

# Klinička obilježja bolesti COVID-19 u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u prvom valu epidemije

---

Smiljanić, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:469116>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Eva Smiljanić**

**Klinička obilježja bolesti COVID-19 u bolesnika  
hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti  
„Dr. Fran Mihaljević“ u prvom valu epidemije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Roka Čivljaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## Popis i objašnjenje kratica

ACE2 – Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (od engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)

ALT – Alanin-aminotransferaza

ARDS – Akutni respiratorni distresni sindrom (od engl. *acute respiratory distress syndrome*)

COVID-19 – bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (od engl. *coronavirus disease 2019*)

CK – kreatin kinaza (od engl. *creatine kinase*)

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija (od engl. *computed tomography*)

DNK – Deoksiribonukleinska kiselina

IL-6 – Interleukin 6

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

LDH – Laktat dehidrogenaza

RNK – Ribonukleinska kiselina

RTG – Rendgen

RT-PCR – Lančana reakcija reverzne transkripcije-polimeraze (od engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

SARS-CoV-2 – uzročnik bolesti COVID-19 (od engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

Taq DNA polimeraza – od engl. *Thermus aquaticus DNA polimerase*

TMPRSS2 – od engl. *transmembrane protease, serine 2*

---

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
1.1. Etiologija bolesti COVID-19	1
1.2. Epidemiologija SARS-CoV-2	3
1.3. Patogeneza COVID-19	4
1.4. Klinička slika COVID-19	6
1.5. Dijagnostika COVID-19	10
1.6. Liječenje COVID-19	11
1.7. Prevencija COVID-19	14
2. Hipoteza	16
3. Ciljevi rada	17
4. Ispitanici i metode	18
5. Rezultati	19
6. Rasprava	34
7. Zaključci	38
8. Zahvale	39
9. Literatura	40
10. Životopis	45

## Sažetak

### **Klinička obilježja bolesti COVID-19 u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u prvom valu epidemije**

Eva Smiljanić

Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19, od engl. *coronavirus disease 2019*) je bolest uzrokovana novim koronavirusom (SARS-CoV-2, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) koji se pojavio u prosincu 2019. godine u Kini, a početkom 2020. godine se proširio po cijelom svijetu, zbog čega je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Prvi slučaj u Republici Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. od kada je u Hrvatskoj registrirano preko 359 000 oboljelih.

Cilj ovog rada je ispitati klinička obilježja COVID-19 kod bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u prvom valu epidemije 2020. godine.

Provedeno je retrospektivno istraživanje kohorte bolesnika hospitaliziranih u Klinici s infekcijom SARS-CoV-2 virusom, koja je etiološki potvrđena pozitivnim nalazom RT-PCR na SARS-CoV-2. U istraživanje su uključeni svi bolesnici hospitalizirani tijekom prvog vala epidemije, između 25. veljače i 18. lipnja 2020. Demografske, epidemiološke i kliničke podatke dobili smo iz povijesti bolesti.

Tijekom istraživanog razdoblja u Klinici je hospitalizirano 175 bolesnika zbog COVID-19, od čega 110 (62,8%) muškaraca. Svi bolesnici bili su stariji od 18 godina s medijanom 59 godina (raspon dobi 22–99 godina). Ukupno 110 (62,9%) bolesnika imalo je jedan ili više komorbiditeta. Blagi oblik bolesti imalo je 24 (13,7%) bolesnika, srednje teški oblik 33 (18,9%) bolesnika, teški oblik 54 (30,9%) bolesnika, a kritični oblik 63 (36,0%) bolesnika. Potrebu za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja imalo je 33 (18,9%) bolesnika, potrebu za terapiju kisikom 104 (59,4%) bolesnika 39 (22,3%) je mehanički ventilirano, a 11 (6,3%) je liječeno hemodijalizom. Terapiju hidroksiklorokinom primilo je 59 (22,3%), glukokortikoidima 11 (6,3%), lopinavir/ritonavinom 12 (6,9%) i azitromicinom 8 (4,6%) bolesnika. Zbog COVID-19 umro je 21 (12%) od 175 hospitaliziranih bolesnika.

**ključne riječi:** COVID-19, ishod, klinička obilježja, liječenje, SARS-CoV-2

## Summary

### **Clinical characteristics of COVID-19 in patients hospitalized in the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ during the first wave of the epidemic**

Eva Smiljanić

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that first appeared in December 2019 in China and spread across the world by the beginning of 2020, urging the World Health Organization to declare a pandemic. The first case in the Republic of Croatia was documented on February 25th, 2020. So far over 359,000 patients with COVID-19 were reported in Croatia.

The goal of this study was to examine the clinical characteristics of COVID-19 patients hospitalized in the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ in Zagreb during the first wave of the epidemic in 2020.

A retrospective study was conducted on the cohort of patients hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection, confirmed with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2. The research included all those hospitalized during the first wave of the epidemic, between February 25th and June 18th, 2020. The demographic, epidemiologic and clinical data was obtained from the patients' medical charts.

During the study period, 175 patients with COVID-19 were hospitalized of whom 110 (62.8%) were men. All patients were over 18 years old with a median age of 59 (range 22–99) years. A total of 110 (62.9%) patients had one or more comorbidities. A mild form of the disease was registered in 24 (13.7%) patients, moderate in 33 (18.9%), severe in 54 (30.9%) and critical in 63 (36.0%) patients. Admission to the intensive care unit was required in 33 (18.9%) patients while 104 (59.4%) patients required oxygen therapy, 39 (22.3%) mechanical ventilation and 11 (6.3%) haemodialysis. Treatment with hydroxychloroquine was administered to 59 (22.3%) patients, glucocorticoids to 11 (6.3%), lopinavir/ritonavir to 12 (6.9%) and azithromycin to 8 (4.6%) patients. Among 175 hospitalized patients 21 (12%) died due to COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, outcomes, clinical characteristics, treatment, SARS-CoV-2

## 1. Uvod

Pandemija koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19, od engl. *coronavirus disease 2019*) uzrokovana je infekcijom i širenjem virusa SARS-CoV-2 (uzročnik bolesti COVID-19, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Ova epidemija je prouzrokovala porast zanimanja i važnosti koronavirusa u ljudskoj patologiji.

Sredinom prosinca 2019. godine u gradu Wuhanu u Kini, u provinciji Hubei, izbila je epidemija tijekom koje je registriran veći broj bolesnika s pneumonijom za koju se utvrdilo da je uzrokovana novim koronavirusom, SARS-CoV-2 (1). Dva tjedna nakon prvog zabilježenog slučaja u Kini, počeli su se bilježiti slučajevi i izvan Kine, uglavnom u putnika koji su iz Kine putovali u Tajland, Japan i Južnu Koreju. U siječnju su zabilježeni i prvi slučajevi bolesti u Europi, u kojoj je širenje epidemije u Italiji imalo važnu ulogu u daljnjem širenju zaraze u susjednim europskim zemljama, pa i u Hrvatskoj (2).

Prvi slučaj COVID-19 u Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. godine u osobe koja je boravila u Italiji (2). Do trenutka pisanja ovoga rada, u Hrvatskoj je registrirano preko 360 000 osoba zaraženih SARS-CoV-2, hospitalizirano je bilo preko 41 000 osoba, a od COVID-19 preminulo je više od 8 200 bolesnika (3).

### 1.1. Etiologija bolesti COVID-19

Prvi slučajevi COVID-19 pojavili su se u prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu u osoba koje su boravile na tržnici morske hrane. Stoga se u početku epidemije sumnjalo da se radi o zoonozu koja se prvenstveno na ljude prenosi sa životinja. U većine oboljelih bolest se očitovala febrilitetom praćenim respiratornim simptomima, a velik broj bolesnika imao je pneumoniju popraćenu razvojem ARDS-a, zbog čega je zabilježena smrtnost i do 15% (4, 5).

Već početkom siječnja 2020. godine kao uzročnik bolesti dokazan je novi koronavirus, SARS-CoV-2, koji je izoliran i sekvencioniran iz uzoraka uzetih od osoba oboljelih od ove nove bolesti. Otkriveno je da je virus zoonotičkog podrijetla, podrijetlom od šišmiša, te je vjerojatno putem intermedijarnog životinjskog domaćina prešao na ljude. No ubrzo se pokazalo da nije nužan kontakt sa životinjama kako bi se akvirirala bolest već je moguć i interhumani prijenos (4, 5).



Koronavirusi su skupina jednolančanih, inkapsuliranih, nesegmentiranih *positive-sense* RNK virusa koji pripadaju redu *Nidovirales*. Kao uzročnici bolesti poznati su od 1960-ih godina kada je dokazano da uzrokuju bolesti u ljudi i životinja. Oni uzrokuju niz infekcija u sisavaca i ptica, od enteritisa u krava i svinja do respiratornih infekcija u kokoši i ljudi. Porodica *Coronavirinae* dijeli se na alfa, beta, gama i delta koronavirusa, čija se podjela u početku provodila na temelju serologije, ali ih se danas dijeli na temelju filogenetskog *clustering*-a. Zbog svoje velike raznolikosti u broju, veličini i vrsti strukturnih proteina, mogu imati vrlo raznolike strukture nukleokapsida i viriona. Karakteristični su štapićasti proteini šiljka (engl. *spike protein*) koji se nalaze na površini virusa i daju mu zrakasti izgled poput krune, odakle i dolazi naziv cijele skupine. Glavni strukturni proteini koronavirusa su S, M, N i E proteini, od kojih je S protein ključan za spajanje virusa na receptore stanica domaćina te utječe na stanični tropizam virusa (6).

Osim SARS-CoV-2 virusa, njih šest uzrokuju bolest u ljudi: HCoV-229E i HCoVNL63 koji pripadaju alfa CoV rodu, te HCoV-229E, HCoV-HKU1, SARS-CoV i MERS-CoV koji pripadaju beta CoV rodu. Od njih su SARS-CoV i MERS-CoV uzrokovali veće pandemije u prošlosti (7). Koronavirusi su odgovorni za gotovo trećinu svih infekcija gornjeg respiratornog sustava u općoj populaciji odraslih osoba, a opisani su i pojedinačni slučajevi gastrointestinalnih infekcija i bolesti središnjeg živčanog sustava u djece i imunokompromitiranih, s time da uloga koronavirusa u infekcijama izvan respiratornog sustava nije razjašnjena (6, 8).

Koronavirusi su ubikvitarni, a kao uzročnici bolesti najčešće se pojavljuju zimi iako se infekcije bilježe i u druga godišnja doba. Budući da imunost nakon preboljele bolesti s vremenom slabi, nerijetke su reinfekcije jer preboljenje bolesti uzrokovane jednim koronavirusom ne ostavlja doživotni imunitet niti štiti od infekcije drugim koronavirusima. Zabilježene su epidemije na dječjim odjelima i ustanovama za njegu starijih osoba i prije pojave COVID-19. Nema razvijenog specifičnog antivirusnog liječenja za koronavirusne infekcije te se liječenje provodi potpornim mjerama, a prevencija se sastoji od općih higijenskih mjera pranja ruku, pravilnog odlaganja inficiranih materijala i izolacije bolesnika od drugih osoba (6).

Prvi koronavirusi, HCoV-229E i HCoV-229E, otkriveni su 1960. godine i opisani kao uzročnici obične prehlade. Oni su odgovorni za približno trećinu infekcija gornjeg dišnog sustava tijekom zimskih epidemija, 5 – 10% svih prehlada u odraslih i dio infekcija donjeg dišnog sustava u djece i dojenčadi. Nakon otkrića SARS-CoV molekularnim metodama otkriveni su i HCoVNL63 i HCoV-HKU1. Oni izazivaju simptome obične prehlade s nazalnom sekrecijom i rinorejom te su zabilježene asimptomatske infekcije u djece. Koronavirusi u djece mogu izazvati i komplikacije u

vidu upale srednjeg uha kao i egzacerbaciju kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB) ili pneumoniju u imunokompromitiranih osoba. HCoV-NL63 se također povezuje s krupom u djece (6).

Do 2002. godine koronavirusi su bili poznati kao uzročnici blažih oblika bolesti dišnog sustava u ljudi te nisu imali veliki medicinski značaj. Međutim, 2002. godine pojavila se epidemija teške respiratorne bolesti (SARS, od engl. *severe acute respiratory syndrome*), a kao uzročnik ove bolesti dokazan je novi koronavirus nazvan SARS-CoV. SARS se prvo pojavio u pokrajini Guangdong u južnoj Kini, uz pretpostavku da je ovaj virus nastao prijenosom s divljih životinja nakon mutacija koje su promijenile tkivni tropizam virusa i omogućile prijenos na čovjeka i interhumani prijenos. Bolest SARS očituje se vrućicom praćenom zimicama i tresavicama, općim algičkim sindromom i respiratornim simptomima. Također se rjeđe javljaju mučnina, povraćanje i proljev. Radiološke snimke bile su uredne u 20% oboljelih, a u onih s razvojem pneumonije opisani su unilateralni, bilateralni ili multifokalni intersticijski infiltrati subpleuralno i periferno. Kod umrlih je postmortalno nađeno difuzno alveolarno oštećenje s različitim stupnjem progresije i oštećenja koja odgovaraju promjenama kod adultnog ARDS-a (6).

