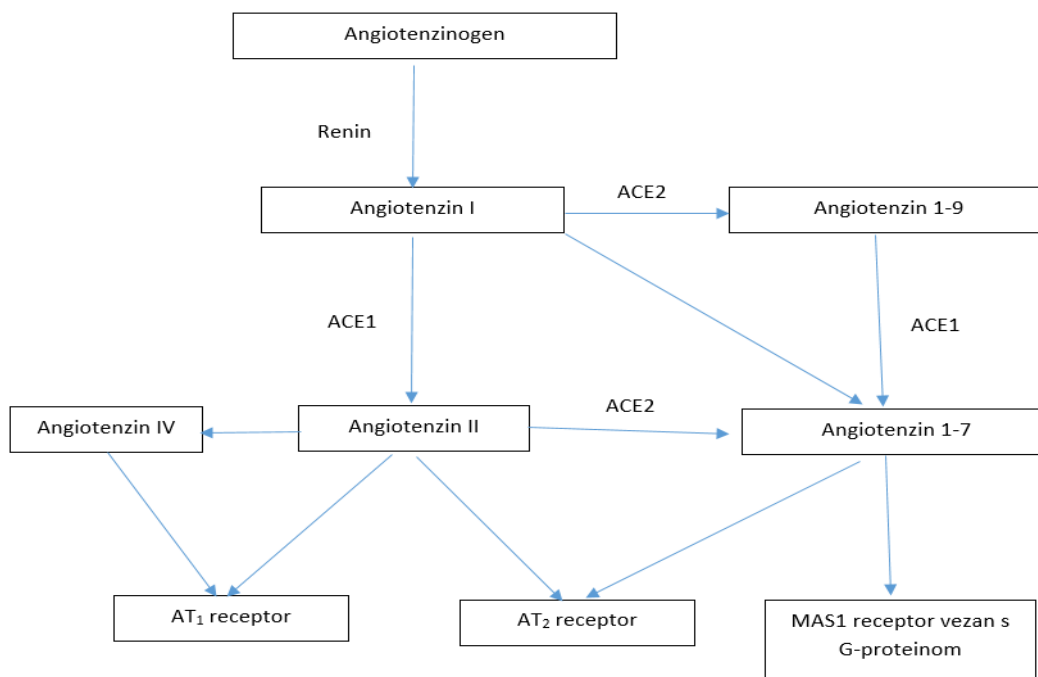


Slika 2. Prikaz COVID-19 imunopatologije. Preuzeto iz Anka i sur. (9)

Angiotenzin konvertirajući enzim

Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) dio je renin angiotenzinskog sustava (RAS). Renin je proteolitički enzim zvan angiotenzinogenaza koji se sintetizira u bubrežima te potom ulazi u cirkulaciju. Angiotenzinogen je peptidni hormon koji povećava krvni tlak kontrakcijom krvnih žila, a izlučuje ga jetra. Renin

aktivira angiotenzinski sustav razgrađujući angiotenzinogen na angiotenzin I. ACE 1 i ACE2 su karboksipeptidaze ključne u RAS-u. Pod utjecajem ACE1 cijepa se angiotenzin I te nastaje angiotenzin II, a zatim djelovanjem ACE2 iz angiotenzina II nastaje Ang (1-7). Postoji i drugi put preko Ang (1-9) isto djelovanjem ACE1 i ACE2. ACE1 djeluje preko AT1 i AT2 receptora, dok ACE2 generira peptide (Ang (1-7)) koji primarno djeluju preko MAS1 G vezanog proteina. Učinak koji Ang (1-7) ima je suprotan onome od angiotenzina II. Učinci AT1 i Ang II uključuju upalu, apoptozu, fibrozu i remodelaciju tkiva u plućnom i srčanom tkivu.



Slika 3. Prikaz renin-angiotenzinskog signalnog sustava (RAS).

SARS-CoV-2 inficira alveolarne stanice vežući se za ACE2 receptore. Iako je virus genomski sličan SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 ima četiri puta veći afinitet vezanja za ACE2 receptore. Isto tako postoje genetske varijante ACE2 s



različitom afinitetom vezanja za S-protein, što može utjecati na osjetljivost pojedinca na infekciju. Vezanjem virusa za ACE2 receptore smanjuje se aktivnost i ekspresija receptora na stanicama. Smanjena aktivnost ACE2 uzrokovat će smanjenu pretvorbu Ang II u peptide Ang (1-7). Nastaje disbalans u produktima ACE1 i ACE2 s porastom koncentracije Ang II i padom koncentracije ACE2 peptida. Ang II ima proapoptotički učinak na epitelne stanice pluća, promovira epitelno – mezenhimalnu pretvorbu pri čemu epitelne stanice poprimaju više fibrotični fenotip stvarajući lezije u alveolama. Apoptozi i epitelno-mezenhimalnoj pretvorbi alveolarnih stanica pridružen je porast sekrecije proupalnih citokina (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), infiltracija makrofaga te produkcija slobodnih radikala kisika. Slobodni radikali kisika su ključni pokretač ozljede epitela. Ang II također ima profibrotički učinak na fibroblaste i povećava permeabilnost endotelne stanice. Suprotno tome, Ang (1-7) ima protektivni učinak na epitelne stanice pluća, suprimira epitelno-mezenhimalnu pretvorbu alveolarnih stanica te tako sprečava fibrozu pluća. Međutim, taj učinak se poništava infekcijom SARS-CoV-2. Nakon infekcije stanica, ranije opisanim mehanizmima dolazi do izraženog učinka angiotenzina II što se očituje promjenama karakterističnim za SARS virus – apoptoza zaraženih stanica, povećana endotelna permeabilnost te povećana sekrecija citokina. Infekcija alveolarnih stanica uzrokuje smanjenje mukocilijarnog klirensa i surfaktanta. Surfaktant je površinski aktivno sredstvo kojega inače luče alveolarne stanice tipa 2. Njegova uloga je smanjenje površinske napetosti alveola čime se održava alveolarna struktura i sprečava njihov kolaps. U bolesnika s COVID-19 u plućima dolazi do apoptoze epitelne stanice i u konačnici razvoja fibroze pluća (10).

