

Uloga upalnog odgovora i težine bolesti kao kliničkog pretkazatelja razvoja anksioznosti, depresivnosti i posttraumatskog stresnog poremećaja u bolesnika hospitalno liječenih od COVID 19

Lucijanić, Dijana

Doctoral thesis / Disertacija

2025

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:608445>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dijana Lucijanić

**Uloga upalnog odgovora i težine bolesti kao kliničkog pretkazatelja razvoja
anksioznosti, depresivnosti i posttraumatskog stresnog poremećaja u bolesnika
hospitalno liječenih od COVID-19**

DISERTACIJA



Zagreb, 2025

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dijana Lucijanić

**Uloga upalnog odgovora i težine bolesti kao kliničkog pretkazatelja razvoja
anksioznosti, depresivnosti i posttraumatskog stresnog poremećaja u bolesnika
hospitalno liječenih od COVID-19**

DISERTACIJA

Zagreb, 2025

Disertacija je izrađena u Respiracijskom centru Kliničke bolnice Dubrava i Klinici za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelji rada: Prof.dr.sc. Alma Mihaljević-Peješ, dr.med

Doc.dr.sc. Nevenka Piskač-Živković, dr.med

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Almi Mihaljević Peješ na stručnom vodstvu, nesebičnoj pomoći i savjetima prilikom izrade disertacije.

Zahvaljujem komentorici doc.dr.sc. Nevenki Piskač na savjetima i usmjeravanju prilikom rada u respiracijskom centru

Zahvaljujem dr.sc. Marku Lucijaniću na pomoći i stručnim rješenjima oko strukture i statistike vezanim uz izradu disertacije.

Hvala mojoj obitelji za ljubav i podršku.

SADRŽAJ

1	UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1	Koronavirusi	3
1.2	COVID-19.....	4
1.2.1	Epidemiologija i patogenezna	5
1.2.2	Kliničke značajke	6
1.2.3	Dijagnoza.....	7
1.2.4	Psihičke posljedice povezane s COVID-19.....	9
1.3	Depresija	12
1.4	Stres	15
1.5	Anksioznost	16
1.6	Posttraumatski stresni poremećaj.....	17
2	HIPOTEZA	19
3	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	20
3.1	OPĆI CILJ.....	20
3.2	SPECIFIČNI CILJEVI:.....	20
4	MATERIJALI I METODE	21
4.1	Ispitanici	21
4.2	Postupci.....	21
4.2.1	Ocjenske ljestvice.....	22
4.2.2	Prediktivne varijable	22
4.3	STATISTIČKE METODE	27
5	REZULTATI	29
5.1	Obilježja ispitanika	29
5.1.1	Opća obilježja	29
5.1.2	Komorbiditeti	32
5.2	Težina COVID-19 bolesti, tijekom liječenja i laboratorijski nalazi	33
5.3	IES-R tijekom i tri mjeseca nakon hospitalizacije	37
5.3.1	PTSP.....	37
5.4	DASS21 tijekom i tri mjeseca nakon hospitalizacije.....	41
5.4.1	Depresivnost	41

5.4.2	Anksiozni simptomi	45
5.4.3	Stres	49
5.5	Povezanost kliničkih karakteristika s PTSP-om	53
5.5.1	PTSP tijekom hospitalizacije.....	53
5.5.2	PTSP nakon tri mjeseca	58
5.6	Povezanost kliničkih karakteristika s depresivnim simptomima	63
5.6.1	Depresivnost tijekom hospitalizacije	63
5.6.2	Depresivni simptomi nakon tri mjeseca.....	68
5.7	Povezanost kliničkih karakteristika sa simptomima anksioznosti	73
5.7.1	Anksioznost tijekom hospitalizacije	73
5.7.2	Anksioznost nakon tri mjeseca	78
5.8	Povezanost kliničkih obilježja sa stresom	83
5.8.1	Stres tijekom hospitalizacije	83
5.8.2	Stres nakon tri mjeseca.....	89
5.9	Međudnos rezultata IES-R i DASS-21 upitnika	95
6	RASPRAVA	98
7	ZAKLJUČCI	110
8	SAŽETAK	111
9	SUMMARY	112
10	LITERATURA	113
11	ŽIVOTOPIS	119

POPIS OZNAKA I KRATICA

COVID 19	Koronavirusna bolest 2019 prema eng. Coronavirus disease
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SARSCov2	Koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2
MERS	Respiratorni sindrom Bliskog istoka
RNK	Ribonukleinska kiselina
IL-2	Interleukin -2
TNF-alfa	Faktor tumorske nekroze alfa
ARDS	Sindrom akutnog respiratornog distresa
ACE-2	Angiotenzin konvertirajući enzim
CRP	C-reaktivni protein
SE	Sedimentacija eritrocita
ALT	Alanin aminotransferaza
AST	Aspartat aminotransferaza
LDH	Laktat dehidrogenaza
CT	Kompjuterizirana tomografija
RT-PCR	Reakcija lančane polimeraze u stvarnom vremenu prema
ELISA	Enzimski imunoesej
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
IGM	Imunoglobulin M
IGG	Imunoglobulin G
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Virus ljudske imunodeficijencije
NHS	National Health Service
DSM	Diagnostical and Statistical Manual
MDD	Veliki depresivni poremećaj
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
ICD	International Classification of Diseases

HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal
PTSP	Postrumatski stres sindrom
MEWS	Modified Early Warning Score
DASS-21	Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa
IES-R	Impact of Events Scale revised
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PCT	Prokalcitonin
SII	Indeks sustavne imunološke upale
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
BDNF	Neurotrofni faktor porijeklom iz mozga

1 UVOD I SVRHA RADA

Respiratorni virusi inficiraju gornje dišne puteve čovjeka, uglavnom uzrokujući blaže oblike bolesti. Međutim, kod ranjivih populacija, kao što su novorođenčad, dojenčad, starije osobe i osobe oslabljenog imuniteta, ovi oportunistički patogeni također mogu utjecati na donji respiratorni trakt, uzrokujući težu bolest (npr. upalu pluća). Respiratorni virusi također mogu pogoršati astmu i dovesti do raznih sindroma respiratornog distresa. Budući da se mogu brzo prilagoditi i prijeći barijeru vrste, neki od ovih patogena, poput gripe A i SARS-CoV, povremeno su uzrokovali epidemije ili pandemije, te su bili povezani s ozbiljnijim kliničkim bolestima, pa čak i smrtnošću. Već nekoliko desetljeća, podaci objavljeni u znanstvenoj literaturi također pokazuju da nekoliko respiratornih virusa ima neuroinvazivne sposobnosti, budući da se mogu širiti iz dišnog trakta u središnji živčani sustav (SŽS). Virus koji inficiraju ljudske stanice središnjeg živčanog sustava tada mogu uzrokovati različite vrste encefalopatije, uključujući encefalitis i dugotrajne neurološke bolesti. Poput drugih dobro poznatih neuroinvazivnih ljudskih virusa, respiratorni virusi mogu oštetiti izravno središnji živčani sustav ili inducirati pogrešno usmjereni imunološki odgovor tj. autoimuni odgovor kod osjetljivih pojedinaca(1).