U epidemiji SARS-a koja je trajala oko pola godine registrirano je ukupno 8 098 bolesnika prije nego je proglašen prekinut lanac zaraze među ljudima. Među oboljelima, kojih je najviše bilo u jugoistočnoj Aziji i Kanadi, bio je veliki postotak medicinskog osoblja i odraslih osoba, te je ukupno umrlo 774 bolesnika, što čini mortalitet od 9,6% (6). Slična epidemija pojavila se 2012. godine u zemljama Bliskog istoka, zbog čega je bolest nazvana MERS (od engl. *Middle East respiratory syndrome*), no ova epidemija nije završila već se povremeno opisuju sporadični slučajevi i manje skupine oboljelih. Do sada je od MERS-a oboljelo 2468 bolesnika, a umrlo 851 (34,4%) oboljelih. Tijekom ove epidemije čak 19,1% oboljelih bili su zdravstveni djelatnici (9,10).

## **1.2. Epidemiologija SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 prenosi se primarno interpersonalno kapljičnim putem, uz mogućnost prijenosa aerosolom, direktnim kontaktom sa sluznicom nakon dodira zaraženih površina ili feko-oralnim putem (11). Najčešći način prijenosa je direktan bliski kontakt prilikom pričanja, kašljanja ili kihanja. Veći rizik za zarazu imaju osobe u dužem fizičkom kontaktu s oboljelim osobama (blizina manja od dva metra dulje od 15 minuta), dok je rizik zaraze od kontakta s asimptomatskim prenosiocima niži. Između 48% i 62% transmisije virusa moglo bi potjecati od

presimptomatskih prenosioca (12, 13). Iako se virus može detektirati u uzorcima iz gornjeg i donjeg respiratornog trakta, stolici i serumu i dulje od tog vremena, pogotovo u starijih osoba, nije dokazano da ovo znači da je osoba još uvijek zarazna te nije dokazan živ virus u uzorcima nakon devetog dana bolesti (14).

Srednja vrijednost (interkvartilni raspon) inkubacijskog perioda za COVID-19 je oko 5 (2–7) dana. Oko 97,5% osoba koje postanu simptomatske to učine unutar 11,5 dana od infekcije. Srednji (interkvartilni raspon) interval između pojave simptoma bolesti i hospitalizacije iznosi 7 (3–9) dana. Srednja dob hospitaliziranih osoba varira između 47 i 73 godina, a među oboljelima su češće osobe muškog spola (oko 60%). Od osoba hospitaliziranih zbog COVID-19, 74–86% čine osobe u dobi > 50 godina (15).

### 1.3. Patogeneza COVID-19

SARS-CoV-2 je koronavirus beta roda, te koristi slične mehanizme za prepoznavanje receptora kao i drugi virulentni koronavirusi beta roda poput SARS-CoV i MERS-CoV. *Spike* protein omogućava ulaz virusa u ciljnu stanicu poput nazalnih i bronhijalnih epitelnih stanica i pneumocita, pogotovo alveolarnih epitelnih stanica tipa 2, vezanjem na ACE2 stanične receptore u ranoj infekciji. TMPRSS2 aktivira *spike* protein SARS-CoV-2, zbog čega je nužna istovremena ekspresija ACE2 i TMPRSS2 na ciljnoj stanici za ulaz virusne čestice (16).

Glavni mehanizmi za koje se sumnja da su odgovorni u patofiziologiji multiorganskog oštećenja u oboljelih od COVID-19 su direktna citotoksičnost virusa, oštećenja endotelnih stanica i tromboinflamacija, disregulacija imunološkog odgovora i disregulacija RAAS sustava (renin-angiotenzin-aldosteron sustav) (16).

Direktna citotoksičnost najviše se očituje u tkivima koja imaju jaku ekspresiju ACE2 receptora, zbog čega virus ima tropizam za više vrsta epitelnih stanica u respiratornom sustavu. Osim u respiratornom sustavu, virus ima tropizam i za tkiva bubrega, miokarda, živčanog sustava, farinksa i gastrointestinalnog sustava. Osim njih, istovremena ekspresija ACE2 i TMPRSS2 se može naći i u stanicama nazalnih sekretornih stanica, kolangiocita, kolonocita, ezofagealnih keratinocita, gastrointestinalnih epitelijalnih stanica,  $\beta$ -stanica gušterače, stanica proksimalnih bubrežnih tubula i podocita (16).

U kasnijoj fazi infekcije, kada se ubrza replikacija virusa, dolazi do disfunkcije epitelijalno-endotelne barijere zbog oštećenja endotelnih stanica. ACE2 receptor nalazimo u endotelnim stanicama vena i arterija više organa, uključujući pluća i bubrege (7). Virus inficira i endotelne stanice plućnih kapilara, time pojačavajući upalni odgovor i pojačanu kolekciju monocita i neutrofila u području (15). Autopsijom preminulih od COVID-19 bolesti mogu se naći difuzna zadebljanja i infiltracija alveolarnih zidova mononuklearnim stanicama, makrofazi u alveolarnim prostorima te endotelitis. Razvijaju se intersticijalni mononuklearni upalni infiltrati i edem pluća što rezultira pojavom tzv. izgleda „mliječnog stakla“ na CT snimkama. Edem pluća ispunjava alveolarne prostore te se formiraju hijaline membrane, stvarajući sliku ranog ARDS-a (17). Ova oštećenja endotelne barijere, prijenosa kisika kroz alveolarnu-kapilarnu membranu te otežana difuzija kisika dovode do slike COVID-19 bolesti te do insuficijencije disanja i ARDS-a kao jednog od najčešćih razloga smrti kod ove bolesti.

Oštećenja endotela mogu dovesti i do aktivacije koagulacijskih faktora i njihove potrošnje, potičući pretjeranu sintezu trombina, inhibirajući fibrinolizu i aktivirajući sustav komplementa, čime dovodi do tromboinflamacije i posljedično do nakupljanja mikrotromba i i mikrovaskularne disfunkcije. Aktivacija makrofaga te interakcija neutrofila i trombocita dovodi do proinflatornog efekta poput otpuštanja citokina i stvaranja fibrina i/ili mikrotromba. Također, hiperviskoznost uzrokovana hipoksijom i pojačana proizvodnja HIF-1 (od engl. *hypoxia-inducible factor 1*) mogu doprinijeti protrombotskom stanju. Ovim mehanizmima infekcija SARS-Cov-2 predisponira venskim i arterijskim tromboembolijama zbog kombinacije jake upalne reakcije, hipoksije, imobilizacije i diseminirane intravaskularne koagulacije. Ovo dovodi, pogotovo u kritičnih pacijenata, do povišenih incidencija plućnih embolija, dubokih venskih tromboza, ishemijskih moždanih udara, infarkta miokarda i sistemskih arterijskih tromboza (16, 18). U jednoj studiji nad 183 bolesnika hospitaliziranih radi COVID-19 bolesti, 71,4% umrlih od COVID-19 je zadovoljavalo kriterije za diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (19).

Dodatna komplikacija u infekciji sa SARS-CoV-2 je disregulacija imunološkog odgovora i tzv. citokinska oluja. Citokinska oluja je aktivacija kaskade citokina koja samu sebe stimulira zbog nereguliranog odgovora imunološkog sustava na različite okidače, dovodeći do sustavne upalne reakcije, pretjerane aktivacije upalnih stanica i produkcije proupalnih citokina. U bolesnika s COVID-19 uočene su više razine proupalnih citokina i upalnih markera u krvi u bolesnika liječenih u JIL-u naspram osoba liječenih na običnim odjelima, kao što su IL-6, CRP i prokalcitonin. Zabilježen je i povećan broj neutrofila, smanjen broj limfocita te sniženje razine IL-10, koji je protuupalni citokin. Rast broja neutrofila povezan je sa činjenicom da ne-strukturni

protein 9 (nsp9) i nsp10 SARS-CoV-2 virusa cilja NKRF (NF- $\kappa$ B represor) i tako potiče stvaranje IL-6/IL-8 koji dodatno potiču aktivaciju neutrofila. Inficirani CD-169+ makrofazi oštećuju limfno tkivo putem indukcije stanične smrti Fas/FasI interakcijama i poticanjem na lučenje IL-6, što potiče apoptozu limfocita (20). Također, infekcijom T-limfocita može doći do limfopenije putem aktivacije apoptoze i p53 signalnog puta u stanicama limfocita (21), te zbog aktivacije prirodene i stečene imunosti, uključujući humoralnu i staničnu imunost, virus dovodi do oštećenja limfopoeze i povećane apoptoze limfocita (15).

RAAS sustav se sastoji od niza peptida koji sudjeluju u regulaciji ključnih funkcija tijela, poput održavanja ravnoteže tekućina i elektrolita, regulaciji krvnog tlaka, propusnosti krvnih žila i rastu tkiva. Budući da je ACE2 potentan protu-regulator RAAS sustava, SARS-CoV-2 bi mogao imati učinak na organski-specifične kliničke karakteristike COVID-19 (16).

#### **1.4. Klinička slika COVID-19**

SARS-CoV-2 može izazvati široku kliničku sliku, od asimptomatske infekcije ili blage respiratorne bolesti do slike akutnog respiratornog zatajenja ili drugih teških komplikacija sa smrtnim ishodom.

Najčešći simptomi COVID-19 uključuju febrilitet (70–90%), suhi kašalj (60–86%), dispneju (53–80%), umor (38%), mialgije (15–44%), gastrointestinalne simptome poput mučnine, povraćanja ili proljeva (15–39%), glavobolju (7–23%), slabost (25%) i rinoreju (7%). Također može doći do olfaktorne i gustatorne disfunkcije koja se bilježi u 64–80% bolesnika, kao i drugih neuroloških simptoma (15, 22).

Najčešće promijene u laboratorijskim nalazima u hospitaliziranih bolesnika su limfopenija (83%), povišeni upalni markeri poput C-reaktivnog proteina (> 60%) te povišeni LDH (50–60%), ALT (25%) i AST (33%). Također nalazimo smanjene razine albumina (75%) te promjene u koagulacijskim parametrima kao npr. produljeno protrombinsko vrijeme (> 5%), trombocitopenija (30%) i povišeni D-dimeri (43–60%) (15, 23).

Najčešće radiološke promjene uključuju bilateralne intersticijske infiltrativne promjene koje su najgušće u donjim režnjevima pluća i koje se dobro vide na radiogramu torakalnih organa, ali još bolje na CT snimkama, te bilateralne, periferne, primarno u donjim plućnim poljima vidljiva zasjenjenja izgleda „mliječnog stakla“ i/ili konsolidate na CT-u (15).

Najčešće komplikacije bolesti COVID-19 su pneumonija (75%), ARDS (15%), akutno oštećenje jetre definirano kao povišenje jetrenih enzima i bilirubina (19%), oštećenje srca uključujući povišenje troponina (7–17%), akutno zatajenje srca, aritmije i miokarditis, protrombinska koagulopatija sa rezultirajućim venskim i arterijskim tromboembolijama (10–25%), akutno oštećenje bubrega (9%) i šok (6%). Također može doći do citokinske oluje i sindroma aktivacije makrofaga (8) koja je obilježena vrućicom i višestrukim povišenjem koncentracije citokina i CRP-a (24).

Iako su komorbiditeti prisutni u samo 25% ukupno oboljelih, među hospitaliziranim bolesnicima 60–90% je imalo barem jedan komorbiditet koji povećava rizik razvoja komplikacija i nepovoljnog ishoda bolesti. Najčešći komorbiditeti u hospitaliziranih bili su hipertenzija (48–57%), dijabetes (17–34%), kardiovaskularne bolesti (21–28%), kronične plućne bolesti (4–10%), kronična bolest bubrega (3–13%), malignitet (6–8%) i kronična bolest jetre (< 5%) (15).

Za potrebe praćenja tijeka bolesti, ali i odluke o načinu liječenja, kod evaluacije bolesnika s COVID-om potrebno je odrediti težinu bolesti. Prema hrvatskim nacionalnim smjernicama za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) (24) razlikujemo asimptomatsku infekciju SARS-CoV-2 virusom i četiri stupnja težine bolesti: blagi, srednje teški, teški i kritični oblik bolesti COVID-19 (vidi Tablicu 1).