## Klinička slika

Kapljični prijenos i infekcija dišnog sustava osnovni je put infekcije SARS-CoV-2. Razdoblje inkubacije COVID-19 traje tri do 14 dana (6). Infekcija počinje u gornjem dišnom sustavu odakle se širi u donji dio dišnog trakta, točnije alveolarne stanice tipa 2 koje imaju bogatu ekspresiju ACE2 receptora (10). Bolesnici najčešće imaju nespecifične znakove i simptome infekcije poput vrućice, umora, malaksalosti uz respiratorne simptome poput suhog kašlja, grlobolje, a u težim slučajevima i dispneje i pneumonije. Međutim, ACE2 receptori nalaze se i u gornjem dijelu jednjaka, enterocitima, stanicama miokarda, stanicama proksimalnih kanalića bubrega i dr., čime se može objasniti različito kliničko očitovanje bolesti. Zbog ranije navedene difuzne rasprostranjenosti ACE2 receptora, bolesnici mogu imati gubitak okusa ili mirisa, proljev, poremećaj srčanog ritma tj. aritmiju i akutno oštećenje bubrega (6). Razvoj bolesti, tj. težina kliničke slike ponajprije ovisi o imunološkom statusu bolesnika, sposobnosti domaćina da eliminira virus i lokalizira upalu. Bolest u 80% pacijenata uzrokuje blage simptome te nije potrebna hospitalizacija. Imunokompromitirani bolesnici, osobe starije životne dobi te bolesnici s kroničnim bolestima poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, plućnih bolesti poput KOPB-a imaju povećan rizik razvoja teže kliničke slike (5). 10-20% bolesnika s infekcijom SAR-CoV-2 zahtjeva bolničko liječenje, a 2-4% i liječenje u jedinici intenzivne skrbi (2). U COVID-19 infekciji, učinkovito pokretanje sustava interferona u gornjem dišnom traktu ima najizraženiju antivirusnu ulogu jer omogućuje uklanjanje virusa i sprečava njegovo širenje u donji dišni sustav. Virusna supresija navedenog interferonskog sustava doprinosi razvoju bolesti. No, prekomjerna proizvodnja IFN I-III može imati

suprotan učinak i dovesti do sistemske upale i prekomjerne sinteze citokina, oštećenja tkiva i neravnoteže aktivacijskih i ograničavajućih mehanizama. Teški oblik COVID-19 očituje se niskim razinama interferona u krvi u ranoj fazi i povećanim razinama interferona u kasnoj fazi bolesti (5). U primarnim izvješćima iz Wuhana, Kine jedna trećina pacijenata razvila je težak oblik pneumonije s akutnim respiratornim distress sindromom (ARDS). Po novijim izvješćima, smatra se da 30-80% bolesnika s COVID-19 infekcijom koji su bolnički liječeni ima dijagnozu ARDS-a. To je ujedno najčešći uzrok mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s COVID-19 (11). Postoje dokazi da do ARDS-a dolazi jer S protein SARS-CoV-2 ima sposobnost vezanja za Toll like receptor 4 (TLR4) i tako aktivira signaliziranje TLR4 čime se povećava ekspresija ACE2 na površini stanica. Time je olakšan prodor virusa u alveolarne stanice što doprinosi uništenju stanica, poremećaju proizvodnje surfaktanta koji je ključan u održavanju alveolarne strukture i razvoju ARDS-a (5).