Pandemija teškog akutnog respiratornog sindroma Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) započela je u Kini u prosincu 2019. god. Pacijentu u bolnici Wuhan Jinyintan u provinciji Hubei u Kini dijagnosticirana je upala pluća uzrokovana novom koronavirusnom bolešću, nazvanom COVID-19. Rogers i suradnici u radu objavljenom 2020. opisali su novu respiratornu infekciju koja se pojavila krajem prosinca 2019. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), pandemija koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) do 2022. godine pogodila je gotovo 500 milijuna ljudi diljem svijeta, s više od 6 milijuna smrtnih slučajeva. Dob bolesnika kretala se od samo 2 dana do 100 godina. Više od tri četvrtine oboljelih bilo je u dobi između 30 i 69 godina. Nešto više od polovice bili su muškarci (2).

Većina pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 su asimptomatski ili imaju blage simptome. Međutim, jedan od pet pacijenata zaraženih SARS-CoV-2 ima teške akutne kliničke manifestacije koje karakteriziraju sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), imunološki odgovor koji dovodi

do upalnog i prokoagulantnog stanja i smrti. Nadalje, nakon akutne faze COVID-19, postojani i dugotrajni simptomi primijećeni su kod nekih pacijenata bez obzira na težinu bolesti. Zabilježeno je da se simptomi kao što su disfunkcija pluća, psihopatološke tegobe i kognitivna oštećenja nastavljaju mjesecima nakon akutnog COVID-19. Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i skrbi (NICE) nazvao je ove dugotrajne simptome nakon infekcije "post-COVID-19 sindromom", definirajući ih kao nove i/ili trajne znakove i simptome više od 12 tjedana nakon SARS-CoV-2 infekcija.

Studije prošlih respiratornih virusnih pandemija sugeriraju da se različiti tipovi neuropsihijatrijskih simptoma mogu pojaviti u kontekstu akutne virusne infekcije ili nakon različitih vremenskih razdoblja nakon infekcije. Izvještaji iz 18. i 19. stoljeća sugeriraju da su posebno pandemije gripe bile obilježene povećanom učestalošću različitih neuropsihijatrijskih simptoma, kao što su nesanica, tjeskoba, depresija, manija, psihoza, suicidalnost i delirij (3). Na primjer, encephalitis lethargica je upalni poremećaj SŽS-a obilježen hipersomnolencijom, psihozom, katatonijom i parkinsonizmom, čija se učestalost povećala u vrijeme pandemije "španjolske" gripe početkom 20. stoljeća. Tijekom pandemije gripe (H1N1) 2009. i drugih koronavirusnih infekcija (epidemija SARS-CoV-1 2003. i izbijanje koronavirusa bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV) 2012. god.), prijavljeno je nekoliko neuropsihijatrijskih posljedica, uključujući narkolepsiju, epi napadaje, encefalitis, encefalopatiju, Guillain-Barreov sindrom i druge neuromuskularne i demijelinizirajuće procese (4).

Godine 2020. počela su se pojavljivati izvješća o akutnim simptomima povezanim sa središnjim živčanim sustavom kod osoba zaraženih COVID-19 (5), o čijim se neurološkim manifestacijama i mehanizmima raspravljalo u časopisu Brain, Behavior, Immunity (6, 7). Međutim, osim akutne infekcije, odgođeni ili kronični učinci ove pandemije, posebice na javno mentalno zdravlje, neće se u potpunosti procijeniti još nekoliko godina. Stoga su pravovremena i longitudinalna istraživanja mogućih neuropsihijatrijskih ishoda povezanih s COVID-19 važna u nadzoru bolesti i terapijskim strategijama utemeljenim na dokazima.

Epidemije su neizbježne, ali epidemija novim koronavirusom SARS-CoV-2 je druga pandemija zarazne bolesti koja je zaprijetila čovječanstvu u 21. stoljeću, nakon pandemije influence 2009. god. Što manje znamo o određenoj prijetnji raste strah i osjećaj neizvjesnosti te se nerijetko javljaju i ponašanja kojima se pokušava vratiti osjećaj kontrole, kao na primjer masovna kupovanja i stvaranje zaliha hrane i potrepština, kupovina zaštitnih sredstava i maski i sl.

COVID-19 brzo se proširio izvan granica Kine. Dana 11. ožujka 2020. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. WHO prema World Health Organization) proglasila je pandemiju. Do početka travnja SZO je izvijestila da je u svijetu bilo 1,25 milijuna potvrđenih slučajeva i više od 69 000 smrtnih slučajeva.

Postalo je jasno da COVID-19 predstavlja dva velika zdravstvena problema. Prvi problem je spoznaja da je bolest uzrokovana samim virusom, što je obično ograničavajuće u liječenju, a može biti smrtonosna, posebno kod ranjivih, starijih osoba i osoba s drugim zdravstvenim problemima. Drugi problem su tjeskoba i panika koje je spoznaja o pandemiji izazvala kod ljudi diljem svijeta.

1.1 Koronavirusi

SARS-CoV-2 novi je beta CoV koji pripada istom podrodu kao i koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS-CoV) i bliskoistočni koronavirus respiratorni sindrom (MERS-CoV), koji su prethodno bili uključeni u SARS-CoV i MERS-CoV epidemije sa stopama smrtnosti do 10 % odnosno 35 % (8).

Iako je podrijetlo SARS-CoV-2 trenutačno nepoznato, pretpostavlja se da potječe od životinje što implicira zoonotski prijenos. Genomske analize sugeriraju da je SARS-CoV-2 vjerojatno evoluirao iz soja pronađenog kod šišmiša. Genomska usporedba između sekvence ljudskog SARS-CoV-2 i poznatih životinjskih koronavirusa doista je otkrila visoku homologiju (96 %) između SARS-CoV-2 i betaCoV RaTG13 šišmiša (*Rhinolophus affinis*). Pretpostavlja se da je SARS-CoV-2 napredovao od šišmiša do srednjih domaćina kao što su pangolini i kune, a zatim do ljudi.

Kao i drugi RNK virusi, SARS-CoV-2, dok se prilagođava svojim novim ljudskim domaćinima, sklon je genetskoj evoluciji s razvojem mutacija tijekom vremena, što rezultira mutantnim varijantama koje mogu imati različite karakteristike od svojih predačkih sojeva. Tijekom ove pandemije

opisano je nekoliko varijanti SARS-CoV-2 među kojima SZO samo nekoliko njih smatra zabrinjavajućima s obzirom na njihov utjecaj na globalno javno zdravlje (9).

1.2 COVID-19

Svjetska zdravstvena organizacija dala je ime bolesti uzrokovanoj koronavirusom "Coronavirus disease 2019", COVID-19 (10). Simptomi bolesti COVID-19 pojavljuju se nakon razdoblja inkubacije od 2 do 14 dana s prosječnim razdobljem od 5.2 dana. Najčešće je početak COVID-19 bolesti obilježen vrućicom, suhim kašljem, umorom i bolovima u mišićima s drugim simptomima kao što su glavobolja, limfopenija i dispneja. Neki ljudi mogu imati proljev ili mučninu 1 – 2 dana prije infekcije (11). Bolesnici se mogu suočiti s poteškoćama u disanju pet dana nakon pojave infekcije i sindromom akutnog respiratornog distresa (ARDS) najčešće osmog dana. Ako se stanje bolesnika pogorša, mogu imati abdominalne tegobe i upalu pluća s drugim funkcionalnim smetnjama ovisno o imunološkom i zdravstvenom stanju (12). Raspon trajanja od početka infekcije do smrti kreće se od 6 do 41 dana, s prosjekom od 14 dana. To razdoblje ovisi o nekoliko čimbenika kao što su dob i zdravlje, a kraće je za bolesnike s komorbiditetima i starije od 70 godina.