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima\*

<b>KLINIČKI OBLIK BOLESTI</b>	<b>DEFINICIJA</b>
<b>Asimptomatska infekcija</b>	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
<b>Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)</b>	Bolesnik sa simptomima nekomplicirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj.  U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). (MEWS score: $\leq 2$ )  Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
<b>Srednje teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 >93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: $\leq 2$ )  Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
<b>Teški oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja $>30$ udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: 3–4)  Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$ , izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.
<b>Kritični oblik bolesti</b>	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti) (MEWS score: $\geq 5$ )

\***Imunokompromitirane bolesnike** treba svrstati u jednu kategoriju više (teže bolesti).

Imunokompromitiranim bolesnicima u ovom kontekstu smatraju se: bolesnici s malignim bolestima bez obzira na aktualnu terapiju, oni koji uzimaju imunosupresivne lijekove, kombinirane imunodeficijencije, CD4+ T-limfocitopenija bez obzira na uzrok, humoralne imunodeficijencije, bolesnici koji ne uzimaju imunosupresive - unutar dvije godine od transplantacije koštane srži, bolesnici s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, šećerna bolest.

U određivanju težine bolesti koristimo se i vitalnim parametrima prema *Modified Early Warning Score* (MEWS) kriterijima (vidi Tablicu 2).

**Tablica 2.** Procjena težine bolesti prema *Modified Early Warning Score* (MEWS) kriterijima\*

Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
<b>Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti)</b>		< 9		9–14	15–20	21–29	≥ 30
<b>Srčana frekvencija (puls/minuti)</b>		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥ 130
<b>Sistolički tlak (mmHg)</b>	< 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
<b>Tjelesna temperatura (°C)</b>		≤ 35		35,1–38,4		≥ 38,4	
<b>Stanje svijesti</b>				Budan	Odgovara na poziv	Odgovara na bol	Bez odgovora (GCS < 9)

\* svakom vitalnom parametru pridružiti samo jednu vrijednost i izračunati zbroj bodova (MEWS score).

Ako je zbroj ≤ 2 klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3 – 4 klasificira se kao teški oblik bolesti, a ako je zbroj ≥ 5 kao kritični oblik bolesti.

U studiji izvedenoj na 44 672 bolesnika sa COVID-19 u Kini, 81% ih je imalo blagu kliničku sliku (definiranu kao slučajeve bez pneumonije i s blagom pneumonijom), 14% tešku (definiranu kao pneumoniju sa znakovima respiratorne insuficijencije ili plućnih infiltrata > 50%), i 5% kritični oblik (u pacijenata s respiratornim zatajenjem, septičkim šokom i/ili multiorganskom disfunkcijom ili zatajenjem). Letalitet u muškaraca iznosio je 2,8%, a u žena 1,7%, s najvećim letalitetom u dobnoj grupi > 80 godina (14,8%). U bolesnika bez komorbiditeta letalitet je iznosio 0,9%, dok je u onih s komorbiditetima bio: 10,5% u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, 7,3% u bolesnika s dijabetesom, 6,3% u bolesnika s kroničnim respiratornim bolestima, 6,0% u bolesnika s hipertenzijom, te 5,6% u bolesnika s malignom bolesti. Letalitet u skupini kritično oboljelih iznosio je 49,0% (25). U studiji provedenoj na 20 133 bolesnika hospitalizirana zbog



COVID-19 bolesti, od sveukupnog broja hospitaliziranih njih 17% je zahtijevalo primitak u JIL, od kojih je 32% preminulo (26).

Bolesnici s prisutnim čimbenicima rizika imaju veći rizik razvoja težeg oblika i progresije bolesti te razvoja komplikacija i smrtnog ishoda. Čimbenicima rizika smatraju se: životna dob < 12 i > 60 godina, muški spol, komorbiditeti (kardiovaskularne bolesti, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, maligna bolest), prirođena ili stečena imunodeficijencija, te pretilost (24, 27).

### **1.5. Dijagnostika COVID-19**

Zlatni standard za dokazivanje akutne infekcije SARS-CoV-2 u prvom valu je lančana reakcija reverzne transkripcije-polimeraze u stvarnom vremenu (RT-PCR). RT-PCR se zasniva na umnožavanju fragmenata DNK koje smo dobili izolacijom iz virusa dobivenih brisom nazofarinksa. Prednost PCR metode je što nije potrebna velika količina virusa kako bi se obavila analiza, kao i brzina samog procesa. Osim toga, PCR ima mogućnost analize velike količine uzoraka odjednom, što je važno u kliničkoj praksi općenito, a pogotovo u kontekstu epidemija (28).

U kliničkom kontekstu, osjetljivost testa ovisi o vremenu proteklom nakon izlaganju uzročniku. Osjetljivost RT-PCR na SARS-CoV-2 procjenjuje se na 33% 4 dana nakon izlaganja, 62% na dan početka simptoma, te 80% 3 dana nakon početka simptoma (18). Uzorci iz donjeg respiratornog sustava, poput bronhoalveolarnog lavata, osjetljiviji su nego uzorci iz gornjeg respiratornog sustava. Od 1070 uzoraka uzetih sa 205 pacijenata sa COVID-19, bronhoalveolarni lavat je dao najviše postotke pozitivnih rezultata PCR testiranja na SARS-CoV-2 (93%), nakon čega je slijedeći najviši uzorak bio sputum (72%), zatim nazalni bris (63%) i bris farinksa (32%). Virus se također mogao detektirati u uzorcima fecesa, ali ne i u urinu (29).

Brzi antigenski test ima limitiranu korist u dijagnostici COVID-19. Osjetljivost testova, ovisno o studiji, kreće se od 0 do 94%, s prosječnom osjetljivošću od 56,2%, te prosječnom specifičnošću od 99,5%. Brzi antigenski testovi imaju ulogu u brzom trijaži akutno bolesnih osoba, budući da su brži od klasičnog RT-PCR testiranja, ali nema dovoljno kvalitetnih istraživanja da bi se potvrdio jednak učinak testiranja u kliničkom okruženju kao i u istraživanjima, te imaju nisku osjetljivost (30).

Što se tiče seroloških pretraga, nije dokazana njihova dijagnostička važnost kod COVID-19 bolesti u kliničkom okruženju. Izbor između pretraga za imunoglobulin G (IgG) i imunoglobulin M (IgM) protutijela nije imao značajan utjecaj na preciznost pretraga, te su LFIA (od engl. *lateral flow immunoassay*) metode konzistentno bile manje osjetljive od ELISA (od engl. *enzyme-linked immunoassay*) i CLIA (od engl. *clinical laboratory improvement amendments*) metoda. Osjetljivost seroloških pretraga je manja u komercijalnim serološkim pretragama naspram laboratorijskim, te je niža u prvom i drugom tjednu nakon nastupa simptoma (44%–87% će imati lažno negativan nalaz u prvom tjednu nakon nastupa simptoma) naspram trećeg tjedna nakon nastupa simptoma (gdje će ELISA IgG imati 18% lažno negativnih rezultata a LFIA IgG 30%). Stratificirani rezultati su ukazali na nižu specifičnost u osoba sa sumnjom na infekciju COVID-19, te mogućnost lažno pozitivnih rezultata kod LFIA metoda u slučaju infekcija s drugim virusnim bolestima. Ovo sugerira da serološke pretrage, iako korisne u istraživanjima i evaluaciji pacijenata, imaju ograničenu korist u dijagnostici ove bolesti (31).

## 1.6. Liječenje COVID-19

Trenutno nema dovoljno jasnih dokaza zasnovanih na randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama o učinkovitim i sigurnim lijekovima ili kombinaciji lijekova za liječenje bolesti COVID-19. Osnova liječenja bazira se na ublažavanju simptoma, sprječavanju komplikacija i progresije bolesti te simptomatskom i suportivnom liječenju, uključujući mjere intenzivnog liječenja za teže oboljele (24).

Ključnu ulogu u simptomatskom liječenju ima nadomjesna terapija kisikom preko nosnog katetera ili maske. U teže hipoksemičnih bolesnika u kojih ne postoji zamor respiratorne muskulature i koji nemaju izraženiju zaduhu, preporuča se primjena kisika preko visokoprotocnog nosnog katetera (HFNC, od engl. *high-flow nasal cannula*) s ciljem održavanja saturacije kisikom > 90%. U osoba koje ne mogu održavati ciljnu oksigenaciju ovim putevima bez tahidispneje ili koje imaju promjene u vidu poremećaja svijesti, treba razmotriti potrebu intubacije i primjenu mehaničke ventilacije (24).

Jedan od ključnih postupaka u liječenju COVID-19 s dokazanom koristi u vidu poboljšanja preživljenja jest prevencija trombotskih događaja. Ovdje važnu ulogu ima profilaksa nefrakcioniranim heparinom ili niskomolekularnim heparinom. Dokazano je da pacijenti koji dobivaju profilaktičke doze ovih lijekova imaju nižu smrtnost i niže postotke trombotskih i

tromboembolijskih događaja. Stoga bi svi bolesnici koji su hospitalizirani radi COVID-19 trebali dobivati tromboprolaksu za vrijeme svog boravka u bolnici, ako takva terapija nije kontraindicirana. Terapijske doze tromboprolakse nisu standardno potrebne osim u slučajevima tromboze ili kao premoštenje nakon ukidanja varfarina (23, 32, 33).

Osim ovih mjera, u simptomatskoj terapiji, ovisno o stanju bolesnika i kontraindikacijama, može biti indicirana i primjena antipiretika i analgetika poput paracetamola ili nesteroidnih protuupalnih lijekova te anksiolitika (24).

Primjena postojećih i dostupnih specifičnih lijekova mora biti racionalna i provedena u dobro selekcioniranih bolesnika, te se umjesto *off-label* primjene antivirusnog ili imunomodulacijskog lijeka prednost daje terapijskoj i/ili profilaktičkoj primjeni lijeka u sklopu kliničkog istraživanja, ukoliko ono postoji (24). Smjernice liječenja COVID-19 bolesti mijenjale su se kroz razvoj epidemije ovisno o rezultatima kliničkih studija o efikasnosti lijekova, te su zbog toga korištene različite smjernice liječenja u prvom valu epidemije u usporedbi sa kasnijim valovima.

Rezultati liječenja COVID-a uglavnom su mjereni u smislu smanjenja mortaliteta i smanjenja postotka pacijenata koji razviju ARDS i druge komplikacije, trebaju mehaničku ventilaciju ili boravak u JIL-u. Težak i kritičan oblik COVID-19 povezan je sa nereguliranim imunološkim odgovorom pacijenta, zbog čega ima teoretskog smisla koristiti imunomodulatornu terapiju u liječenju. U ranoj fazi bolesti većina oštećenja ciljnih organa nastaje zbog replikacije virusa SARS-CoV-2, zbog čega antivirusni lijekovi i monoklonalna protutijela imaju ulogu u ranoj fazi bolesti. Imunomodulatorni lijekovi imaju ulogu u kasnijoj fazi bolesti, kada većina oštećenja dolazi od neprilagođenog odgovora imunološkog sustava. Nijedna od ciljanih terapija nije preporučena u osoba s blagim ili srednje teškim oblikom bolesti, koji nemaju povišeni rizik od prijelaza u teže oblike bolesti (34).

Lopinavir je inhibitor aspartat proteaze HIV-a tip 1 i na taj način je antiretroviralni lijek. Ritonavir djeluje tako da lopinaviru produžuje poluvrijeme eliminacije iz plazme. *In vitro* on je imao inhibitorni učinak na replikaciju SARS-CoV i na MERS-CoV, te u animalnih modela kod MERS-CoV. Kod liječenja lopinavir/ritonavinom nije uočena statistički značajna razlika u mortalitetu, ARDS-u ni prijemu na JIL u odnosu na standard, ali je uočeno statistički značajno skraćenje boravka na JIL-u u preživjelih za jedan dan. Njihova uporaba više nije preporučena u službenim smjernicama, osim u kliničkim istraživanjima (24, 35, 36).

Remdesivir je analog adenozina s aktivnošću protiv više virusa koji kompetitivnom inhibicijom sa viralnim ATP-om selektivno inhibira viralnu RNK-ovisnu RNK polimerazu, što sprječava

replikaciju virusa. Ima najbolji učinak ako je dan u ranoj fazi bolesti, te nije indicirano davanje nakon 15. dana bolesti osim u imunokompromitiranih bolesnika. Indiciran je za bolesnike sa teškom pneumonijom, urednom bubrežnom funkcijom i sa < 5x povišenim ALT-om. Korisnost remdesivira još uvijek nije do kraja razjašnjena, budući da su neke studije u kojima je istraživane imale rezultate skraćanje trajanja bolesti bez promjena u ishodu, dok druge nisu našle razlike između kontrolne i ispitivane skupine. (24, 37). Po novim smjernicama NIH (od engl. *National Institutes of Health*) on se preporuča u bolesnika koji imaju teže oblike bolesti i potrebu za nadomjesnom terapijom kisikom, ali ne i u onih na mehaničkoj ventilaciji zbog još nedokazane djelotvornosti u toj skupini bolesnika (34).