## Klasifikacija bolesti

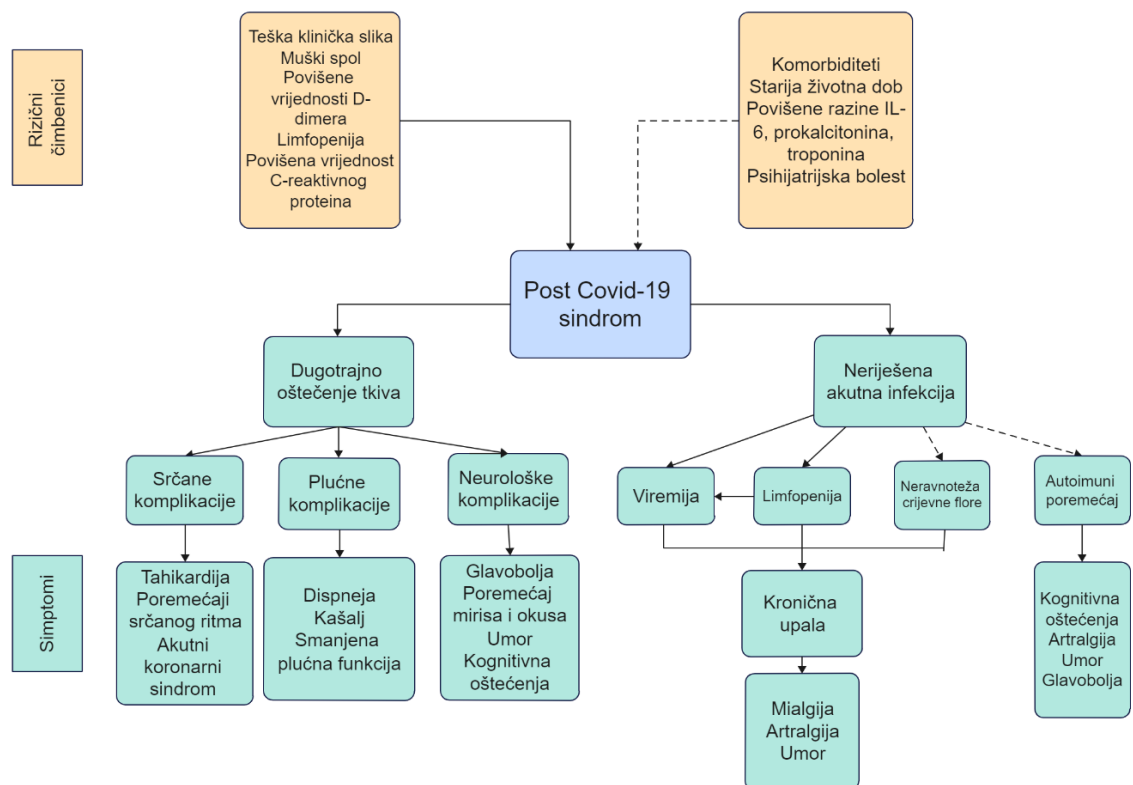
Prema smjernicama Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH) COVID-19 se obzirom na težinu kliničke slike grupira u nekoliko kategorija. Iako postoje kriteriji za svaku kategoriju, može doći do preklapanja kriterija za dvije kategorije, ali i klinički status bolesnika može se mijenjati s vremenom i tako prijeći iz jedne u drugu kategoriju. Razlikujemo asimptomatsku ili presimptomatsku infekciju, blagu, umjerenu, tešku i izrazito tešku infekciju. Asimptomatski bolesnici su pozitivni na brzom antigenskom testu ili PCR testu, ali nemaju simptome bolesti. Pacijenti s blagim oblikom bolesti mogu

imati razne simptome od kašlja, glavobolje, proljeva, povraćanja, povišene temperature, međutim nemaju dispneju i ne zahtijevaju bolničko liječenje. Ukoliko se pacijenti prezentiraju simptomima infekcije donjeg dišnog sustava, tj. pneumonijom vidljivom radiološkim pretragama ili kliničkim pregledom uz zasićenost krvi kisikom ( $SpO_2$ ) 94% ili više bez suplementacije kisikom, imaju umjerenu infekciju koronavirusom. Bolesnici s teškom bolesti su tahipnoični (frekvencija disanja  $> 30$  udaha u minuti), imaju  $SpO_2 < 94\%$  i radiološki vidljive plućne infiltrate. U izrazito teškoj ili kritičnoj infekciji, bolesnik uglavnom ima tešku respiracijsku insuficijenciju ili višestruko zatajenje organa (10).

## Post Covid

SARS-CoV-2 kao i svaka druga infekcija može dovesti do klasične opće upale, akutne sistemske upale, ali i kronične sistemske upale. Širenje virusa u tijelu, hipoksija, ulazak produkata raspadanja tkiva u krvotok, patološka hiperaktivacija makrofaga te intravaskularna aktivacija leukocita, sustava komplementa i hemostaze dovode do sistemske upale. Vjerojatnost kronične sistemske upale raste s dobi, osobito u osoba koje boluju od šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, arterijske hipertenzije, pretilosti i drugih kroničnih bolesti (5). Post Covid sindrom relativno je novi sindrom koji se pojavljuje unutar 6 mjeseci nakon akutne infekcije SARS-CoV-2, a najčešće se od simptoma spominju umor i dispneja. Ostali česti simptomi su kognitivna oštećenja, glavobolja, mialgija, artralgija, poremećaj mirisa i okusa, kronični kašalj, gubitak kose, poremećaj sna, gubitak koncentracije, anksioznost i depresija te akutni koronarni sindrom, poremećaji srčanog ritma, srčana

insuficijencija uz mogući kardiogeni šok. Postinfektivni sindrom bio je zamijećen i opisan u prethodnim korona infekcijama. Obzirom na svjetsku rasprostranjenost COVID-19 bolesti, post Covid sindrom je relativno čest premda je još uvijek nedovoljno istražen. Učestalost sindroma iznosi 10-35% kod bolesnika liječenih u izvanbolničkom okruženju, a za bolesnike koji su bili bolnički liječeni, učestalost post Covid sindroma može biti i 80%. Dispneja se kao najčešći simptom javlja u 42% bolesnika koji su preživjeli tešku akutnu infekciju. Sindrom je opisan i u osoba koje su preboljele infekciju neovisno o težini akutne bolesti. Nadalje, post Covid sindrom mogu imati i mlađe osobe, pa čak i djeca (12,13). U ovome radu, usredotočiti ću se na plućne i vaskularne komplikacije poslije COVID-19 infekcije.