Prema izvješćima, prijenos SARS-CoV-2 s čovjeka na čovjeka moguć je kada je osoba u fazi inkubacije ili pokazuje simptome, dok su neke osobe zarazne i ostaju asimptomatske. Prijenos se događa udisanjem respiratornih kapljica ($>10\ \mu\text{m}$) izdahnutog virusa zaražene osobe (unutar 1 m). Virus ostaje u zraku dulje vrijeme. Prijenos se također događa kontaktom sa zaraženim površinama kao što je koža na kožu i dodir zaraženog neživog predmeta, zatim posredstvom usta, nosa ili očiju (13). Zabilježeno je da SARS-CoV-2 preživi nekoliko sati na kontaminiranim metalnim površinama i spužvama. Kirurške rukavice od lateksa, ako se ne promijene nakon rukovanja zaraženim pacijentom, povećavaju mogućnost prijenosa dodirnom. Potrebno je procijeniti relativne doprinose velikih respiratornih kapljica, manjih aerosola u zraku ($<5\ \mu\text{m}$) i izravnih površinskih kontakata prijenosnosti SARS-CoV-2 kako bi se omogućila učinkovita kontrola prijenosa i infekcije.

Također treba uzeti u obzir fekalni put prijenosa jer je SARS-CoV-2 otkriven u uzorcima stolice zaraženih pacijenata. Prethodno je objavljeno da SARS-CoV može preživjeti u uzorcima stolice do 4 dana (13).

1.2.1 Epidemiologija i patogeneza

Infekcija se prenosi velikim kapljicama koje se stvaraju tijekom kašljanja i kihanja simptomatskih pacijenata, ali je također mogu prenijeti asimptomatske osobe i prije pojave simptoma (14). Sve su dobi osjetljive. Studije su pokazale veće virusno opterećenje u nosnoj šupljini u usporedbi s grlom bez razlike u virusnom opterećenju između simptomatskih i asimptomatskih osoba. Bolesnici mogu biti zarazni sve dok traju simptomi, pa čak i nakon kliničkog oporavka. Zaražene kapljice mogu se proširiti 1 – 2 m i taložiti na površinama. Virus može ostati vitalan na površinama danima u povoljnim atmosferskim uvjetima, ali ga uobičajeni dezinficijensi poput natrijevog hipoklorita, vodikovog peroksida itd. uništavaju za manje od minute (15). Infekcija se dobiva ili udisanjem tih kapljica ili dodirivanjem njima kontaminiranih površina, a zatim dodirivanjem nosa, usta i očiju. Virus je također prisutan u stolici te se također pretpostavlja kontaminacija opskrbe vodom i naknadni prijenos aerosolizacijom/fekooralnim putem. Prema trenutačnim informacijama, transplacentalni prijenos s trudnice na fetus nije opisan. Međutim, opisana je neonatalna bolest uzrokovana postnatalnim prijenosom. Razdoblje inkubacije varira od 2 do 14 dana (medijan 5 dana). Studije su identificirale angiotenzin receptor 2 (ACE2) kao receptor preko kojeg virus ulazi u respiratornu sluznicu.

Brojne studije pokazuju da koronavirusi imaju mnogo neurotropnih sojeva, poput bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV i SARS-CoV). Manifestacije unutar SŽS-a također se opažaju nakon infekcije SARS-CoV-2. Jedan od mehanizama kojim utječe na druge organe je njegova sposobnost da se veže za ACE2 receptore (tip 2 angiotenzin-konvertirajućeg enzima), koji su prisutni u različitim tkivima, a najvažnije je SŽS. Vezanje šiljastog glikoproteina na ACE2 receptor koji je raspoređen po cijelom tijelu posreduje u infekciji stanice domaćina. Ovi neurotropni patogeni mogu pristupiti SŽS-u prolaskom kroz poremećenu krvno-moždanu barijeru ili retrogradnim aksonskim transportom (16). U središnjem živčanom sustavu SARS-CoV-2 može

uzrokovati demijelinizaciju, neurodegeneraciju i starenje stanica. To može rezultirati ubrzanim starenjem mozga, što može uzrokovati ili pogoršati simptome depresije. Neuralna oštećenja mogu se pojaviti zajedno s respiratornim simptomima ili nakon oporavka pacijenta zbog SARS-CoV-2 infekcije različitih tipova živčanih stanica u mozgu ili zbog nuspojava citokinske oluje na sistemskoj razini. Drugi mehanizam putem kojeg virus može ući u živčani sustav je retrogradni transport olfaktornog bulbusa. Postoje izvješća o Parkinsonizmu nakon infekcije sa SARS-CoV-2, za koji se smatra da se razvija kada virus koristi olfaktorni put da dosegne i napadne područje substantia nigra putem izravne nigro-olfaktivne veze.

1.2.2 Kliničke značajke

Kliničke su značajke bolesti COVID-19 različite, kreću se u rasponu od asimptomatskog stanja do sindroma akutnog respiratornog distresa i multiorganske disfunkcije. Uobičajene kliničke značajke uključuju vrućicu (ne u svim slučajevima), kašalj, grlobolju, glavobolju, umor, glavobolju, mialgiju i nedostatak zraka. Opisan je i konjuktivitis. Stoga se ne mogu razlikovati od drugih respiratornih infekcija. U podskupini pacijenata do kraja prvog tjedna bolest može napredovati do upale pluća, zatajenja disanja i smrti. Ova progresija povezana je s ekstremnim porastom upalnih citokina uključujući IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A i TNF α (17). Medijan vremena od pojave simptoma do dispneje bio je 5 dana, hospitalizacije 7 dana i sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) najčešće 8 dana. Potreba za prijemom na intenzivnu njegu bila je u 25 – 30 % oboljelih pacijenata u objavljenim serijama. Uočene komplikacije uključivale su akutno oštećenje pluća, ARDS, šok i akutno oštećenje bubrega. Oporavak je započeo u 2. ili 3. tjednu. Medijan trajanja boravka u bolnici u onih koji su se oporavili bio je 10 dana. Neželjeni ishodi i smrt češći su u starijih osoba i onih s popratnim bolestima (50 – 75 % smrtnih slučajeva). Stopa smrtnosti u hospitaliziranih odraslih bolesnika kretala se od 4 do 11 %. Procjenjuje se da se ukupna stopa smrtnosti kreće između 2 i 3 %.

Slično tome, težina i stopa smrtnosti kod pacijenata izvan Kine bili su blaži. Vjerojatno ili zbog pristranosti odabira pri čemu su slučajevi prijavljeni iz Wuhana uključivali samo teške slučajeve ili zbog predispozicije azijske populacije virusu zbog veće ekspresije ACE2 receptora na respiratornoj sluznici (18).