Na početku epidemije smatralo se da klorokin i hidroksiklorokin imaju učinak na ishod bolesti, ali u kasnijoj meta-analizi nisu imali nikakvu statistički značajnu ulogu u smanjenju mortaliteta niti smanjenju broja teških komplikacija (38).

Azitromicin *in vitro* ima antivirusni učinak u kombinaciji s hidroksiklorokinom, sprječavajući prijanjanje virusne čestice na ciljne stanice kompetitivnom inhibicijom. Međutim, u kasnijim studijama nije dokazan učinak na preživljenje niti trajanje hospitalizacije te se ne preporuča za liječenje virusne infekcije, iako još uvijek ima ulogu u liječenju sekundarnih bakterijskih infekcija ili superinfekcija (39, 40).

Tocilizumab je rekombinantno humanizirano monoklonalno protutijelo na IL-6 koje sprječava vezanje IL-6 na receptor. Primjenu tocilizumaba treba razmotriti u bolesnika sa pogoršanjem kliničkog stanja i vjerojatnim sindromom prekomjernog lučenja citokina, ako pogoršanje kliničkog stanja vjerojatno nije prouzrokovano sekundarnom težom infekcijom. U meta-analizi 7 retrospektivnih studija, iako je mortalitet bio niži u skupini pacijenata koji su primali tocilizumab, nije dokazana statistički značajna razlika u ishodima liječenja (24, 41).

Osim tocilizumaba, u novijim smjernicama spominje se ciljana terapija anti-SARS-CoV-2 protutijelima bamlanivimab plus etesevimabom ili casirivimab plus imdevimabom, koja se koristi u ranim danima infekcije u bolesnika s blažim oblicima bolesti, ali s visokim rizikom za daljnju progresiju bolesti. *In vitro*, kombinacija dva anti-SARS-CoV-2 protutijela zajedno povećava učinak protiv varijanti virusa otpornih na jedan od lijekova u kombinaciji (34).

Glukokortikoidi imaju kontroverznu ulogu u liječenju COVID-19. Djeluju imunosupresivno potičući sintezu inhibitora NF- $\kappa$ B te sintezu lipokortina-1, te na taj način sprječavaju stvaranje IL-1, IL-6, faktora stimulacije kolonije granulocita-makrofaga te inducirane cikloogksigenaze-2. Ovime smanjuju proliferaciju, aktivaciju i diferencijaciju T-stanica i makrofaga. Budući da SARS-

CoV-2 inducira proizvodnju uskog raspona citokina, glukokortikoidi, koji imaju mnogo širi raspon utjecaja na proizvodnju citokina, mogu biti pretjerani kao rutinska terapija u svih oboljelih, pogotovo s obzirom na moguće nuspojave terapije poput šećerne bolesti, psihoze te moguće egzacerbacije limfopenije. Međutim, mogu imati ulogu u težim slučajevima uzrokovanim citokinskom olujom, poput komplikacija u vidu ARDS-a, akutne ozljede miokarda, bubrežnog zatajenja ili visokih razina serumskih D-dimera, te poboljšavaju oksigenaciju krvi. Glukokortikoidi su indicirani samo nakon sedmog dana bolesti u bolesnika s teškim ili kritičnim stanjem bolesti, te se još uvijek koriste za terapiju odabranih bolesnika u kasnijim valovima (20, 24, 42).

Deksametazon je indiciran u bolesnika sa potrebom za dodatnom terapijom kisikom, pogotovo u onih s potrebom za mehaničkom ventilacijom, budući da imaju povoljan učinak na preživljenje u toj skupini (34).

Liječenje intravenskim imunoglobulinima bi teoretski moglo pasivnom imunizacijom dovesti do boljih ishoda vezanjem na ciljna mjesta površinskih staničnih receptora i neutralizacijom protutijela. U istraživanjima njihovog učinka kod drugih virusnih ili bakterijskih infekcija, rezultati su ponekad obećavajući, ali u slučaju SARS-CoV i MERS-CoV infekcija postoji rizik pogoršanja bolesti. Sveukupno, njihov učinak nije jasno dokazan te se ne preporučuju (20, 42).

## **1.7. Prevencija COVID-19**

Što se tiče prevencije COVID-19, važne su i nespecifične mjere higijene i prevencije. SARS-CoV-2 se prenosi primarno kapljičnim putem, stoga mjere prevencija zaraze velikim djelom uključuju sprječavanje kapljičnog prijenosa, poput održavanja fizičke distance od barem jednog metra, s time da veća distanca od dva metra ima bolje rezultate, te nošenje zaštitnih maski za lice. Najveći zaštitni učinak imaju N95 zaštitne maske, ali i kirurške maske te pamučne maske sa 12–16 slojeva imaju zaštitni učinak u općoj populaciji. Moguće je i da zaštita očiju ima ulogu u sprječavanju zaraze (43).

Često pranje ruku ima ulogu u sprječavanju zaraze preko kontakta sa zaraženim površinama, te se zbog toga spominje u većini smjernica za prevenciju infekcije. Budući da sapuni i deterdženti oštećuju lipidnu membranu SARS-CoV-2 i time ga inaktiviraju, pranje ruku efikasan je način sprječavanja kontaktnog prenošenja. Antiseptička sredstva za pranje ruku, obično bazirana na alkoholu, denaturiraju proteine virusa i tako ih inaktiviraju (44).

Izolacija oboljelih osoba i samoizolacija osoba koje su bile izložene virusu zasniva se na sprječavanju kontakta s drugim osobama kako bi se spriječilo širenje zaraze. Zaražene osobe počinju širiti virus 2–3 dana prije početka simptoma i tako mogu zaraziti druge prije nego što znaju da su bolesni. Budući da inkubacija virusa traje oko 5 dana i većina bolesnika razvije simptome do 12 dana nakon dodira sa virusom (15), većina država propisuje samoizolaciju između 10 i 14 dana. U slučaju oboljelih osoba, najveće virusno opterećenje se događa u prvom tjednu bolesti te nakon toga pada, sa srednjom vrijednosti trajanja širenja aktivnog virusa od 8 dana nakon pojave simptoma, te manje od 5% bolesnika širi aktivne viruse nakon 15,2 dana nakon pojave simptoma (14, 45). Zbog toga izolacija bolesnika treba trajati toliko dugo dok prosječna osoba ne prestane širiti zarazne čestice.

Uz nespecifične mjere prevencije koje imaju određenu, ali ograničenu učinkovitost u sprječavanju širenja zaraze SARS-CoV-2, veliki napredak postignut je pojavom cjepiva protiv SARS-CoV-2. Iako je od pojave pandemije COVID-19 proteklo tek nešto manje od godinu dana, koncem 2020. godine na tržištu su se pojavila sigurna i učinkovita cjepiva koja su dobila uvjetno odobrenje za stavljanje u promet u cilju prevencije bolesti COVID-19. U Hrvatskoj se danas koriste dva mRNA i dva rekombinantna cjepiva (46). Ove kategorije cjepiva razlikuju se po česticama koje koriste da bi se imunološki sustav aktivirao (glasnička RNK ili *spike* proteini) te u česticama koje se koriste kao nosači ovih ciljnih proteina (lipidne nanočestice ili modificirani adenovirusi). Zaštita nakon ovih cjepiva se javlja u 72–95% osoba, ovisno o vrsti cjepiva, dok trajanje imunizacije nije još jasno određeno (47). Iako ova cjepiva nemaju jasno dokazanu učinkovitost protiv novih sojeva koronavirusa, moguće je da daju zaštitu protiv novih sojeva koji se pojavljuju zbog širokog djelovanja imunizacije tih cjepiva (48).

U trenutku pisanja ovog rada 2,92 milijarde ljudi na svijetu je primilo barem jednu dozu cjepiva, dok je u Hrvatskoj 1 500 932 osoba primilo barem jednu dozu cjepiva (49), među kojima je s obje doze cijepljeno 1 132 263 stanovnika Hrvatske (50).

## **2. Hipoteza**

U bolesnika oboljelih od COVID-19 hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u prvom valu epidemije 2020. godine nepovoljne ishode bolesti imali su bolesnici starije životne dobi, oni s komorbiditetima (kardiovaskularne bolesti, dijabetes) te s težom kliničkom slikom i povišenim upalnim parametrima pri prijemu.

### 3. Ciljevi rada

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati klinička obilježja COVID-19 u bolesnika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u prvom valu epidemije 2020. godine.

Specifični ciljevi bili su:

- 1) utvrditi demografska i epidemiološka obilježja ispitanika,
- 2) utvrditi klinička obilježja bolesti uključujući težinu bolesti, komplikacije i ishode liječenja,
- 3) utvrditi vrstu i oblike liječenje ispitanika,
- 4) utvrditi čimbenike rizika za nastanak komplikacija i nepovoljnih ishoda liječenja.



#### 4. Ispitanici i metode

Provedeno je retrospektivno istraživanje bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu u razdoblju između 25. veljače i 18. lipnja 2020.

Kriteriji za uključivanje bili su:

- bolesnici hospitalizirani s kliničkom slikom COVID-19,
- bolesnici s etiološki dokazanom infekcijom SARS-CoV-2 virusom pozitivnim nalazom PCR testa.

Hospitalizirane su osobe kod kojih se zbog kliničkog stanja ili komorbiditeta ocijenilo da zahtijevaju hospitalizaciju te osobe kod kojih nije bilo jasnih znakova teške kliničke bolesti radi praćenja stanja u početku pandemije ili zbog liječenja drugih bolesti koje zahtijevaju hospitalizaciju uz aktivnu infekciju COVID-19.

Kriteriji isključivanja bili su:

- osobe bez etiološki dokazane COVID-19 infekcije,
- ambulantno liječeni bolesnici s COVID-19.

Demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podatci o bolesnicima uneseni su u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja. Obrada podataka je napravljena u programu R, verzija 4.0.2 (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Za usporedbe kategoričkih varijabli korišten je Fisherov egzaktni test ili hi-kvadrat test, a za usporedbe dviju numeričkih varijabli Welchov t-test (kod normalno distribuiranih varijabli) ili Mann-Whitney U test (kod varijabli koje nisu normalno distribuirane). U slučaju usporedbe više od dvaju numeričkih varijabli korišten je ANOVA test (u slučaju normalno distribuiranih varijabli) ili Kruskal-Wallisov test (u slučaju varijabli koje nisu normalno distribuirane).

U bolesnika koji su imali više snimljenih RTG snimaka, uzimali smo u obzir prvu napravljenu snimku nakon prijema. Kod osoba koje nisu imale snimljene RTG snimke u Klinici, ali su imale snimke iz prijašnjih zdravstvenih ustanova u kojima su se liječili, uzeti su u obzir ti nalazi. CT snimke su rađene samo u iznimnim slučajevima te zbog malog broja bolesnika na kojima su napravljene nisu prikazane.

## 5. Rezultati

Tijekom ispitivanog razdoblja u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu hospitalizirano je bilo ukupno 175 bolesnika sa dokazanim COVID-19. Od demografskih pokazatelja prikazali smo dob i spol bolesnika.