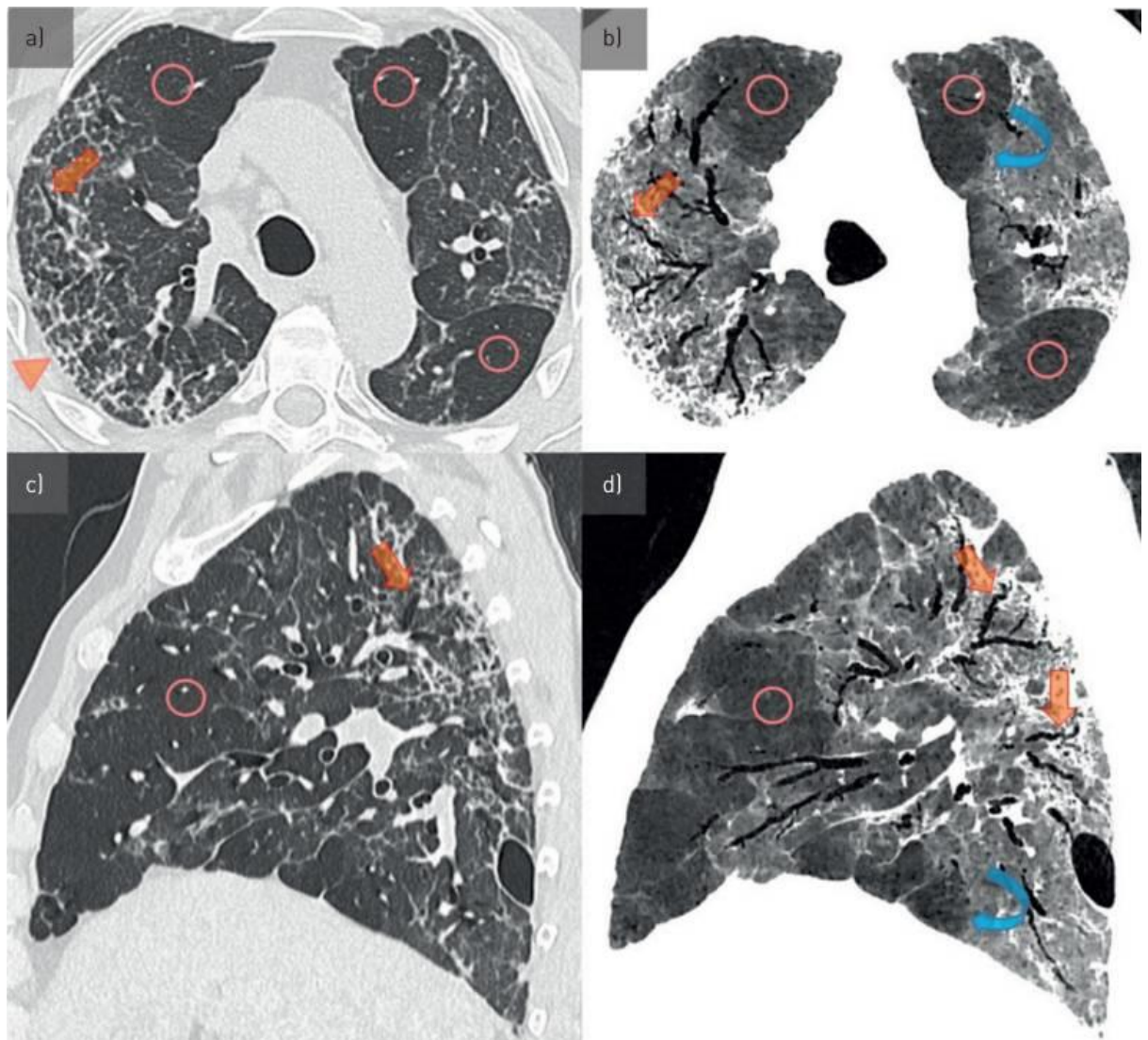


Slika 4. Prikaz post Covid-19 simptoma. Preuzeto i izmijenjeno iz Yong. (14)

## Plućne komplikacije

Obzirom da je dišni sustav sijelo infekcije COVID-19 u većine bolesnika, najčešće su nakon preboljele akutne bolesti prisutna oštećenja plućne funkcije. Jaka upala kojom se velik broj citokina sintetizira i migrira u pluća, značajan učinak angiotenzina II, oštećenje endotelnih stanica izravno ili neizravno te stvaranje mikrotromba mehanizmi su imunopatologijskog djelovanja SARS-CoV-2 na organizam domaćina. Ranije opisani mehanizmi imat će za posljedicu promjene karakteristične za virus - alveolarnu ozljedu sa stvaranjem hijalinskih membrana, reaktivnu hiperplaziju alveolarnih stanica tipa 2, nakupljanje monocita i makrofaga te u konačnici razvoj fibroze pluća. Trećina bolesnika liječenih u bolnici ima teške komplikacije pluća i dijagnozu akutnog respiratornog distres sindroma. Jedna podskupina oboljelih od COVID-a, razvija perzistentnu patologiju pluća. Perzistirajuće promjene sukladne su težini i trajanju aktivne infekcije, a mogu biti funkcionalne ili radiološke. Kohortno istraživanje provedeno u više centara u Švicarskoj uključilo je 113 odraslih osoba koji su prijavljivali raznolike simptome nakon preboljele COVID-19 infekcije. Rezultati istraživanja ukazuju da su muški spol, dob i pretilost povezani s razvojem teže kliničke slike. Naime, bolesnici s težom infekcijom bili su stariji (7.4 godine) i imali viši ITM (viši za 4.4 kg/m<sup>2</sup>) nego bolesnici s blažom kliničkom slikom. Jedan od najčešće prijavljenih post Covid simptoma bila je dispneja. Bolesnici s težim oblikom COVID-a na kontrolnim pregledima imali su manji ukupni kapacitet pluća (TLC; 14,6% očekivane vrijednosti), manji forsirani vitalni kapacitet (FVC; 5,6% očekivane vrijednosti), manji forsirani volumen izdahnut u prvoj sekundi (FEV1) i manji

difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid ( $DL_{CO}$ ; 73% očekivane vrijednosti). Plućna funkcija bolesnika koji su se prezentirali blagom do umjerenom kliničkom slikom je u pravilu bila normalna. Smanjeni difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid četiri mjeseca nakon akutne infekcije u izravnoj je korelaciji s težinom akutne kliničke slike i rizikom za razvoj post Covid sindroma. Smanjeni plućni volumeni (TLC, FVC i FEV1) ukazuju na smanjenju plućnu funkciju i očituju se dispnejom i objektivno smanjenom prohodanom udaljenošću nakon 6 minuta hoda (6MWT; 86 metara manje od bolesnika s blagom infekcijom). Kod teže oboljelih pacijenata očituje se veći omjer FEV1/FVC koji ukazuje na restriktivnu patologiju i fibrozu pluća. Pacijenti s težom kliničkom slikom također su imali sniženu saturaciju i sniženi parcijalni arterijski tlak kisika ( $PaO_2$ ) koji je iznosio 79 mmHg u odnosu na  $PaO_2$  od 87 mmHg u bolesnika s blagom infekcijom. Tipični radiološki znakovi patologije pluća su također bili češće prisutni nakon teže kliničke slike i uključivali su mozaične atenuacije s područjima niže atenuacije, plućnu retikulaciju, konsolidaciju pluća najčešće subpleularno i bazalno i „*crazy paving*“ uzorak koji prelazi u konsolidacije s trakcijskim bronhiektazijama i zadebljanim interlobularnim i intralobularnim septama. Takva radiološka slika razlikuje se od radioloških nalaza drugih virusnih infekcija, npr. virusa influence. U post Covid sindromu dolazi do daljnje resorpcije upalnih infiltrata te se vide opacifikacije plućnog parenhima uzorka „zrnatog stakla“ tzv. „*ground glass*“ (11).



Slika 5. Prikaz radioloških promjena pluća tri mjeseca nakon teže infekcije COVID-19: a) slika aksijalne kompjutorizirane tomografije (CT) debljine 1 mm; b) rezovi projekcije minimalnog intenziteta (mIP) debljine 10 mm; c) CT debljine 1 mm; d) 10-mm debljine mIP sagitalno. Preuzeto s Guler i sur. (11)

Deset dana nakon infekcije u većini slučajeva parenhimske promjene pluća regrediraju ili se poboljšaju, dok kod malog broja perzistiraju blaži znaci fibroze. U osoba koje su preboljele teški oblik bolesti na kontrolnom pregledu četiri mjeseca nakon postavljene dijagnoze glavno radiološko obilježje bio je mozaičan uzorak areala različite prozračnosti parenhima – „*air-trapping*” te i



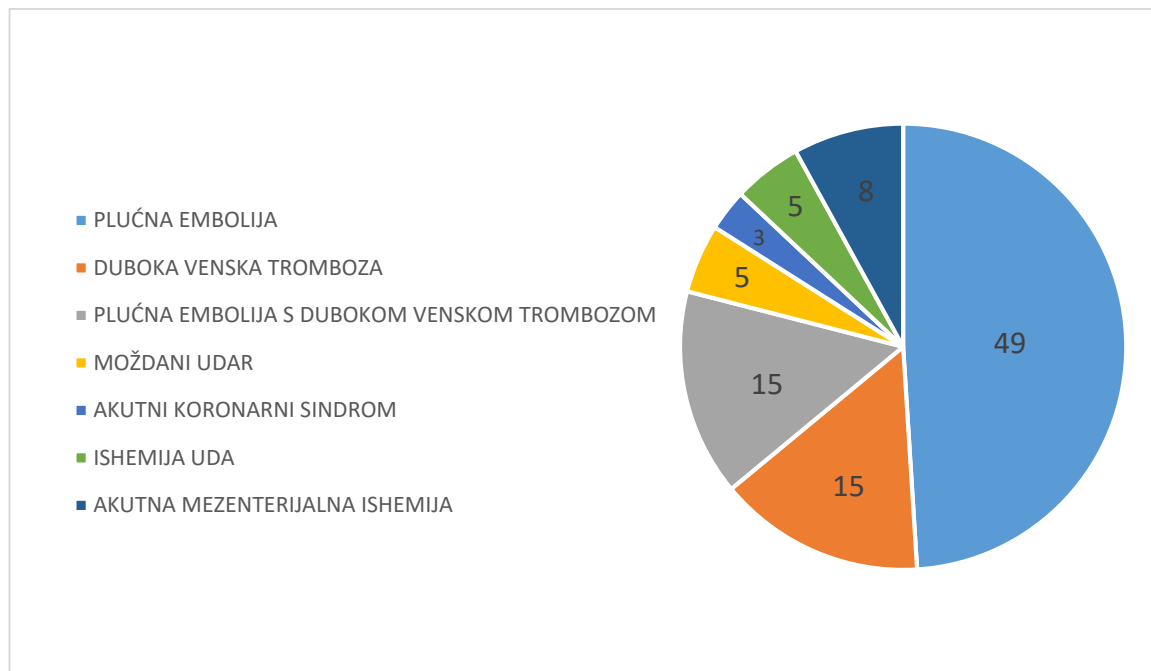
dalje vidljive opacifikacije plućnog parenhima uzorka „zrnatog stakla“. U 30% pacijenata nakon tri i šest mjeseci nađeni su radiološki znaci fibroze pluća. Promjene pluća dovode do smanjenog omjera ventilacije i perfuzije što uzrokuje hipoksemiju i općenito smanjeni kapacitet pluća. Također je dobro poznat i opisan entitet ozljede pluća uzrokovan mehaničkom ventilacijom i razvoj tzv. krutih pluća koji isto ima utjecaj na plućnu funkciju (11). Uz promjene plućnog parenhima, moguće su i vaskularne promjene pluća. Ozljede endotela i nastanak mikrotromba u alveolarnim kapilarama čine temeljni mehanizam plućne vaskularne bolesti, a rastuća količina angiotenzina II koji je s proupalnim citokinima zaslužan za aktivaciju tkivnog faktora (TF), jednog od glavnih faktora koagulacije, pridonosi koagulopatiji u plućima (15). Vremenski učinak na funkciju pluća u bolesnika koji su preživjeli ARDS-a i COVID-19 je različit. U nekih bolesnika poboljšanje plućne funkcije može biti usporeno i blago, a dugoročne posljedice infekcije na pluća još uvijek nisu dovoljno istražene (11).