1.2.3 Dijagnoza

Klinička dijagnoza bolesti COVID-19 temelji se na simptomima virusnih infekcija donjeg respiratornog trakta uključujući groznicu, umor, suhi kašalj i otežano disanje, no skupljanje dokaza ukazuje na neklasične simptome kao što su mučnina, povraćanje, proljev, mialgija, anosmija i ageuzija kod infekcije SARS-CoV-2. U teškim slučajevima mogu se pojaviti komplikacije poput sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS), tromboze, miokarditisa, ventrikularnih aritmija, hemodinamske nestabilnosti, cerebrovaskularnih komplikacija, encefalitisa i zatajenja jetre ili bubrega (19). Uz opće kliničke simptome i povijest bliskog kontakta s dijagnosticiranom osobom postoje laboratorijski dijagnostički alati za potvrdu infekcije COVID-19. Rutinski laboratorijski testovi koji se koriste za dijagnosticiranje sličnih zaraznih bolesti nisu primjenjivi za COVID-19 zbog nedostatka specifičnosti. Na primjer, broj leukocita obično je normalan u bolesnika s COVID-19; međutim, kao što je prije spomenuto, limfopenija (broj limfocita < 1000) može se javiti kod težih oblika bolesti. Broj trombocita obično je normalan ili blago nizak, ali u kritičnim slučajevima produljeno protrombinsko vrijeme, trombocitopenija, povišeni D-dimer i niske razine fibrinogena mogu se vidjeti kao posljedica aktivacije koagulacije i potrošnje faktora zgrušavanja (20). Upalni markeri kao što su C reaktivni protein (CRP) i brzina sedimentacije eritrocita (SE) općenito su povišeni; količine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), protrombinskog vremena, kreatinina, kreatin fosfokinaze (CPK), laktat dehidrogenaze (LDH) i feritina mogu se povećati s napredovanjem bolesti kao posljedicom opće upale (21). Radiološki nalazi, primjerice RTG prsnog koša, mogu biti normalni u ranim stadijima bolesti, ali pokazuju obostrane infiltracije u uznapredovalim stadijima. Skeniranje kompjutoriziranom tomografijom (CT) osjetljivije je i specifičnije od običnog rendgenskog snimanja i općenito pokazuje infiltracije, zamućenja i subsegmentalne konsolidacije u zahvaćenom pluću.

Najspecifičnije su dijagnostičke pretrage za bolest COVID-19 molekularne i serološke laboratorijske pretrage. Prvi je korak u molekularnoj dijagnostici pravilno uzimanje uzoraka. Uzorak testa amplifikacije nukleinske kiseline može se uzeti iz gornjeg respiratornog trakta (nazofaringealni i orofaringealni bris ili ispiranje) ili donjeg respiratornog trakta (sputum,

endotrahealni aspirat ili bronhoalveolarna lavaža). RNK SARS-CoV-2 također je otkrivena u uzorcima krvi i stolice pacijenata. U smrtnim slučajevima može se dijagnosticirati putem autopsije plućnog tkiva. Serološki se uzorci prikupljaju iz periferne krvi bolesnika.

1.2.3.1 Testovi amplifikacije nukleinskih kiselina

Trenutačno se dijagnoza većine sumnjivih slučajeva na COVID-19 potvrđuje testom lančane reakcije polimeraze reverzne transkripcije u stvarnom vremenu (rRT-PCR) koji otkriva jedinstvene sekvence SARS-CoV-2 RNK. Iako je otkrivanje RNK iz respiratornih uzoraka (obično nazofarinksa) standard za dijagnozu COVID-19, osjetljivost testiranja varira s vremenom uzorkovanja nakon izlaganja. Jedna studija pokazala je osjetljivost od 33 % 4 dana nakon izlaganja, 62 % na dan pojave simptoma i 80 % 3 dana nakon pojave simptoma [54]. Uz nedovoljno vrijeme nakon izlaganja, neadekvatno prikupljanje uzoraka različiti izvori uzorkovanja (bronhoalveolarna tekućina za ispiranje s 93 %, sputum 72 %, brisevi nosa 63 %, brisevi ždrijela 32 % osjetljivosti) i tehničke poteškoće drugi su čimbenici koji doprinose lažno negativnim rezultatima RT-PCR testova (22).

1.2.3.2 Serološko testiranje

Serološka istraživanja mogu se koristiti za proučavanje tekućeg izbijanja, kao i za retrospektivnu procjenu izbijanja, međutim, križna reaktivnost na prethodne koronavirus (npr. koronavirus obične prehlade) i vremenski jaz između izloženosti i proizvodnje protutijela mogu biti izazovni. Unatoč tome, kada su rRT-PCR testovi negativni i postoje jaki epidemiološki dokazi infekcije SARS-CoV-2, upareni uzorci seruma (u akutnoj fazi i fazi oporavka) mogu poduprijeti dijagnozu.

Serološki testovi posebno su vrijedni u epidemiološkim studijama i određivanju razine imuniteta zaražene populacije, uključujući i dijagnosticirane i asimptomatske pojedince. Takve studije mogle bi pružiti primarnu platformu za procjenu primamljive hipoteze poput "imuniteta stada". Visoka stopa lažno negativnih testova amplifikacije nukleinskih kiselina također se smatra razlogom za razvoj dopunskih dijagnostičkih metoda. Osim toga, kao što je prije spomenuto, serološki testovi izvediviji su u malim laboratorijima s manje opreme. U posljednjih nekoliko mjeseci istraživači su proveli nekoliko seroloških istraživanja koristeći različite tehnike uključujući enzimski imunotest (ELISA), kemiluminescentni imunotest (CLIA), indirektni imunofluorescentni

test (IIFT), *lateral flow* imunotest, imunokromatografiju, Western blot testove i testove neutralizacije virusa. Među četirima strukturnim proteinima koronavirusa, uključujući šiljak (S), ovojnicu (E), membranu (M) i nukleokapsid (N), S i N proteini najviše su proučavani antigeni i gotovo sve tehnike u razvoju koncentriraju se na otkrivanje IgM i IgG antitijela proizvedenih protiv ovih molekula (23).

1.2.4 Psihičke posljedice povezane s COVID-19

Kod oboljelih ljudi primjetilo se da postoje i značajne psihičke posljedice najviše vezane uz strah. Tijekom 2020. godine počelo je istraživanje kako bi se širenje pandemije teškog akutnog respiratornog sindroma (COVID-19) moglo povezati s psihijatrijskim implikacijama. Sve više dokaza počelo je upućivati na to da COVID-19 može izazvati upalni odgovor u više organskih sustava, uključujući središnji živčani sustav. Sumnja se da virusna infiltracija središnjeg živčanog sustava uzrokuje neuroupalu, neurodegeneraciju i delirij u nekih bolesnika (7).

Uloga upale i upalnih čimbenika u razvoju velikog depresivnog poremećaja dobro je poznata . Dokazano je da pacijenti koji boluju od upalnih bolesti, kao što su multipla skleroza ili sistemski lupus, a koji su također liječeni citokinima, imaju veće šanse za razvoj depresivnog poremećaja. COVID-19 je bolest koja može uzrokovati sustavnu upalu i oluju citokina (24), te je stoga analogna upalnim bolestima i može doprinijeti razvoju velikog depresivnog poremećaja (VDP).

Upalni citokini su molekule koje posreduju u imunološkom odgovoru nakon aktivacije perifernog imunološkog sustava. Citokini kao što su faktor nekroze tumora alfa (TNF α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin 1 (IL-1) igraju ulogu primarno u pojačavanju staničnog odgovora, dok citokini kao što su interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), interleukin 13 (IL-13) više su povezani s humoralnim odgovorom.

Štoviše, aktivirani upalni proces i njegovi medijatori, kao što je TNF α , uzrokuju promjene u krvno-moždanoj barijeri utječući na endotelne stanice koje tvore barijeru, što zauzvrat dovodi do njezine povećane propusnosti (25). To olakšava drugim citokinima i čimbenicima upale da prođu u mozak.

Citokini vrše brojne radnje u mozgu koje su povezane s razvojem VDP-a, uključujući: aktivaciju osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i indukciju rezistencije na glukokortikoide . Također uzrokuju poremećaje u neurotransmitterskom sustavu, utječu na neuroplastičnost i neurogenezu hipokampusa, kao i remete signalnu kaskadu neurotrofina.