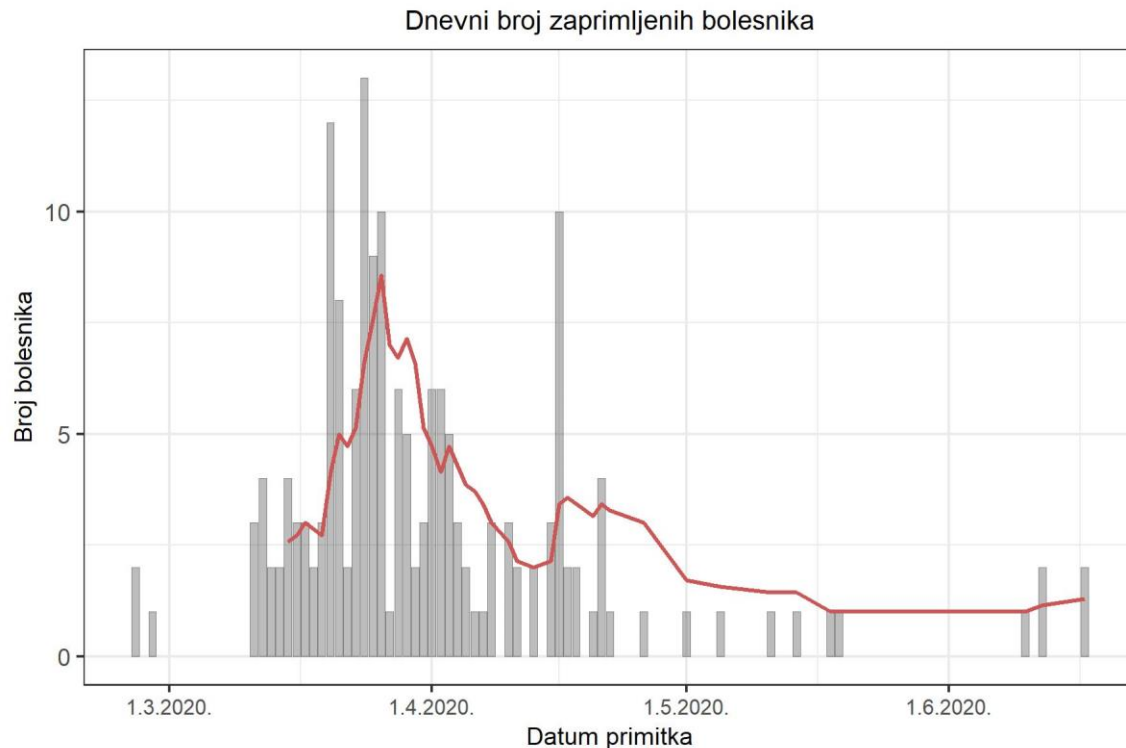
U ispitivanoj skupini, njih 110 (62,9%) bili su muškarci. Svi bolesnici bili su stariji od 18 godina, medijana dobi 59 godina, i raspona od 22 do 99 godina. U dobnoj skupini 18 – 30 godina bilo je 12 (6,9%) ispitanika, u dobnoj skupini 31–50 godina 48 (27,4%) ispitanika, u dobnoj skupini 51–65 godina 51 (29,1%) ispitanika i u dobnoj skupini > 65 godina 64 (36,6%) ispitanika.

Raspodjela ispitanika po spolu i dobnim skupinama prikazana je u Tablici 3.

**Tablica 3.** Raspodjela ispitanika po spolu i dobnim skupinama

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ukupno</b>	175	100
<b>Spol</b>		
Muški	110	62,9
Ženski	65	37,1
<b>Dobne skupine (u godinama)</b>		
0 – 17	0	0,0
18 – 30	12	6,9
31 – 50	48	27,4
51 – 65	51	29,1
> 65	64	36,6

Prikazali smo epidemiološke podatke broja hospitaliziranih bolesnika na Klinici i njihova epidemiološka obilježja. Broj dnevno zaprimljenih bolesnika i kretanje broja hospitalizacija tijekom prvog vala epidemije prikazan je na Slici 1.



**Slika 1.** Kretanje broja hospitaliziranih bolesnika po danu (sivi stupići) i sedmodnevni prosjek (crvena linija) broja hospitaliziranih bolesnika zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom prvog vala epidemije (N = 175).

Epidemiološki podatak o nedavnom putovanju u inozemstvo navelo je 40 (22,9%) bolesnika, od čega je u Austriju bilo putovalo 10 (25,0%), u Tursku 12 (30%), u Italiju 2 (5%), u ostale europske zemlje 14 (35%) te u Sjevernu Ameriku 1 bolesnik. Prema epidemiološkim podacima podijelili smo bolesnike u dvije skupine ovisno o tome imaju li pozitivnu epidemiološku anamnezu (kontakt sa zaraženom osobom, vjerojatan kontakt sa zaraženom osobom ili put u inozemstvo unutar zadnjih 14 dana) ili ne. Bolesnika s pozitivnom epidemiološkom anamnezom bilo je 113 (64,6%), bolesnika s negativnom epidemiološkom anamnezom 59 (33,7%), a za 3 bolesnika u medicinskoj dokumentaciji nisu bili poznati epidemiološki podatci. Epidemiološka obilježja ispitanika prikazana su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Epidemiološka obilježja ispitanika

<b>Epidemiološka anamneza</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
pozitivna	113	64,6
negativna	59	33,7
nepoznato	3	1,7
<b>Putovanje u inozemstvo unatrag 14 dana</b>		
da	40	22,9
ne	132	75,4
nepoznato	3	1,7
<b>Destinacija*</b>		
Austrija	10	25
Italija	2	5
ostale zemlje Europske Unije	14	35
Turska	12	30
Sjeverna Amerika	1	2,5
ostalo	1	2,5
<b>Poznati kontakt s osobom s potvrđenim COVID-19</b>		
da	94	53,7
ne	53	30,3
nepoznato	28	16
<b>Prethodna samoizolacija</b>		
da	72	41,1
ne	100	57,1
nepoznato	3	1,7

\*Postotak od broja bolesnika koji su putovali (40).

Jedan komorbiditet imalo je 59 (33,7%) bolesnika, više od jednog 51 (29,1%) bolesnika, a bez komorbiditeta bilo je 65 (37,1%) bolesnika. Kardiovaskularne komorbiditete imalo je 86 (49,2%) bolesnika, dijabetes 29 (16,6%), KOPB (kronično opstruktivnu bolest pluća) ili astmu 12 (6,9%), imunodeficijenciju 6 (3,4%), a pretilost 3 (1,7%) bolesnika. Najčešća kombinacija dva komorbiditeta bili su kardiovaskularna bolest i dijabetes. Prikaz komorbiditeta u ispitivanoj skupini prikazan je u Tablici 5.

**Tablica 5.** Prikaz komorbiditeta u bolesnika

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Prisutnost komorbiditeta</b>		
ne	65	37,1
da	110	62,9
ima 1 komorbiditet	59	33,7
ima ≥ 2 komorbiditeta	51	29,1
<b>Vrsta komorbiditeta</b>		
kardiovaskularna bolest	86*	49,2
dijabetes	29	16,6
KOPB**/astma	12	6,9
kardiovaskularna + dijabetes	25	14,3
aktivna maligna bolest	4	2,3
kronična bolest bubrega	4	2,3
kronična bolest jetre	2	1,1
kronična neurološka bolest/CVI***	6	3,4
imunodeficijencija (uključujući imunosupresivna terapija)	6	3,4
pretilost	3	1,7

\* Uključeni su i ispitanici uključeni u rubriku kardiovaskularne + dijabetes.

\*\* KOPB – Kronično opstruktivna bolest pluća

\*\*\*CVI – cerebrovaskularni inzult

U Tablici 6 prikazani su simptomi i njihova zastupljenost i ovisnost o težini bolesti.

**Tablica 6.** Prikaz simptoma u ispitanika i njihov udio ovisno o težini bolesti (postotak označava udio bolesnika unutar skupine koji je imao dani simptom)

Simptom*	Ukupno		Oblik bolesti								p**
			Blagi		Srednji		Teški		Kritični		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
febrilitet	157	89,7	21	87,5	51	94,4	60	93,8	25	83,3	0,249
zimica	53	30,3	7	29,2	18	33,3	21	32,8	7	23,3	0,791
tresavica	25	14,3	2	8,3	7	13,0	11	17,2	5	16,7	0,761
malaksalost	58	33,1	11	45,8	19	35,2	19	29,7	9	30,0	0,523
glavobolja	47	26,9	9	37,5	16	29,6	15	23,4	7	23,3	0,541
mijalgije/artralgije	34	19,4	7	29,2	10	18,5	12	18,8	5	16,7	0,656
kašalj	129	73,7	16	66,7	41	75,9	49	76,6	23	76,7	0,562
dispneja	80	45,7	6	25,0	19	35,2	35	54,7	20	66,7	<b>0,003</b>
bolovi u prsima	40	22,9	4	16,7	15	27,8	18	28,1	3	10,0	0,172
kongestija/curenje nosa	31	17,7	7	29,2	13	24,1	9	14,1	2	6,7	0,079
proljevo	34	45,3	3	12,5	11	20,4	15	23,4	5	16,7	0,720
povraćanje	12	6,9	0	0,0	3	5,6	8	12,5	1	3,3	0,181
gubitak okusa	11	6,3	3	12,5	3	5,6	4	6,3	1	3,3	0,612
gubitak njuha	9	5,1	2	8,3	2	3,7	4	6,3	1	3,3	0,803

\* Podatci o svim simptomima nedostaju za 3 pacijenta

\*\* Analiza provedena Fisherovim egzaktnim testom.

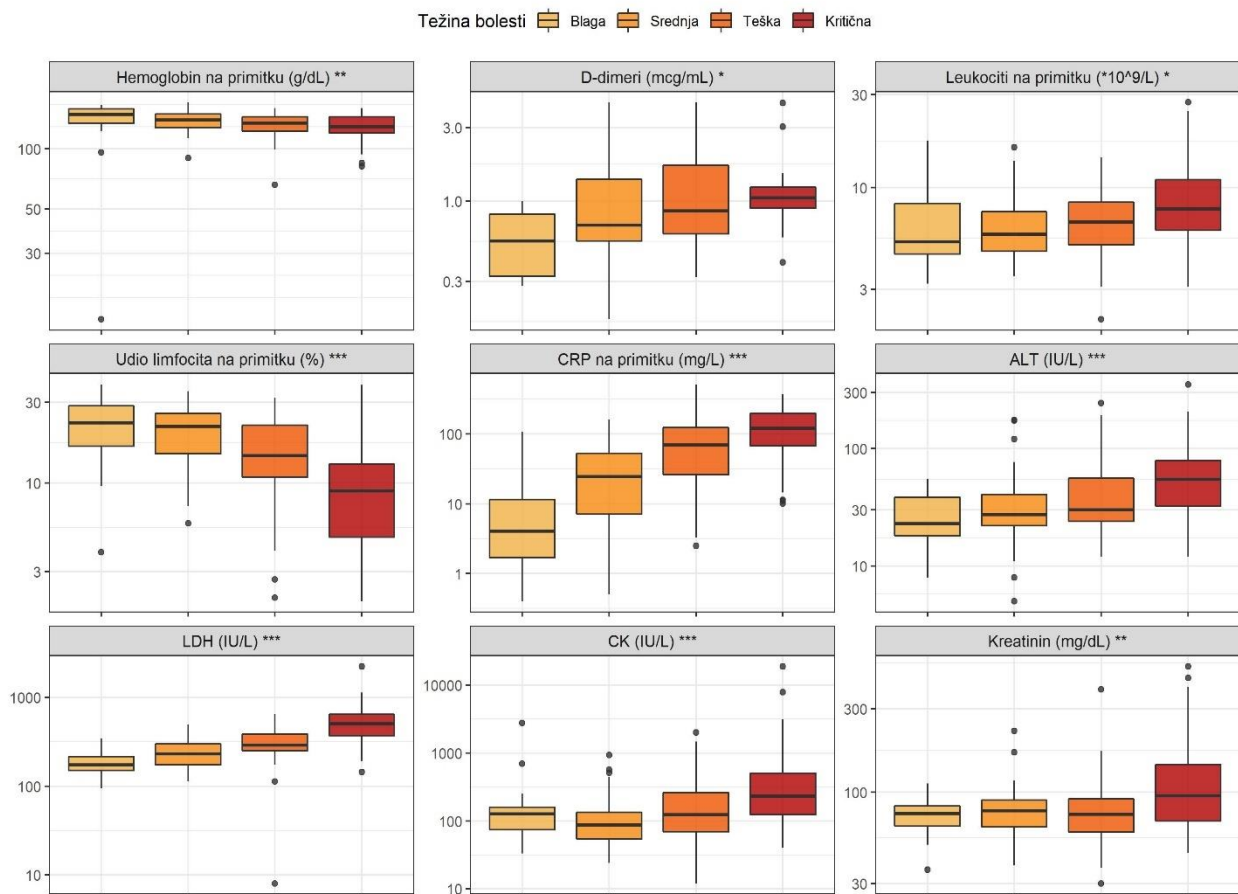
Na rendgenogramu prsnog koša 140 (80,0%) bolesnika imalo je promijenjeni nalaz, poput intersticijske upalne promjene pluća kojih je imalo 122 (69,7%) bolesnika, pleuralni izljev imalo je 13 (7,4%) bolesnika, konsolidate 8 (4,6%), dok 35 (20,0%) bolesnika nije imalo promjene na rendgenskim snimkama, što je prikazano u Tablici 7.

**Tablica 7.** Pregled nalaza rendgenograma ispitanika

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Radiološki nalaz</b>		
promjene	140	80,0
intersticijske upalne promjene	122	69,7
konsolidati	8	4,6
pleuralni izljev	13	7,4
bez promjena	35	20,0

Dobiveni su podatci o laboratorijskim nalazima pri primitku bolesnika u bolnicu. Medijan i raspon za ukupnu skupinu iznose: leukociti  $6,3 \times 10^9/L$  (raspon 2,1–27,4), limfociti 16,1% (2,0–38,2), hemoglobin 138 g/dL (14–171), ALT 32 IU/L (5–352), kreatinin 78 mg/dL (30–522), CK 123 IU/L (12–18745), troponin 12 ng/L (0,01–273), LDH 273 IU/L (8–2224), D-dimeri 0,845 mcg/mL (0,17–4,38) i CRP 78 mg/L (0,4–513). Pregled ovisnosti laboratorijskih obilježja i težine bolesti prikazana je na Slici 2.