## Koagulopatija u COVID-u

Poremećaj koagulacije čest je u bolesnika s COVID-19 infekcijom te se bilježi u 2-8% bolesnika, najčešće u onih s preboljelom teškom kliničkom slikom. Tromboza može biti arterijska ili venska. Arterijske tromboze mogu se očitovati moždanim udarom, infarktom miokarda i ishemijom udova. Što se tiče venskih tromboza bolesnik može imati duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE).

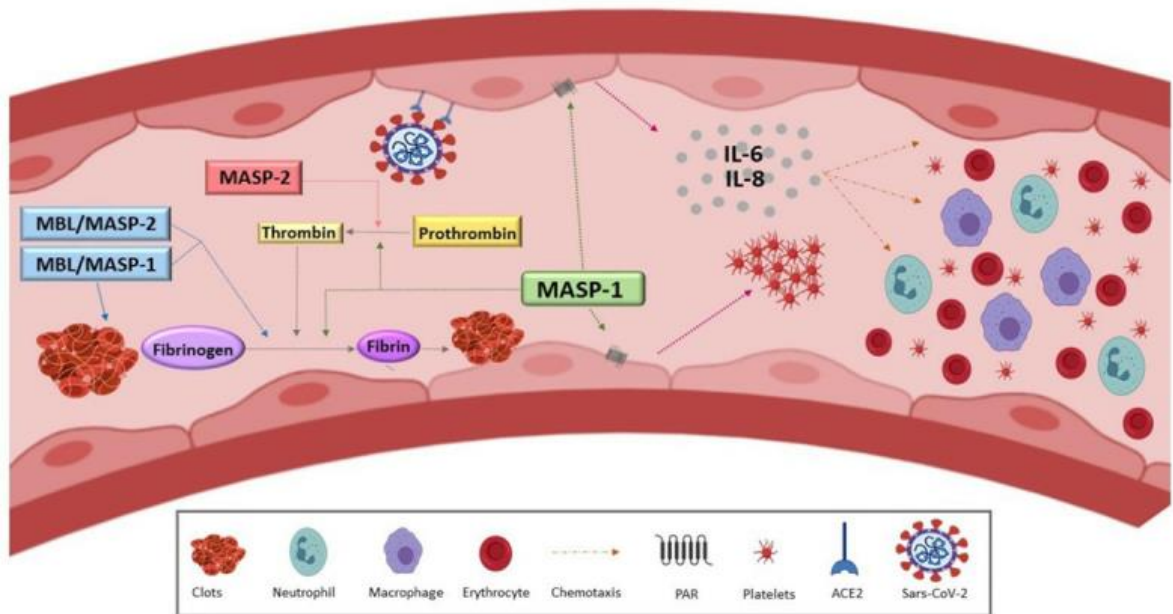
Graf 1. Prikaz trombotičkih događaja. Preuzeto i izmijenjeno iz Asakura i sur.

(16)



Pacijent može u isto vrijeme imati i DVT i PE, što se zajedničkim imenom zove venska tromboembolija (VTE). Plućna embolija može se razviti kao uzrok duboke venske tromboze iz tromba dubokih vena nogu što je vrlo uobičajena patofiziologija nastanka plućnog embolusa. Međutim, u COVID-u se često javlja plućna embolija bez duboke venske tromboze što onda nazivamo plućna tromboza. SARS-CoV-2 je virus koji u organizmu uzrokuje hiperkoagulabilno stanje (17). Ozljeda endotela i poremećen integritet endotelih stanica uzrokovan izravno virusom ili neizravno proupalnim citokinima dovest će do aktivacije endotelih stanica i izlučivanja von Willebrandovog faktora (VWF). VWF se veže na receptore na membrani trombocita potičući adheziju trombocita i njihovo prianjanje na endotel krvnih žila. Aktivacijom endotelih