Jedan od izazova za razjašnjavanje mehanizama neuropsihijatrijskih komplikacija povezanih s COVID-19 je SARS-CoV-2 encefalitis ili upala središnjeg živčanog sustava što se očituje vrućicom, žarišnim neurološkim znakovima, pleocitozom cerebrospinalne tekućine, nalazima neuroimaginga i elektroencefalograma (EEG) , može biti teško razlikovati od encefalopatije koja proizlazi iz sistemske (ali ne SŽS) infekcije.

Neuroinvazivni potencijal koronavirusa prijavljen je u bolesnika sa SARS-CoV-1 i pokusnih životinja, a širenje iz respiratornog trakta u središnji živčani sustav moglo bi se dogoditi retrogradnim aksonskim transportom iz perifernih živaca kao što je olfaktorni živac ili putem hematogenog širenja (26). Nakon ulaska u središnji živčani sustav, pokazalo se da koronavirus izaziva smrt neurona kod miševa. Nagađalo se da neuroinvazivni potencijal SARS-CoV-2, posebno medularnih struktura uključenih u disanje (npr. jezgra solitarnog trakta, nucleus ambiguus), može djelomično posredovati u visokoj incidenciji respiratornog zatajenja koja se trenutno viđa kod COVID-19, što zahtijeva daljnje istraživanje.

Kod osoba zaraženih bolesti COVID-19 pojavili su se osjećaji krivnje, tjeskobe i očaja, pojačani tjelesnim učincima infekcije (kašljem, groznicom, hipoksijom) i produljenim boravkom u bolnici. Obitelji pogođenih razvijali su osjećaj krivnje, kajanja i gubitka. Nakon žalovanja tuga će vjerojatno biti složena zbog ograničenja posjećivanja bolesnih ili umirućih u bolnicama, neizvjesnosti oko širenja infekcije i komplikacija u vođenju pogreba. U takvom emocionalno nabijenom okruženju psihološka podrška od vitalne je važnosti.

Pandemija je imala dubok učinak na mentalno zdravlje stanovništva zbog poremećaja u socijalnom , ekonomskom i mentalnom funkcioniranju globalne zajednice. Među stanovništvom bila je povećana prevalencija depresije i anksioznih poremećaja, rizika od samoubojstva, simptoma posttraumatskog stresa i nesanic. Iako je to dijelom uzrokovano strahom od zaraze ili širenja bolesti na voljene-, psihološki učinci karantene također su pridonijeli povećanju osjećaja

depresije, tjeskobe, nesanice i osjećaja društvene nepovezanosti. U međuvremenu, zatvaranje javnih i komercijalnih objekata značajno je poremetilo obrazovne i karijerne planove mlade generacije, a rastuće razine nezaposlenosti i financijskog duga također su pridonijele povećanoj tjeskobi i depresiji .

Rad Mazza i sur. iz 2020. godine jedan je od prvih koji opisuje psihopatološki utjecaj COVID-19 na preživjele nakon hospitalnog liječenja, također uzimajući u obzir učinak kliničkih i upalnih prediktora. U svjetlu gore navedenog, naš je interes za produbljivanje istraživanja biomarkera upale, kako bi se otkrila moguća povezanost između moguće perzistentne upale niskog stupnja opažene kod poremećaja raspoloženja i psihopatološki simptomi pri praćenju kod osoba koje su preživjele COVID-19.

Uzimajući u obzir oskudne preliminarne studije o COVID-19 i prethodne dokaze o izbijanju SARS-a i MERS-a, pretpostavili smo da će osobe koje su preživjele COVID-19 pokazati visoku prevalenciju hitnih psihijatrijskih stanja uključujući poremećaje raspoloženja, anksiozne poremećaje i PTSP. Dostupni podaci u trenutku istraživanja pokazuju da su konfuzija i delirij česta obilježja u akutnoj fazi, ali nije bilo podataka o psihopatologiji u fazi nakon bolesti. Stoga je ova studija imala za cilj istražiti i psihopatološki učinak COVID-19 kod preživjelih nakon 3 mjeseca praćenja, također uzimajući u obzir učinak mogućih čimbenika rizika.

Većina provedenih studija od 2020.g do 2022. g potvrdila je postojanje psihičkih tegoba, a pri tome su korištene različite metodologije (elektronski podatci, ankete uzimane on line ili poštom, ispitanici nakon otpusta) no postojao je nedostak istraživanja na pacijentima oboljelim od COVID-19. Naše je istraživanje prvo koje je ispitivalo psihičko stanje izravno na hospitaliziranim pacijentima u COVID bolnici. Studija nadopunjuje naše znanje o psihološkim reakcijama na novu korona bolest i otkriva utjecaj hipoksije i upalnih parametara kao potencijalnih bioloških markera u podlozi psiholoških poremećaja.

Glavno ograničenje ove studije je njezina presječna priroda koja ne dopušta tumačenje kauzalnosti.

1.3 Depresija

Depresivni poremećaj složen je heterogeni poremećaj koja pogađa više od 280 milijuna ljudi u svijetu. Glavni oblik depresivnog poremećaja je veliki depresivni poremećaj (Major Depressive Disorder). Simptomi su depresivnog poremećaja trajno depresivno raspoloženje, smanjena sposobnost osjećaja zadovoljstva i radosti, promjena tjelesne težine, poremećen san, gubitak energije, sniženo samopoštovanje, poteškoće s koncentracijom, pojačana emocionalna psihomotorna aktivnost u djece i tinejdžera, psihomotorna agitacija ili motorna retardacija, samoozljeđivanje ili suicidalne ideje (27). Pojam suicidalnosti uključuje ideje, pokušaj samoubojstva i smrt zbog samoubojstva. Veliki depresivni poremećaj je uz bipolarni poremećaj, shizofreniju i poremećaj ovisnosti o drogama jedan od najčešćih mentalnih poremećaja kod ljudi koji umru zbog samoubojstva. Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za dijagnozu mentalnog poremećaja (Diagnostical and Statistical Manual 5, u daljnjem tekstu DSM 5), veliki depresivni poremećaj mora pokazivati pet (ili više) simptoma koji traju duže od dva tjedna.

Pet (ili više) sljedećih simptoma bilo je prisutno tijekom dvotjednog razdoblja i predstavlja promjenu u odnosu na prethodno funkcioniranje; barem je jedan od simptoma ili (1) depresivno raspoloženje ili (2) gubitak interesa ili zadovoljstva.

Bitno je ne uključivati simptome koji se jasno mogu pripisati nekom drugom zdravstvenom stanju.

1. Depresivan veći dio dana gotovo svaki dan kao što pokazuje subjektivno izvješće (npr. osjeća se tužno, prazno, beznadno) ili opažanja drugih (npr. čini se uplakan).
2. Izrazito smanjen interes ili zadovoljstvo u svim, ili gotovo svim, aktivnostima veći dio dana gotovo svaki dan (kao što je naznačeno subjektivnim prikazom ili opažanjem).
3. Značajan gubitak težine kada niste na dijeti ili debljanje (npr. promjena više od 5 % tjelesne težine u mjesec dana), ili ocjenao smanjenje, ili povećanje apetita svaki dan.
4. Nesanica ili hipersomnija gotovo svaki dan.