### Povezanost laboratorijskih obilježja i težine bolesti



**Slika 2.** Ovisnost težine bolesti i laboratorijskih parametara COVID-19 pacijenata. Sve vrijednosti su logaritamski transformirane radi bolje razlučivosti. Utvrđena je statistički značajna ovisnost između oblika bolesti i sljedećih parametara: hemoglobina, D-dimera, broja leukocita, udjela limfocita, CRP-a, ALT, LDH, CK, i kreatinina pri prijemu. P-vrijednosti su prilagođene višestrukom testiranju Benjamin-Hockbergovom metodom ( $\alpha = 0.05$ ). Legenda: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

Na lijećenje na JIL primljeno je 33 (18,9%) bolesnika. Nadomjesno lijećenje kisikom trebalo je 74 (42,3%) bolesnika, dok je mehaničku ventilaciju trebalo 29 (16,6%) bolesnika, a ostale vrste nadomjesnog liječenja kisikom je trebalo 74 (42,3%) bolesnika. Dijalizu je trebalo 11 (6,3%) ispitanika. Ovi podatci prikazani su u Tablici 8.



**Tablica 8.** Pregled mjera intenzivnog liječenja i nadomjesne terapije kisikom bolesnika

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Prijem u JIL*</b>		
da	33	18,9
ne	142	81,1
<b>Nadomjesno liječenje kisikom</b>		
da	103	58,9
mehanička ventilacija	29	16,6
ostala oksigenoterapija	74	42,3
ne	72	41,1
<b>Dijaliza</b>		
da	11	6,3
ne	164	93,7

\* JIL – jedinica intenzivnog liječenja

Medijan trajanja hospitalizacije bolesnika iznosio je 14 dana, s rasponom 2–67 dana. Od ukupnog broja hospitaliziranih, 21 bolesnik (12,0%) je preminuo u bolnici, dok je 154 (88,0%) preživjelo i bilo otpušteno. Ovi podatci su prikazani u Tablici 9.

**Tablica 9.** Pregled trajanja hospitalizacije ovisno o težini bolesti i pregled ishoda bolesti

<b>Trajanje hospitalizacije u danima</b>	<b>Medijan</b>	<b>Raspon</b>	<b>p*</b>
ukupno	14,0	2 – 67	<0,001
blagi oblik	8,0	2 – 19	<0,001
srednji oblik	11,0	2 – 36	<0,001
teški oblik	16,0	3 – 28	<0,001
kritični oblik	23,5	5 – 67	<0,001
<b>Ishod</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
preživjeli	154	88,0	
umrli	21	12,0	

\* Analiza napravljena Kruskal-Wallisovim testom.

Svi bolesnici su liječeni simptomatski uz ciljanu specifičnu antimikrobnu terapiju ako je ona bila indicirana. Od simptomatske terapije su primali antipiretike, nadomjesno liječenje kisikom, te po potrebi druge lijekove. Ukupno su 53 osobe (30,3%) primale samo simptomatsku terapiju. U Tablici 10 prikazano je liječenje povezano sa ishodom bolesti.

**Tablica 10.** Prikaz liječenja COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom prvog vala epidemije u ovisnosti sa ishodom bolesti

Vrsta terapije	Ukupno		Preživjeli		Preminuli		p*
	N	%	N	%	N	%	
samo simptomatska	53	30,3	51	96,3	2	3,8	<b>0,040</b>
hidroksiklorokin	59	22,3	53	89,8	6	10,2	0,806
hidroksiklorokin + azitromicin	41	23,4	33	80,5	8	19,5	0,103
azitromicin	8	4,6	6	75,0	2	25,0	0,247
lopinavir/ritonavir	12	6,9	10	83,3	2	16,7	0,640
glukokortikoidi	11	6,3	9	81,8	2	18,2	0,624

\* Analiza provedena Fisherovim egzaktnim testom.

Provedena je analiza demografskih i kliničkih karakteristika, laboratorijskih i radioloških nalaza te metoda liječenja radi utvrđivanja statističke značajnosti njihove ovisnosti sa težinom bolesti. Demografski i klinički pokazatelji prikazani su u Tablici 11, osim prikaza simptoma bolesti koji su prikazani ranije. Laboratorijski i radiološki nalazi u ovisnosti s težinom bolesti prikazani su u Tablici 12, te prikaz medikamentozne terapije, terapije kisikom, mjerama intenzivnog liječenja i trajanju hospitalizacije o težini bolesti u Tablici 13.

**Tablica 11.** Prikaz ovisnosti demografskih i kliničkih karakteristika sa težinom bolesti

	UKUPNO		Blagi		Srednji		Teški		Kritični*		
Dob (u godinama)	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	p**
	59	22-99	35	22-75	59	26-94	62	38-92	70	31-99	<0,001
Spol	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
muškarci	110	62,9	16	66,7	34	63,0	37	57,8	23	71,9	0,435
žene	65	37,1	8	33,3	20	37,0	27	42,2	9	28,1	
Komorbidity (broj)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
0	65	37,1	16	66,7	20	37,0	22	34,4	7	21,9	0,011
1	58	33,7	7	29,2	16	29,6	23	35,9	12	37,5	0,801
> 1	51	29,1	1	4,2	18	33,3	19	29,7	13	40,6	0,009
Komorbidity (vrsta)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
bez komorbiditeta	65	37,1	16	66,7	20	37,0	22	34,4	7	21,9	0,007
kardiovaskularne bolesti	86	49,2	5	20,8	24	44,4	38	59,4	19	59,4	0,020
dijabetes	29	16,6	0	0,0	10	18,5	12	18,4	7	21,9	0,065
KOPB	6	3,4	0	0,0	0	0,0	4	6,4	2	6,3	0,153
Stanje pri prijemu	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	
temperatura (°C)	37,4	34,4-39,6	37,4	36,0-38,7	37,2	36,0-39,6	37,6	35,5-39,4	37,2	34,4-38,6	0,119
puls (u minuti)	90	60-150	90	68-130	87	60-150	91	60-140	94	67-140	0,303
sistolički tlak (mmHg)	130	60-190	120	90-160	130	105-180	130	80-180	129	60-190	0,123
respiratorna frekvencija (u minuti)	20	12-50	18	12-24	18	14-38	22	12-42	24	15-50	<0,001
MEWS (engl. <i>Modified Early Warning Score</i> )	2	0-11	1	0-4	1	1-7	2	0-6	3	1-11	<0,001
saturacija kisikom (%)	94	60-100	98	92-100	96	85-100	93	79-98	88	60-98	<0,001
Primitak na dan bolesti	8,0	1-34	6,5	2-21	8,0	1-26	9,0	2-34	8,0	3-21	0,245

\* Za jednog pacijenta s kritičnom kliničkom slikom nedostaju podatci osim dobi, spola, ishoda i boravka u JIL-u

\*\* Analiza napravljena Welchovim t-test, Fisherovim egzaktnim testom, ANOVA testom i Kruskal-Wallisovim testom.

**Tablica 12.** Prikaz ovisnosti laboratorijskih i nalaza rendgenograma pri prijemu sa težinom bolesti

Laboratorijski nalazi	UKUPNO		Blagi		Srednji		Teški		Kritični*		p**
	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	medijan	raspon	
leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	6,3	2,1-27,4	5,3	3,2-17,4	5,8	3,5-16,1	6,7	2,1-14,3	7,8	3,1-27,4	<b>0,011</b>
limfociti (%)	16,1	2,0-38,3	22,8	3,9-38,3	21,6	5,8-34,9	14,5	2,1-32,1	9,0	2,0-38,0	<b>&lt;0,001</b>
hemoglobin (g/dL)	138	14-71	149	14-166	140	90-171	135	66-160	129	82-160	<b>0,003</b>
ALT (IU/L)	32	5-352	23	8-55	28	5-175	30	12-244	55	12-352	<b>&lt;0,001</b>
kreatinin (mg/dL)	78	30-522	76	36-112	78	38-223	75	30-386	95	45-522	<b>0,030</b>
CK (IU/L)	124	12-18745	127	33-2767	87	24-939	123	12-1996	131	40-18745	<b>&lt;0,001</b>
troponin (ng/L)	12	0,01-273	5	5-5	9	4-27	12	7-49	51	0,01-273	<b>&lt;0,001</b>
LDH (IU/L)	273	8-2224	173	95-343	230	114-492	288	8-647	505	144-2224	<b>&lt;0,001</b>
D-dimeri (mcg/mL)	0,85	0,17-4,38	0,560	0,28-1,00	0,70	0,17-4,38	0,86	0,32-4,38	1,05	0,40-4,35	<b>0,036</b>
CRP (mg/L)	41	0,4-513	4	0,4-108	25	0,5-161	69	3-513	121	10-374	<b>&lt;0,001</b>
<b>Radiološki nalazi</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
bez promjena	35	20,0	17	70,8	12	22,2	4	6,3	2	6,7	<b>&lt;0,001</b>
intersticijske promjene	122	69,7	1	4,2	38	70,4	56	87,5	27	90,0	<b>&lt;0,001</b>
konsolidati	8	4,6	0	0,0	1	1,9	5	7,8	2	6,7	0,304
pleuralni izljev	13	7,4	0	0,0	0	0,0	8	12,5	5	16,7	<b>0,002</b>

\* Za jednog pacijenta s kritičnom kliničkom slikom nedostaju podatci osim dobi, spola, ishoda i boravka u JIL-u.

\*\* Analiza napravljena Kruskal-Wallisovim, ANOVA i Fisherovim egzaktnim testom.

**Tablica 13.** Prikaz medikamentozne terapije, nadomjesne terapije kisikom, dijalize, boravka u JIL (jedinica intenzivno liječenja) i trajanja hospitalizacije u odnosu na težinu bolesti

	UKUPNO		Blagi		Srednji		Teški		Kritični*		p**
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Medikamentozna terapija</b>											
samo simptomatska	53	30,3	22	91,7	26	48,2	3	4,7	2	6,7	<0,0001
hidroksiklorokin	59	22,3	0	0,0	17	31,5	31	48,4	11	36,7	<0,0001
hidroksiklorokin + azitromicin	41	23,4	0	0,0	6	11,1	23	35,9	12	40,0	<0,0001
azitromicin	8	4,6	1	4,2	2	3,7	1	1,6	4	13,3	0,090
lopinavir/ritonavir	12	6,9	1	4,2	2	3,7	3	4,7	6	20,0	0,045
glukokortikoidi	11	6,3	0	0,0	1	1,9	5	7,8	5	16,7	0,034
<b>Terapija kisikom</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
bez terapije kisikom	71	40,6	22	91,7	48	88,9	1	1,6	0	0,0	<0,001
ostala terapija kisikom	74	42,3	2	8,3	6	11,1	63	98,4	3	9,4	<0,001
mehanička ventilacija	29	16,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	29	90,6	<0,001
<b>Trajanje potrebe za kisikom</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	
	8,0	1-30	5,0	1-9	7,5	2-19	8,0	2-30	4,5	1-30	0,177
<b>Dijaliza</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
da	11	6,3	0	0,0	0	0,00	0	0,0	11	36,7	<0,001
ne	161	92,0	24	100,0	54	100,0	63	100,0	19	63,3	
<b>Boravak u JIL</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
da	33	18,9	0	0,0	0	0,0	2	3,1	31	96,9	<0,001
ne	142	81,1	24	100,0	54	100,0	62	96,9	1	3,1	
<b>Trajanje hospitalizacije</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	<b>medijan</b>	<b>raspon</b>	
	14,0	2-67	8,0	2-19	11,0	2-36	16,0	3-28	23,5	5-67	<0,001

\* Za jednog pacijenta s kritičnom kliničkom slikom nedostaju podatci osim dobi, spola, ishoda i boravka u JIL-u.

\*\* Analiza izvedena Fisherovim egzaktnim testom i Kruskal-Wallisovim testom.

Prikazali smo ovisnost kliničkih karakteristika bolesti i demografskih čimbenika u ovisnosti s ishodom bolesti u Tablici 14, laboratorijskih i radioloških nalaza s ishodom u Tablici 15, te povezanost težine bolesti i mjera intenzivnog liječenja s ishodom u Tablici 16.