stanica raste razina VWF antigena (VWF:Ag) te VWF cijepa proteaza od disintegrina i metalopeptidaze s trombospondinskim tipom 1 modif 13, tj. ADAMTS-13. Kod infekcije COVID-19 smatra se da dolazi do poremećenog odnosa u VWF - ADAMTS13 sustavu s povećanom razinom VWF antigena u usporedbi s ADAMTS13 aktivnosti. Takav disbalans dovest će do izraženog učinka VWF i povećane koagulabilnosti u bolesnika s COVID-19. Koagulopatija u pacijenata s COVID-om obilježena je povišenim D-dimerima i drugim proizvodima degradacije fibrinogena i fibrina (FDP), produljenim protrombinskim vremenom (PV), povišenim srčanim biomarkerima (troponin koji upućuje na ozljedu miokarda) i blagom trombocitopenijom te će uzrokovati nastanak mikrotromba u plućima i ishemiju miokarda (15). Koagulopatiji doprinosi snažan upalni odgovor. Povećana koncentracija proupalnih čimbenika negativno utječe na integritet i funkciju endotela te dovodi do ozljede endotelnih stanica. Ozljeda endotela aktivirat će trombocite i leukocite koji se talože na stijenkama arterija. Proupalni citokini zajedno s rastućom količinom angiotenzina II zaslužni su za aktivaciju tkivnog faktora (TF), jednog od glavnih faktora koagulacije. Oštećenje endotela posljedica je i povećane ekspresije ACE2 receptora na endotelnim stanicama čime se povećava njihova osjetljivost na vezanje SARS-CoV-2. Vezanjem virusa na alveolarne stanice doći će do lokalne upale, a jaka imunološka reakcija koja se vidu u teško oboljelih pacijenata može dovesti do citokinske oluje i stvaranje lokalnih tromba u plućnim žilama. Ovakav mehanizam nastanka tromba u plućima je lokalni i viđa se u nekih pacijenata kao komplikacija COVID-a, te je različit od plućne tromboze nastale zbog duboke venske tromboze (17).



Slika 6. Prikaz mehanizma koagulacije u COVID-19 infekciji. Preuzeto iz Bumiller-Bini i sur. (18)

### Značaj D-dimera

Povećane razine fibrina, fibrinogena i D-dimera prediktivni su prognostički pokazatelji teške kliničke slike i mortaliteta te potrebne hospitalizacije u intenzivnoj jedinici. D-dimer je razgradni produkt stabiliziranog fibrinskog polimera. Naime, za funkcionalnu hemostazu potrebno je usklađeno djelovanje žilnih, trombocitnih i plazmatskih faktora. Disfunkcija i otklon hemodinamskih mehanizama dovest će ili do krvarenja ili do pretjeranog zgrušavanja krvi. Oštećenje stijenke krvne žile pokreće aktivaciju trombocita i stvaranje fibrina koji zajedno formiraju ugrušak. Jednom oštećen endotel krvne žile oslobađat će VWF za kojega će se vezati trombociti i tako usidriti u stijenku i stvoriti trombocitni čep. Trombociti aktiviraju plazmatske faktore koji će unutarnjim ili češće vanjskim putem stvoriti protrombinski aktivator

odgovoran za cijepanje protrombina na trombin. Trombin je proteolitički enzim odgovoran za pretvorbu fibrinogena u fibrin. Pomoću fibrina stvoreni ugrušak se učvršćuje. Međutim, i otapanje fibrina i remodeliranje ugruška mora biti uravnoteženo kako ne bi za vrijeme popravka endotela došlo do potpune okluzije oštećene krvne žile. Fibrinolitički sustav otapa fibrin pomoću enzima zvanog plazmin. Njegov inaktivni prekursor plazminogen oslobađaju stanice žilnog endotela. Aktivirani plazmin odgovoran je za cijepanje fibrina i otpuštanje njegovih razgradnih produkata D-dimera u krvotok. Referentne vrijednosti D-dimera iznose <0,55 mg/L. U COVID-u su vrijednosti povišene i iznose 0,3 – 1,2 mg/L. Kod bolesnika liječenih u intenzivnoj jedinici vrijednosti su još više i iznose u prosjeku 2,4 mg/L. Visoke vrijednosti D-dimera i dob starija od 65 godina smatraju se prediktivnim čimbenicima za trombotične događaje kod pacijenata s COVID-19. Zabilježene vrijednosti D-dimera >2,0 mg/L pri prijemu u bolnicu povezane su s povećanim rizikom smrtnog ishoda (17).

#### Diseminirana intravaskularna koagulacija

U teže bolesnih pacijenata može se razviti stanje slično DIK-u s relativno blago produljenim protrombinskim vremenom (PV) i produljenim aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTV). Značajno je da su D-dimeri povišeni daleko nerazmjerno ostalim parametrima koagulograma. Predložena su tri stupnja koagulopatije povezane s COVID-19:

1. stadij: povišeni D-dimer (1,1-1,65 mg/L) ,
2. stadij: povišeni D-dimer (1,66-3,3 mg/L) zajedno s blago produljenim

PV (14,4 - 16,3s) i blagom trombocitopenijom ( $100-150 \times 10^9/L$ ),

3. stadij: izrazito teška bolest koja napreduje prema klasičnoj diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK) (9,16).

Trombocitopenija, produljeno protrombinsko vrijeme i povišene razine D-dimera upućuju da se radi o DIK-u. Međutim, mehanizam nastanka je drugačiji nego kod klasičnog DIK-a koji nastaje primjerice u sepsi. Kod klasičnog DIK-a trombocitopenija je izraženija, dok su razine D-dimera blago povišene. Kod COVID-a se događa suprotno, D-dimeri su izrazito povišeni, a trombocitopenija je blaga. Zato se smatra da se radi o lokaliziranoj plućnoj mikroangiopatiji s trombozom i niskoklasificiranom DIK-u. Smatra se također da je trombotička mikroangiopatija uzrokovana patološkim von Willebrandovim faktorom. U konačnici, prekomjerna proizvodnja citokina, kao i razvoj tromba, ključni su za oštećenje više organa, poput pluća, srca i jetre, sve do njihovog zatajivanja što može uzrokovati i smrtni ishod (15).