5. Psihomotorna agitacija ili retardacija gotovo svaki dan (opažanja drugih, ne samo subjektivan osjećaj nemira ili usporenosti).
6. Umor ili gubitak energije gotovo svaki dan.
7. Osjećaj bezvrijednosti ili pretjerana ili neprimjerena krivnja (što može biti zabluda) gotovo svaki dan (ne samo samoprijekor ili krivnja zbog bolesti).
8. Smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije, ili neodlučnost, gotovo svaki dan (bilo subjektivnim prikazom ili kako su primijetili drugi).
9. Ponavljajuće misli o smrti (ne samo strah od umiranja), ponovljene suicidalne ideje bez određenog plana ili pokušaja samoubojstva ili određenog plana počinjenja samoubojstva.

B. Simptomi uzrokuju klinički značajan distres ili oštećenje u socijalnom, profesionalnom ili drugom važnom području funkcioniranja.

C. Epizoda se ne može pripisati fiziološkim učincima tvari ili drugom zdravstvenom stanju.

Napomena: Gornji kriteriji predstavljaju veliku depresivnu epizodu.

D. Pojavu velike depresivne epizode ne objašnjava bolje shizoafektivni poremećaj, shizofrenija, shizofreniformni poremećaj, deluzija ili drugi specificirani i nespecificirani spektar shizofrenije i drugi psihotični poremećaji.

E. Nikada nije bilo manične epizode ili hipomanične epizode.

U pogledu manifestacije simptoma depresije suvremena klasifikacija ICD-10 identificira niz kliničkih varijanti depresije koje se klasificiraju prema težini, prisutnosti psihijatrijskih simptoma i recidiva depresivnog poremećaja: epizode umjerene depresije (pokazuju se četiri ili više simptoma; F32.1) i teške depresije bez psihotičnih simptoma (obično s brojnim simptomima, uglavnom sa sniženim samoocjenjivanjem i suicidalnim mislima i pokušajima; F32.2) te

rekurentna (ponovljena) depresivna epizoda umjerenog ili teškog stupnja (F33.2 – F33.3). Prema prijedlogu buduće klasifikacije MKB 11, depresivni se poremećaj može odrediti s obzirom na njegovu težinu, kao i u MKB 10, samo pojedina epizoda gubi mogućnost diferenciranja je li sa somatizacijom ili nije, ali se i u srednje tešku epizodu dodaje mogućnost klasificiranja depresivnog poremećaja kao psihotičnog oblika. Dodaje se i mogućnost šifriranja epizode u remisiji.

Važno je napomenuti da glavne klasifikacije depresivnog poremećaja imaju neke razlike i da se to mora uzeti u obzir pri analizi eksperimentalnih podataka u studijama depresije kod ljudi. Napuštena je ranija podjela na endogene i egzogene poremećaje. Smatralo se da je egzogena ili reaktivna depresija obično je potaknuta nekim situacijskim stresom kao što je gubitak posla, gubitak člana obitelji, razvod ili poteškoće u vezi. Za razliku od endogene depresije, egzogena je depresija uzrokovana okolišem, povezana je s anksioznošću i reaktivnošću raspoloženja te je vrlo osjetljiva na psihosocijalne stresore. Endogena ili melankolična depresija oblik je depresivnog poremećaja koji nije povezan s izraženim egzogenim čimbenicima (primarnom teškom somatskom bolesti, bolesti bliskog srodnika, percipiranim socijalnim problemima). Kod egzogene depresivne epizode jasno se mogu utvrditi njezini uzroci (27).

Depresivni poremećaj povlači za sobom niz nepovoljnih posljedica od medicinske i sociološke važnosti te značajno utječe na kvalitetu života i sposobnost prilagodbe. Dugotrajna i teška depresija pomiješana s kroničnim tjelesnim ili neurološkim stanjima može dovesti do pokušaja samoubojstva.

Unatoč velikom medicinskom i socijalnom značenju depresije ne postoji jasna konceptualizacija koja bi objasnila uzroke i mehanizme razvoja depresivnog poremećaja. Predloženo je nekoliko teorija za objašnjenje nastanka depresije, a potvrdile su ih biokemijske, imunološke i fiziološke studije. Paralelno s dobro poznatim modelima depresije "monoamina", "citokina" i "stresom izazvanih" (hipotalamus-hipofizno-nadbubrežna eng. HPA osovina i teorije stresa) fenomeni promijenjene neuralne plastičnosti i neurogeneze mozga i desinkronoze cirkadijalnog ritma (kronobiološki model) predloženi su za objašnjenje nastanka depresije.

Studije obitelji i blizanaca pružile su snažne dokaze o doprinosu genetskih čimbenika riziku od razvoja depresije. Na primjer, metaanaliza podataka istraživanja blizanaca pokazuje da je stopa

nasljeđivanja depresije 37 % (95 % CI: 31 %–42 %), a podatci iz obiteljskih studija pokazuju dvostruko do trostruko povećanje rizika od razvoja depresije kod potomaka prvog stupnja bolesnika s depresijom (28). Također se pokazalo da je nasljednost osobito utjecajna kod teških oblika depresije. Težina bolesti ovisi o tome nasljeđuje li se depresivni poremećaj s majčine ili očeve strane (29).

1.4 Stres

Pojam *stresa* ukazuje na određeno stanje organizma u kojem osoba osjeća prijetnju vlastitom postojanju ili integritetu. U povijesti je pojam *stresa* u upotrebi od cca 14. stoljeća kada je opisivan kao osjećaj patnje, muke, neprilike, tegobe, nesreće ili tuge. Kanadski liječnik Hans Selye 1936. godine počeo je upotrebljavati pojam *stres* u vrlo specifičnom smislu označavajući njime usklađeni skup tjelesnih obrana protiv štetnog podražaja bilo koje vrste. Ujedinjeni narodi (UN) su 1992. stres deklarirali kao bolest 20. stoljeća, a kasnije je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila epidemiju stresa.

Kronični stres i stresni životni događaji u ranoj dobi jaki su proksimalni prediktori početka depresije. Iako odgovor na stres podrazumijeva stabilnost ili održavanje homeostaze, dugotrajna aktivacija stresnog sustava može uzrokovati štetne ili čak fatalne posljedice povećanjem rizika od razvoja pretilosti, srčanih bolesti, depresije i drugih poremećaja (30). Os hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlijezda i njezine tri glavne komponente – neurosekretorne stanice hipotalamusa, hipofiza i kora nadbubrežne žlijezde – odgovorne su za prilagodbu na promijenjene uvjete okoline i za mobilizaciju rezervi organizma tijekom izloženosti stresu različite etiologije. Kao odgovor na stresor neuroni u hipotalamičkim paraventricularnim jezgrama izlučuju kortikotropin – oslobađajući hormon (CRH) koji djeluje na hipofizu kako bi pokrenuo otpuštanje u krvotok adrenokortikotropnog hormona (ACTH), koji pak stimulira oslobađanje kortikosteroida, posebno kortizola, iz kore nadbubrežne žlijezde. Konačni hormonski produkt HPA osi, kortizol, veže se za mineralokortikoidne receptore (tip 1) i glukokortikoidne receptore (tip 2) kako bi formirao komplekse hormon-receptora, koji se zatim transportiraju u jezgru stanice gdje stupaju u

interakciju sa specifičnim regijama DNA, elementima odgovora na glukokortikoid za aktiviranje ekspresije gena ovisnih o hormonima (31). Teorija "stresom izazvane" pojave depresivnog poremećaja temelji se na pretpostavci da bi hiperaktivnost HPA sustava mogla biti važan mehanizam u podlozi razvoja depresije nakon izlaganja stresu. Brojni primjeri abnormalnog funkcioniranja HPA sustava tijekom depresije idu u prilog ovoj hipotezi. Prvo, stresni događaji tijekom života najjači su čimbenici koji mogu inicirati pojavu depresije (32). Drugo, pacijenti s depresijom često pokazuju povišene razine kortizola (ljudskog endogenog glukokortikoida) u plazmi, urinu i cerebrospinalnoj tekućini te povišenu razinu kortikotropina (ACTH) u plazmi (33). Bolesnici s depresijom također pokazuju povećanje veličine hipofize i suprarenalnih žlijezda ili smanjenu funkciju kortikosteroidnih receptora. Prekomjerna aktivacija HPA osi opažena je u 50 % depresivnih osoba, a kontinuirana primjena antidepresiva pomaže ublažiti tu aktivaciju (34).