**Tablica 14.** Prikaz ovisnosti demografskih i kliničkih karakteristika s ishodom bolesti

	<b>ukupno</b>	<b>preživjeli</b>	<b>umrli</b>	<b>p*</b>
<b>Dob (u godinama)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	
	59,0 (22-99)	57,0 (22-94)	70,0 (43-99)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Spol</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
muškarci	110 (62,9%)	95 (61,7%)	15 (71,4%)	0,475
žene	65 (37,1%)	59 (38,3%)	6 (28,6%)	
<b>Komorbiditeti (broj)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N(%)</b>	
0	65 (37,1%)	61 (39,6%)	4 (19,1%)	<b>0,004</b>
1	59 (33,7%)	51 (33,1%)	8 (38,1%)	0,632
> 1	51 (29,1%)	42 (27,3%)	9 (42,9%)	0,199
<b>Komorbiditeti (vrsta)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
bez komorbiditeta	65 (37,1%)	61 (39,6%)	4 (19,1%)	<b>0,004</b>
kardiovaskularne bolesti	86 (49,2%)	74 (48,1%)	12 (57,1%)	0,451
dijabetes	29 (16,6%)	24 (15,6%)	5 (23,8%)	0,782
KOPB**	6 (3,4%)	5 (3,3%)	1 (4,8%)	1,000
<b>Simptomi</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
febrilitet	157 (89,7%)	143 (94,1%)	14 (66,7%)	<b>0,002</b>
zimice	53 (30,3%)	48 (31,6%)	5 (23,8%)	0,617
tresavice	25 (14,3%)	20 (13,2%)	5 (23,8%)	0,189
malaksalost	58 (33,1%)	53 (34,9%)	5 (23,8%)	0,460
glavobolja	47 (26,9%)	43 (28,3%)	4 (19,1%)	0,600
mijalgije/artralgije	34 (19,4%)	31 (20,4%)	3 (14,3%)	0,769
kašalj	129 (73,7%)	116 (76,3%)	13 (61,9%)	0,196
dispneja	80 (45,7%)	68 (44,7%)	12 (57,1%)	0,351
bolovi u prsima	40 (22,9%)	39 (25,7%)	1 (4,8%)	<b>0,048</b>
kongestija/rinoreja	31 (17,7%)	29 (19,1%)	2 (9,5%)	0,377
proljevanje	34 (45,3%)	31 (20,4%)	3 (14,3%)	0,769
povraćanje	12 (6,9%)	11 (7,2%)	1 (4,8%)	1,000
<b>Stanje pri prijemu</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	
temperatura (°C)	37,4 (34,4-39,6)	37,4 (35,5-39,6)	37,0 (34,4-38,6)	0,297
puls (u minuti)	90 (60-150)	90 (60-150)	94 (76-111)	0,131
sistolički tlak (mmHg)	130 (60-190)	130 (68-180)	120 (60-190)	0,160
respiratorna frekvencija (u minuti)	20 (12-50)	20 (12-42)	22 (15-50)	<b>0,026</b>
MEWS (engl. <i>Modified Early Warning Score</i> )	2 (0-11)	2 (0-11)	3 (1-8)	<b>&lt;0,001</b>
saturacija kisikom (%)	94 (60-100)	95 (60-100)	90 (81-98)	<b>0,001</b>
<b>Primitak na dan bolesti</b>	<b>8,0 (1-34)</b>	<b>8,0 (1-34)</b>	<b>8,0 (3-21)</b>	<b>0,424</b>

\* Analiza provedena Welchovim t-testom, Fisherovim egzaktnim testom i Mann-Whitney U testom.

\*\* KOPB – kronično opstruktivna bolest pluća

**Tablica 15.** Prikaz ovisnosti laboratorijskih i nalaza rendgenograma pri prijemu s ishodom bolesti

	<b>ukupno</b>	<b>preživjeli</b>	<b>umrli</b>	<b>p*</b>
<b>Laboratorijski nalazi</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	
leukociti (x10 <sup>9</sup> /L)	6,30 (2,1-27,4)	6,10 (2,1-19,0)	9,7 (4,1-27,4)	<b>0,004</b>
limfociti (%)	16,1 (2,0-38,3)	18,4 (2,0-38,3)	11,9 (3,0-38,0)	<b>0,040</b>
hemoglobin (g/dL)	138 (14-171)	138 (14-171)	136 (82-160)	0,278
ALT (IU/L)	32 (5-352)	29 (5-244)	56 (12-352)	<b>0,001</b>
kreatinin (mg/dL)	78 (30-522)	77 (30-386)	105 (45-522)	<b>0,027</b>
CK (IU/L)	124 (12-18745)	118 (12-7812)	218 (40-18745)	<b>0,006</b>
troponin (ng/L)	12 (0,01-273)	12 (0,01-71)	59 (12-273)	<b>0,003</b>
LDH (IU/L)	273 (8-2224)	259 (8-1137)	465 (144-2224)	<b>&lt;0,001</b>
D-dimeri (mcg/mL)	0,85 (0,17-4,38)	0,82 (0,17-4,38)	0,920 (0,4-4,35)	0,350
CRP (mg/L)	41 (0,4-513)	35 (0,4-513)	109 (10-341)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Radiološki nalazi</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
bez promjena	35 (20,0%)	34 (22,2%)	1 (5,3%)	0,084
intersticijske promjene	122 (69,7%)	105 (68,6%)	17 (89,5%)	0,314
konsolidati	8 (4,6%)	7 (4,6%)	1 (5,3%)	1,000
pleuralni izljev	13 (7,4%)	9 (5,9%)	4 (21,1%)	0,054

\* Analiza provedena Kruskal-Wallisovim testom, ANOVA testom i Fisherovim egzaktnim testom.

**Tablica 16.** Prikaz nadomjesne terapije kisikom, dijalize, boravka u JIL (jedinica intenzivnog liječenja) i trajanja hospitalizacije u odnosu na ishod bolesti

	<b>ukupno</b>	<b>preživjeli</b>	<b>umrli</b>	<b>p*</b>
<b>Težina bolesti</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
blaga	24 (13,7%)	24 (15,7%)	0 (0,0%)	<b>&lt;0,001</b>
srednje teška	54 (30,9%)	54 (35,3%)	0 (0,0%)	
teška	64 (36,6%)	64 (41,8%)	0 (0,0%)	
kritična	32 (18,3%)	11 (7,2%)	21 (100,0%)	
<b>Potreba za kisikom</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
bez terapije kisikom	71 (40,6%)	71 (46,4%)	0 (0,0%)	<b>&lt;0,001</b>
ostala terapija kisikom	74 (42,3%)	71 (46,4%)	3 (14,3%)	<b>0,008</b>
mehanička ventilacija	29 (16,6%)	11 (7,2%)	18 (85,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trajanje potrebe za kisikom (u danima)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	<b>medijan (raspon)</b>	
	8,0 (1-30)	9,5 (1-30)	3,0 (1-6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dijaliza</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
da	11 (6,3%)	2 (1,3%)	9 (47,4%)	<b>&lt;0,001</b>
ne	161 (92,0%)	151 (98,7%)	10 (52,6%)	
<b>Boravak u JIL</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
da	33 (18,9%)	13 (8,4%)	20 (95,2%)	<b>&lt;0,001</b>
ne	142 (81,1%)	141 (91,6%)	1 (4,8%)	

\* Analiza provedena Fisherovim egzaktnim testom i Mann-Whitney U testom.



## 6. Rasprava

Rezultati ovog istraživanja prikazuju demografske, epidemiološke, kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika oboljelih od COVID-19 hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju od 26. veljače do 17. lipnja 2020. godine. U kliničke značajke na koje smo se fokusirali uvrstili smo demografske pokazatelje kao što su dob i spol, te komorbiditete, simptome i stanje pri prijemu.

Klinička prezentacija COVID-19 u naših ispitanika bila je karakteristična. Među hospitaliziranim bolesnicima, većina (62,9%) je bila muškog spola, što je slično rezultatima drugih istraživanja (15, 26). Međutim, iako se u nekim radovima muški spol spominje kao rizični faktor za lošiji ishod bolesti (27), naši rezultati to nisu pokazali. U ovom istraživanju pokazalo se da je dob bila značajan čimbenik rizika za lošiji ishod bolesti. Preko 65% naših ispitanika bilo je starije od 50 godina, a čak trećina starija od 65 godina. Težina bolesti bila je značajno veća u starijim dobnim skupinama, a i ishod bolesti bio je nepovoljniji u bolesnika starije životne dobi. Slične rezultate pokazuju i druga istraživanja, poput multivarijabilne analize koja je našla da je medijan dobi bolesnika liječenih u JIL naspram običnih odjela bio 66 godina naprema 51 godinu, te je medijan dobi osoba uspješno maknutih s mehaničke ventilacije bila niža od onih kod kojih je skidanje sa respiratora bilo neuspješno. Rizik od smrtnog ishoda nakon dobivanja simptoma bio je 0,6 u bolesnika mlađih od 30, a 5,1 puta veći u bolesnika starijih od 59 godina (27).

Osim spola i dobi, čimbenicima rizika za teži oblik bolesti COVID-19 smatraju se i različiti komorbiditeti (26). Komorbiditeti poput hipertenzije, dijabetesa, KOPB-a, pretilosti i aktivne maligne bolesti navedeni su kao jedan od čimbenika rizika za lošiji ishod bolesti (27). U kardiovaskularne bolesti u koje smo uključivali hipertenziju, srčane greške, preboljele infarkte miokarda, anginu pectoris i druge bolesti srca i krvnih žila, nismo uključivali tromboembolijske događaje poput duboke venske tromboze ili plućne embolije. Imunodeficijenciju smo odredili kao urođenu i stečenu imunodeficijenciju te imunosupresiju zbog imunomodulacijskog liječenja, poput uzimanja visokih doza glukokortikoida prije početka COVID-19 bolesti ili imunosuprimirajućih lijekova za sprječavanje odbacivanja organa. Pretilost smo uzimali kao *body mass index*  $\geq 30$ , a taj je podatak dobiven iz popisa kroničnih bolesti ili iz anamneze.

U našem istraživanju pokazalo se da je u oko dvije trećine (63%) bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 prisutan barem jedan komorbiditet, a u polovici od njih dva ili više. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je prisutnost komorbiditeta, a osobito više njih istovremeno,

povezano sa statistički značajnim rizikom razvoja težeg oblika bolesti i smrtnog ishoda. U skupini bolesnika s kritičnim oblikom bolesti najviše je bilo ispitanika s više komorbiditeta. Jedini komorbiditet koji je imao statističku značajnost za težinu bolesti u našem istraživanju bile su kardiovaskularne bolesti, koje su bile najzastupljenije u skupini s teškom obliku bolesti sa 59,4% bolesnika unutar te skupine i povezane s težim oblicima bolesti, dok značajnost ostalih komorbiditeta nismo uspjeli dokazati, moguće zbog malog broja ispitanika s ostalim bolestima. Promatrajući smrtne ishode, statistički je značajno bilo jedino odsustvo komorbiditeta, gdje 93,8% preživjelih nije imalo niti jedan komorbiditet.

Najčešći simptomi u skupini svih ispitanika bili su febrilitet (89,7%), kašalj (73,7%), dispneja (45,7%) i proljev (45,3%). Od svih simptoma jedino je dispneja bila značajno povezana s težim oblicima bolesti, dok su prisutnost dispneje i afebrilnost bili značajno povezani sa smrtnim ishodom. Simptomi koji mogu ukazivati na upalu pluća, poput dispneje, bolova u prsima i kašlja, važni su podaci za liječenje bolesnika s COVID-19, budući da je upala pluća i posljedično lošija saturacijom kisikom povezana s težom kliničkom slikom. Stanje pri prijemu je također imalo značajnu povezanost s oblikom bolesti i ishodom. Viša respiratorna frekvencija i MEWS score te niža saturacija kisikom pri prijemu bili su značajno povezani s težim oblicima bolesti i smrtnim ishodom. Nismo dobili značajnu razliku u izmjerenim vrijednostima tjelesne temperature, pulsa ni krvnog tlaka u odnosu na oblik i ishod bolesti.

Laboratorijski nalazi pri prijemu bili su statistički značajni u povezanosti s težinom i ishodom bolesti. Ističu se broj leukocita, smanjenje hemoglobina, smanjeni broj limfocita i povećanje vrijednosti CRP, ALT, kreatinina, CK, troponina, LDH i D-dimera kao povezanih sa težim oblicima bolesti, te povišenje broja leukocita, smanjeni broj limfocita i povećanje vrijednosti CRP, ALT, kreatinina, CK, troponina i LDH sa smrtnim ishodom.

Nalaz intersticijske upale pluća i pleuralnog izljeva na rendgenogramu prsnog koša bili su značajno povezani s težinom bolesti, te je normalan nalaz snimke bio povezan s blažim oblicima bolesti. Nismo dokazali značajnu ovisnost nalaza rendgenograma s ishodom.