## Trombocitopenija

Trombocitopenija je bila detektirana u 5-41% bolesnika s COVID-19 infekcijom. Najčešće se ipak radilo o blagoj trombocitopeniji ( $<150 \times 10^9/L$ ). Teško bolesni pacijenti koji su razvili komplikacije koagulopatije, iako su imali manji broj trombocita u odnosu na bolesnike s blagim oblikom bolesti, su imali i dalje tek blagu trombocitopeniju. Značajna trombocitopenija u COVID-u je rijetka te se ne smatra jednim od prognostičkih faktora tijekom bolesti (19). U svega 5% pacijenata detektirana je trombocitopenija s brojem trombocita <

100 x 10<sup>9</sup>/L. Do trombocitopenije će doći aktivacijom trombocita. Trombociti se aktiviraju direktno S proteinom virusa ili nakon ozljede endotela pri čemu dolazi do koagulacije. Također na početku infekcije, u plućnoj vaskulaturi dolazi do stvaranja tromba kako bi se spriječilo viremično širenje krvotokom (17).

## Zaključak

Iako su najčešće opisane plućne komplikacije u post Covid sindromu, kod bolesnika mogu biti prisutne i hematološke promjene. Hematološke promjene imaju višestruke mehanizme nastanka koje sam ranije sažeto objasnila – od poremećaja i ozljede endotela te aktivacije koagulacijskih čimbenika do smanjenog broja trombocita. Razvoj trombotičkih komplikacija je loš prognostički pokazatelj te može dovesti do smrtnog ishoda. Važno je prepoznati rane znakove koagulopatije povezane s COVID-om (povišene vrijednosti D-dimera) u bolesnika koji imaju težu infekciju te bolesnika starije životne dobi s kroničnim bolestima poput arterijske hipertenzije, pretilosti i šećerne bolesti, kako bi se na vrijeme moglo primijeniti odgovarajuće liječenje.

## Zahvale

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Ani Vujakliji Brajković na pomoći, savjetima i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji, posebno roditeljima Majdi i Marinku, bratu Marku i sestri Ani na neiscrpoj i bezuvjetnoj podršci, ohrabrivanju i ljubavi koje su mi pružili ne samo tijekom studiranja, nego uvijek. Rodici Zrinki, koja je bila moj suputnik u obrazovanju i životu, hvala.

Za kraj, zahvaljujem svim prijateljima koji su mi olakšali i razvedrili studentske dane.



## Literatura

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [pristupljeno 24.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, Alves-Correia M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*. 2020 Oct;75(10):2503–41. doi: 10.1111/all.14449
3. Siddell SG, Anderson R, Cavanagh D, Fujiwara K, Klenk HD, Macnaughton MR, et al. Coronaviridae. *Intervirology*. 1983;20(4):181–9. doi: 10.1159/000149390
4. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2021 Apr;54(2):159–63. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022
5. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 2;23(3):1716. doi: 10.3390/ijms23031716
6. Astuti I, Ysrafil null. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407–12. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020
7. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Sep;41(9):1141–9. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4
8. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):250–6. doi: 10.1002/jmv.26232
9. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021 Apr;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998
10. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. 2020 Nov;177(21):4825–44. doi: 10.1111/bph.15082
11. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021 Apr;57(4):2003690. doi: 10.1183/13993003.03690-2020
12. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*. 2021;27(5):423–37. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008
13. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021 Aug;52(6):575–81. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk

- factors, and treatments. *Infect Dis Lond Engl*. 2021 Oct;53(10):737–54. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397
- 15.Sharma S, Mishra A, Ashraf Z. COVID-19 Induced Coagulopathy (CIC): Thrombotic Manifestations of Viral Infection. *TH Open Companion J Thromb Haemost*. 2022 Mar 10;6(1):e70–9. doi: 10.1055/s-0042-1744185
- 16.Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):45–57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y
- 17.Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 Jun;7(6):e438–40. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
- 18.Bumiller-Bini V, de Freitas Oliveira-Toré C, Carvalho TM, Kretzschmar GC, Gonçalves LB, Alencar N de M, et al. MASPs at the crossroad between the complement and the coagulation cascades - the case for COVID-19. *Genet Mol Biol*. 2021;44(1 Suppl 1):e20200199. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0199
- 19.Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020 May 18;31(4):490–6. doi: 10.1080/09537104.2020.1754383

## Životopis

Rođena sam 02.09.1997. godine u Zagrebu. Nakon završene Osnovne škole Pavleka Miškine upisala sam II. gimnaziju u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu glazbenu školu Ivan Zajc, smjer flauta. Akademske godine 2016./2017. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam član Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta „*Lege artis*“ s kojim sam godine 2021./2022. dobila posebnu Dekanovu nagradu. Također, bila sam član Studentske sekcije za hipertenziju te sudjelovala na javnozdravstvenim akcijama mjerenja tlaka. Odlično govorim engleski jezik uz položeni stupanj C1, a dobro govorim i njemački i španjolski jezik koje sam također učila u školama stranih jezika.