1.5 Anksioznost

Budući da se anksiozni poremećaji nedovoljno dijagnosticiraju u svim ustanovama skrbi za bolesne (35), kliničari bi trebali pratiti njihovu pojavu. Praćenje je posebno važno jer pacijenti koji imaju anksiozne poremećaje često imaju simptome koji nisu jasni simptomi anksioznosti: tako primjerice pacijenti koji imaju panični poremećaj mogu se javiti u ustanovu opće skrbi ili hitne pomoći s pretpostavljenim srčanim ili respiratornim problemima. S obzirom na to da se pacijenti s anksioznim poremećajima uglavnom viđaju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kliničari bi trebali biti svjesni ovih stanja kako bi započeli odgovarajuće liječenje ili ih uputili specijalistu, ako je potrebno. Budući da ne postoje krvni, genetski ili slikovni biomarkeri, dijagnoza se temelji na povijesti mentalnog stanja i pregledima, koje bi stoga svaki liječnik primarne zdravstvene zaštite trebao dovoljno nadzirati koristeći validirane, strukturirane ili polustrukturirane kliničke intervjuje kao što je međunarodni dijagnostički intervju temeljen na DSM-5 ili ICD-11. Određivanje težine anksioznih poremećaja i praćenje liječenja provodi se kontinuiranim ljestvicama koje procjenjuju kliničari uključujući, na primjer, Hamiltonovu ocjensku ljestvicu za anksioznost (36). Bolesnici s različitim somatskim bolestima, uključujući kardiovaskularne, respiratorne ili mišićno-koštane bolesti, imaju povećani rizik od popratne anksioznosti. Budući da se određeni simptomi

preklapaju između anksioznosti i tjelesne dijagnoze, postoji rizik od pojave dijagnostičke zabune i potencijalne nedostatne ili pretjerane dijagnoze. Vrijednost razlikovanja između primarne i sekundarne anksioznosti nije jasna jer postoji sve više dokaza da je veza između somatske bolesti i anksioznosti dvosmjerna te da je liječenje anksioznosti potrebno bez obzira na to. Pokazalo se da prisutnost tjeskobe kod srčanih bolesti, raka ili plućnih bolesti negativno utječe na kvalitetu života, pridržavanje liječenja, prognozu i troškove liječenja. Ovi nalazi pokazuju da je pravilno otkrivanje i liječenje komorbiditeta anksioznog poremećaja također imperativ za pacijente s tjelesnim bolestima.

1.6 Posttraumatski stresni poremećaj

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je poremećaj koji nastaje kao posljedica izlaganja ili svjedočenja stresnom, po život opasnom događaju. Uzroci traume su mnogi, a najčešći su ratna zbivanja, pljačke, nasilje, nesreće i prirodne katastrofe. Prevalencija iznosi 3,9 % ukupne populacije te 5,6 % populacije izložene traumi. Tipični su simptomi PTSP-a ponovno proživljavanje traumatskog događaja u formi prisjećanja i noćnih mora, emocionalna otupjelost, izbjegavanje mjesta, ljudi i aktivnosti koje osobu podsjećaju na traumu te pojačana budnost i razdražljivost (37).

Izloženost traumatičnom događaju može rezultirati širokim rasponom reakcija. Fokus je često bio na patološkim reakcijama i razvoju psihijatrijskih poremećaja kao što je PTSP, ali u novije vrijeme otpornost se sve više prepoznaje kao uobičajeni odgovor. Većina uznemirujućih reakcija smiri se tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, a manji dio razvije se u dijagnostički psihijatrijski poremećaj, kao što je PTSP i drugi poremećaji uključujući depresiju, anksiozne poremećaje i zlouporabu tvari.

Teško je točno predvidjeti tko će nakon traumatskog događaja razviti PTSP. Dva velika sustavna pregleda (38) otkrila su relativno slabe, ali pozitivne povezanosti PTSP-a s čimbenicima prikazanim u tablici 1. Najviše povezani s PTSP-om pokazuju nedostatak socijalne podrške i peritraumatsku disocijaciju, iako su čak i oni imali učinak od $< 0,5$. Pokazalo se da su drugi mogući prediktori kao što je ubrzani broj otkucaja srca nakon traume povezani s razvojem PTSP-a, ali nisu

vrlo diskriminirajući. Mogućnost otkrivanja pojedinaca koji će razviti PTSP dovela je do pokušaja prediktivnog pregleda ubrzo nakon traumatskog događaja. Razvijeno je nekoliko instrumenata probira za kronični PTSP. Upitnik s 10 čestica *trauma screeninga* (TSQ) jedan je od najbolje validiranih (39). Pronađene su vrlo visoke stope osjetljivosti (0,85) i specifičnosti (0,89), ali mnogo niža pozitivna prediktivna vrijednost (0,48), što znači da iako je otkrio veliku većinu oboljelih od PTSP-a nakon jednog mjeseca, u 50 % onih koji su bili pozitivni na probiru nije se razvio PTSP. Ostaje za vidjeti može li se razviti instrument prediktivnog probira koji će biti praktičan i prihvatljiv u budućnosti.

Uz ove klasične psihobiheviornalne značajke fizičke bolesti, poput pretilosti, dijabetesa i metaboličkog sindroma, česte su kod osoba s PTSP-om. Štoviše, epidemiološke studije pronašle su vezu između PTSP-a i povećanog rizika od razvoja ozbiljnih tjelesnih bolesti, kao što su kardiovaskularne i autoimune bolesti. Kako ove bolesti imaju upalnu komponentu, sugerira se da je imunološki sustav disreguliran u PTSP-u. Što se tiče terapije, od posebnog bi značenja bio razvoj novih strategija liječenja temeljenih na dubljem razumijevanju bioloških mehanizama koji leže u osnovi PTSP-a poput upalne patologije (40).

Tablica 1. Čimbenici rizika za razvoj PTSP-a

Pretraumatski čimbenici rizika	Peritraumatski čimbenici rizika
Prethodni psihijatrijski poremećaj	Ozbiljnost traume
Spol (ženski veći nego muški)	Percipirana prijetnja životu
Osobnost (vanjski lokus kontrole veći od unutarnjeg lokusa kontrole)	Peritraumatske emocije
Niži socioekonomski status	Peritraumatska disocijacija
Nedostatak obrazovanja	Posttraumatski čimbenici rizika
Rasa (status manjine)	Percipirani nedostatak socijalne podrške
Prethodne traume	Naknadni životni stres
Obiteljska psihijatrijska povijest	

2 HIPOTEZA

Osobe s višim sustavnim imuno upalnim indeksom (SII) će imati češće psihičke simptome mjereno upitnicima DASS-21 i IES- R odnosu na one s nižim.