Medijan trajanja hospitalizacije iznosio je 14 dana, s rasponom od 2 do 67 dana. U našem istraživanju dobili smo snažnu povezanost trajanja hospitalizacije i težine bolesti. Međutim, nismo dokazali značajnost duljine trajanja hospitalizacije s ishodom bolesti. Dulja hospitalizacija povezana je s lošijim ishodima iz više razloga, prvo zbog povezanosti težine bolesti s duljinom trajanja hospitalizacije, ali i zbog ovisnosti duljeg trajanja hospitalizacije s nastankom komplikacija poput nozokomijalnih infekcija, tromboembolijskih događaja i drugih komplikacija koje povisuju smrtnost. Boravak na JIL i potreba za terapijom kisikom, pogotovo mehaničkom

ventilacijom, te potreba za dijalizom bili su značajno povezani s teškim oblicima bolesti i smrtnim ishodom.

Tijekom pandemije COVID-19 uočene su varijacije u broju novoregistriranih i hospitaliziranih bolesnika na dnevnoj razini, kao i periodične oscilacije. Takve varijacije nazvane su valovima, a do sada je u Hrvatskoj zabilježeno četiri takva epidemijska vala (3). Podaci iz ovog istraživanja prikazuju kretanje broja hospitaliziranih bolesnika tijekom prvog epidemijskog vala za vrijeme kojega je broj dnevno hospitaliziranih bolesnika u Klinici varirao od jednog do 13 na dan, s najvećim brojem dnevno hospitaliziranih 23. ožujka. Počevši u travnju broj dnevno hospitaliziranih bolesnika je postupno opadao da bi tijekom svibnja dnevno bio hospitaliziran svega jedan ili nijedan bolesnik, a od 11. lipnja zabilježen je kraj prvog epidemijskog vala tijekom kojega danima nije bilo novih hospitalizacija.

Većina (65%) naših bolesnika imala je pozitivnu epidemiološku anamnezu. Najčešće se radilo o poznatom kontaktu s COVID-pozitivnom osobom (53,7% ispitanika), dok je u inozemstvo putovalo preko 20% ispitanika. Najčešće se radilo o putovanju u neku od europskih zemalja (65%) u razdoblju od 14 dana prije pojave simptoma bolesti, u većini slučajeva u Austriju i Italiju. I u drugim susjednim zemljama jugoistočne Europe putovanje u inozemstvo navedeno je kao čest razlog akviriranja COVID-19 u prvom valu epidemije, najčešće u Italiju (2). Preko 40% naših ispitanika bilo je u samoizolaciji prije pojave prvih simptoma bolesti što znači da su bili prošli epidemiološku evaluaciju te bili prepoznati kao osobe potencijalno izložene SARS-CoV-2.

Liječenje se provodilo prema preporukama u ranom periodu epidemije, što je uključivalo lijekove za koje kasnije nije dokazano da imaju značajan utjecaj na ishod bolesti, te nisu korišteni određeni lijekovi koji su kasnije ušli u smjernice poput remdesivira. Od ciljane terapije u ovom razdoblju propisivao se hidroksiklorokin (ili klorokin-fosfat kada nije bilo dostupnog hidroksiklorokina), hidroksiklorokin u kombinaciji s azitromicinom, lopinavir/ritonavir, azitromicin samostalno, glukokortikoidi samostalno, ili kombinacije ovih lijekova. Azitromicin je naveden kao ciljana antivirusna terapija ako je primljen u svrhu liječenja COVID-19, dok se terapija azitromicinom ili drugim antibioticima nije računala kao ciljana terapija ako je dana pacijentima za dokazanu bakterijsku infekciju ili sumnjom na istu nepovezanom s COVID-19.

Samo simptomatsku terapiju primale su osobe s blagim oblikom bolesti i neki bolesnici sa srednje teškim oblikom bolesti ako je procijenjeno da zbog kliničke slike ili komorbiditeta nemaju povišeni rizik od loših ishoda. U osoba s procijenjenim višim rizikom u srednjem obliku bolesti ili težim oblicima, davana je jedna ili više antivirusnih i/ili imunomodulatornih terapija, ovisno o indikacijama i faktorima rizika bolesnika. U to vrijeme to su bili hidroksiklorokin, azitromicin,

lopinavir/ritonavir i glukokortikoidi. Najviše propisivan bio je hidroksiklorokin (59 ispitanika, 22,3%). Osobe s težom kliničkom slikom primale su antivirusne i imunomodulatorne lijekove poput hidroksiklorokina, azitromicina, lopinavira-ritonavira i glukokortikoida. Međutim, u ishodima bolesti nismo dokazali značajnu povezanost preživljenja s bilo kojom od ovih terapija.

U skupini kritično oboljelih bolesnika, kojih je bilo 32 (18,3%), preminuo je 21 (65,6%) bolesnik. Od njih je mehaničku ventilaciju trebalo 90,6%, a dijalizu 36,7%. Od terapije su najčešće primali hidroksiklorokin, u kombinaciji s (40,0%) ili bez (36,7%) azitromicina, zatim lopinavir/ritonavir (20,0%), glukokortikoide (16,7%) i azitromicin samostalno (13,3%). Samo dvije kritično oboljele osobe nisu primale ciljanu terapiju za vrijeme boravka u Klinici.

## 7. Zaključci

Rezultati ovog istraživanja dali su demografski, epidemiološki i klinički prikaz te prikaz liječenja bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 bolesti u prvom valu pandemije te istražili ovisnost kliničkih kriterija te radioloških i laboratorijskih pretraga i mjera intenzivnog liječenja s težinom i ishodom bolesti.

Dokazali smo da u našoj skupini povećan rizik za nepovoljniji ishod bolesti imaju osobe starije od 65 godina, osobe koje su dulje hospitalizirane, s više od jednog komorbiditeta i kardiovaskularnim bolestima, lošijom saturacijom kisikom, višom respiratornom frekvencijom i višim MEWS score-om pri prijemu, promjenama na RTG snimkama pluća, i potrebe za kisikom, dijalizom ili boravkom u JIL.

Zaključujemo da COVID-19 ima smrtni rizik koji treba uzeti u obzir te ozbiljno razmotriti hospitalizaciju i bolničko liječenje bolesnika koji pri prijemu imaju više od 65 godina, trebaju nadomjesnu terapiju kisikom, loš MEWS score i višu respiratornu frekvenciju, dispnoični su, imaju nalaze intersticijske upale na RTG snimkama te promjene u laboratorijskim nalazima.

Bolesnici koji su imali blagi oblik bolesti rijetko su imali nepovoljan ishod usprkos samo simptomatskoj terapiji, što upućuje na to da oni ne trebaju bolničku terapiju osim u prisutnosti navedenih kliničkih pokazatelja ili drugih čimbenika rizika.

U budućnosti treba istražiti na većim uzorcima prediktivne varijable za loš ishod bolesti, kako bi osobe s povećanim rizikom razvoja težih oblika bolesti bile hospitalizirane na vrijeme. Osim toga, lijekovi korišteni za liječenje COVID-19 su još uvijek nedovoljno dokazanog učinka, stoga u budućnosti treba napraviti veće studije o njihovoj efikasnosti.

## 8. Zahvala

Srdačno zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Roku Čivljaku na strpljenju, trudu i pomoći u analizi podataka i pisanju ovoga rada. Bez njegovih uputstva i mogućnosti koje mi je pružio ovaj rad ne bi bio moguć.

Zahvaljujem svim zaposlenicima I. odjela Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ koji su uvijek bili pristupačni, dobronamjerni i spremni pomoći tijekom mogeg rada. Zahvaljujem im na pomoći i iskazanoj brizi.

Zahvaljujem mag. mol. biol. Kristianu Boduliću na pomoći sa statističkom analizom podataka i općenito radom na bazi podataka.

Na kraju zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na pomoći i podršci na ovom radu, studiju te u životu općenito.

## 9. Literatura

- 1) Čivljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: what's next?. *Croat Med J.* 2020;61(1):1–4.
- 2) Puca E, Čivljak R, Arapović J, Popescu C, Christova I, Raka L i sur. Short epidemiological overview of the current situation on COVID-19 pandemic in Southeast European (SEE) countries. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(5):433–7.
- 3) Hrvatski zavod za javno zdravstvo. (2021.). COVID-19 – izvješće HZJZ-a. [Internet], Zagreb. [pristupljeno 26.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>
- 4) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
- 5) Svjetska zdravstvena organizacija. (2020.). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 94 [Internet], Zagreb. [pristupljeno 27.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>
- 6) Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. Klinička infektologija. Zagreb, Medicinska naklada; 2019. str. 596–605.
- 7) Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect.* 2020;35:100679.
- 8) Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology.* 2017;39(5):529–39.
- 9) Senga M, Arabi YM, Fowler RA. Clinical spectrum of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Public Health.* 2017;10(2):191-194.
- 10) Svjetska zdravstvena organizacija. Regionalni odjel za istočni Mediteran. MERS situation update, September 2019; 2019. [pristupljeno 04.07.2021.]. Dostupno na: <https://applications.emro.who.int/docs/WHOEMCSR417E-eng.pdf?ua=1>
- 11) Tsatsakis A, Calina D, Falzone L i sur. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol.* 2020;146:111769.

- 12) Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
- 13) Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, Hens N. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(17):2000257.
- 14) Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV Viral Load Dynamics, Duration of Viral Shedding and Infectiousness: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13–e22.
- 15) 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;324(8):782–793.
- 16) Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K i sur. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–32 (2020).
- 17) Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C i sur. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422.
- 18) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147.
- 19) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847.
- 20) Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708.
- 21) Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A i sur. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761–770.
- 22) Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1667–71.
- 23) Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440.



- 24) Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Najnovije smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19; 2020. [pristupljeno 23.06.2021.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Smjernice\\_COVID\\_19\\_27\\_11\\_2020.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Smjernice_COVID_19_27_11_2020.pdf)
- 25) Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020;41(2):145–151.
- 26) Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L i sur. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985.
- 27) Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D i sur. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. 2021;76(2):428–455.
- 28) Cooper GM, Hausman RE. Stanica, Molekularni pristup. Zagreb, Medicinska naklada; 2010. str. 128–129.
- 29) Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843–44.
- 30) Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S i sur. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8(8):CD013705.
- 31) Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC i sur. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2516.
- 32) Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1094–99.
- 33) Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, Marcucci R, Tripodi A. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfus. 2020;18(3):167V169.
- 34) National Institutes of Health. Therapeutic Management of Adults With COVID-19; 2021. [pristupljeno 07.07.2021.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/therapeutic-management/>

- 35) Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2199–2206.
- 36) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G i sur. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99.
- 37) Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):641–648.
- 38) Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N i sur. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35(11):3308–14.
- 39) Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106020.
- 40) Sivapalan P, Suppli Ulrik C, Sophie Lapperre T, Dahlin Bojesen R, Eklöf J, Browatzki A i sur. ProPAC-COVID study group. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19-a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021:2100752.
- 41) Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106103.
- 42) Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2085–94.
- 43) Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973–87.
- 44) Rundle CW, Presley CL, Militello M, Barber C, Powell DL, Jacob SE i sur. Hand hygiene during COVID-19: Recommendations from the American Contact Dermatitis Society. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1730–37.
- 45) van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA i sur. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 12, 267 (2021).

- 46) Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED. Pregled statusa ocjene i odobravanja lijekova i cjepiva; 2019. [pristupljeno 07.04.2021.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Pregled-statusa-ocjene-i-odobravanja-lijekova-i-cjepiva/>
- 47) Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv COVID-19: Najčešća pitanja i odgovori; 2021. [pristupljeno 26.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protiv-covid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>
- 48) Svjetska zdravstvena organizacija. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines; 2021. [pristupljeno 28.06.2021.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjww-CGBhALEiwAQzWxOpGtfIFPpDcggOwVYKur2XHPfuvU6\\_arcJD5jMLEULe4Mf4SZDY1KxoC1ooQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjww-CGBhALEiwAQzWxOpGtfIFPpDcggOwVYKur2XHPfuvU6_arcJD5jMLEULe4Mf4SZDY1KxoC1ooQAvD_BwE)
- 49) Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E i sur. A global database of COVID-19 vaccinations. Nat Hum Behav (2021.) [pristupljeno 27.06.2021.]. Dostupno na: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- 50) Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Koronavirus – statistički pokazatelji za Hrvatsku i EU; 2021. [pristupljeno 26.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>

## 10. Životopis

Eva Smiljanić rođena je 11. lipnja 1996. godine u Zagrebu. Godine 2014. maturira II. gimnaziju u Zagrebu, te iste godine upisuje Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje diplomira 2021. godine.

Od 2014. do 2018. drži demonstraturu na Katedri iz anatomije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivni je član Studentske sekcije za anesteziologiju, u sklopu koje je volontirala na predtrijaži u KB Sv. Duh za vrijeme COVID-19 pandemije. Osim toga volontirala je u Bolnici za medvjediće Zagreb.