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1 OPĆI CILJ

Otkriti moguće rizične čimbenike za razvoj anksioznosti, depresivnosti, stresa i PTSP-a te istražiti povezanost težine bolesti i pojavnosti psihopatologije među COVID-19 preživjelim.

3.2 SPECIFIČNI CILJEVI:

- ispitati kolika je pojavnost anksioznosti, depresivnosti, stresa i simptoma PTSP-a mjereno Skalom depresivnosti, anksioznosti i stresa i Revidiranom skalom utjecaja događaja tijekom hospitalnog liječenja zbog COVID-19 i nakon tri mjeseca od otpusta kod preživjelih
- ispitati utjecaj demografskih karakteristika (dobi i spola), komorbiditeta i težine bolesti na pojavnost navedenih psihičkih smetnji tijekom i nakon infekcije SARS-CoV-2
- pokazati postoji li razlika u vrijednosti sustavnog imuno-upalnog indeksa (SII=trombociti x neutrofili/limfociti) kod pacijenata s psihičkim smetnjama i bez simptoma psihičkog poremećaja.

4 MATERIJALI I METODE

Proveli smo opservacijsko prospektivno istraživanje na odabranom uzorku u dvjema vremenskim točkama.

Tražili smo psihijatrijske simptome kod 169 pacijenata hospitaliziranih zbog bolesti COVID-19 (105 muškaraca, 64 žene, prosječna dob 65, dobni raspon od 20 do 87 godina) od studenog 2020. do svibnja 2021. na odjelu Respiracijskog centra Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.

4.1 Ispitanici

Ispitanici su odabrani prema sljedećim uključnim kriterijima: hospitalizirani bolesnici koji mogu dati informirani pristanak u dobi 18 godina ili stariji, oba spola, koji imaju pozitivan PCR test na SARS-Cov-2, pri svijesti su nakon stabilizacije tjelesnog stanja te su suradljivi za ispunjavanje upitnika. Kriteriji za isključivanje su pacijenti s poremećajima svijesti, koji imaju teško tjelesno stanje, pacijenti na respiratoru ili u intenzivnoj jedinici, koji imaju teže poteškoće u komunikaciji (demenciju, gluhoću, intelektualne poteškoće), od ranije dijagnosticirane anksiozne, depresivne ili PTSP poremećaje, koji imaju tjelesne bolesti s pratećim psihičkim simptomima. Nismo uključili u istraživanje bolesnike koji nisu željeli sudjelovati ili potpisati informirani pristanak.

4.2 Postupci

Nakon uvodnog razgovora i informiranog pristanka uzimali smo demografske podatke, a potom primijenili dva psihologijska samoocjenska upitnika. Iz laboratorijskih nalaza izdvojili smo potrebne parametre upale i težine bolesti koje se upisalo u za to kreiranu tablicu. Nakon tri mjeseca s bolesnicima se razgovaralo telefonski i ponovno su ispunili upitnike.

Postupak: S obzirom na tada propisane mjere upitnici su unošeni do bolesnika s punom zaštitnom opremom, a naknadno prolaze postupak iznošenja iz kontaminiranog prostora i podatci se upisuju u računalo.

Podatci u studiji uključuju opći upitnik kreiran za istraživanje (spol, dob, urbano/ruralno, stručna sprema, radni status, bračni status, osjećaj životne ugroženosti, poznavanje nekoga tko je umro od koronavirusa, procjena socijalne podrške, prethodno psihijatrijsko liječenje da/ne), tablicu s

upisanim laboratorijskim podacima i dvije psihijatrijske skale: Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa (Depression, Anxiety and Stress Scale, DASS- 21, Lovibond i Lovibond, 1995.a; hrvatsku adaptaciju Jokić-Begić, Jakšić, Ivezić i Suranyi, 2012.) i Revidiranu skalu utjecaja događaja (Impact of Events Scale revised, IES-R) , Weis D, Marmar C, The Impact of Event Scale – Revised. In: WILSON J & KEANE T (Eds) Assessing psychological trauma and PTSP (Guildford, New York, 1997.).

4.2.1 Ocjenske ljestvice

Ljestvice su primijenjene u dvjema vremenskim točkama: tijekom hospitalizacije i tri mjeseca nakon otpusta.

Odlučili smo se na vremensku točku od tri mjeseca jer je dovoljno udaljena od hospitalizacije da bi isključila akutnu psihopatologiju i utjecaj lijekova, a dovoljno blizu da bismo maksimizirali stopu odgovora, jer su ispitanici tada još motivirani za ispunjavanje upitnika i bolje se sjećaju svog boravka u bolnici. U prethodnim radovima također je korišten taj vremenski period (41). Također postoje studije koje govore o slabljenju simptoma nakon tri mjeseca. Vrijedno je saznati i postoje li dugoročne posljedice, no to je predmet nekog novog istraživanja.

4.2.2 Prediktivne varijable

4.2.2.1 Tjelesni komorbiditeti

Na temelju podataka iz razgovora i medicinske dokumentacije saznali su se komorbiditeti, potom je izračunat Charlson *comorbidity index* kalkulatorom dostupnim *online* (<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>) koji daje predikciju smrtnosti u deset godina na temelju podataka o dobi i dijagnozama (npr. IM, bolest perifernih krvnih žila, CVI, demencija, bolesti vezivnog tkiva, želučani vried, bolesti jetre, dijabetes, kronična bubrežna bolest, solidni tumor, leukemija, limfom, hemiplegija, AIDS), funkcionalni status – procjena općeg tjelesnog stanja ECOG upitnikom (Developed by the Eastern Cooperative Oncology Group) što je bodovna ljestvica koja opisuje stupanj funkcioniranja u dnevnim aktivnostima, tjelesnu i radnu aktivnost, pokretljivost i snagu pacijenta, onesposobljenost, nepokretnost ili smrt za vrijeme bolesti. Koristi se u onkologiji, ali i u randomiziranim istraživanjima kao mjera kvalitete života.

4.2.2.2 *Intenzitet upalnog odgovora*

Upala je urođeni odgovor tijela na ozljedu, uključujući infekciju, ili traumu, operativni zahvat, opekline i rak, ali i mentalni poremećaj. Određeni se proteini oslobađaju u krvotok tijekom upale; ako im se koncentracije povećaju ili smanje za najmanje 25 %, mogu se koristiti kao sustavni upalni biljezi. Iako postoji mnogo upalnih markera, poznatih i kao reaktanti akutne faze, oni koji se najčešće mjere u kliničkoj praksi su C-reaktivni protein (CRP), neutrofili, brzina sedimentacije eritrocita (SE) i prokalcitonin (PCT). Prokalcitonin je noviji biljeg upale koji u određenim slučajevima može identificirati ili isključiti bakterijske infekcije. Budući da su ovi biljezi nespecifični, testovi nisu dijagnostički za neko određeno stanje, ali mogu pomoći u identificiranju generaliziranog upalnog stanja zajedno s drugim testovima i pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. Kod nekih bolesti serijska mjerenja CRP-a također mogu biti od prognostičke vrijednosti.

U tablicu su upisivane vrijednosti za neutrofile, limfocite, trombocite, d-dimere, CRP, feritin, LDH, prokalcitonin, albumin, K, Na, RDW, pH, SII, tjelesnu temperaturu i GUK.

Imuno-upalni indeks SII objektivni je biljeg ravnoteže između sistemske upale domaćina i statusa imunološkog odgovora, uzimajući u obzir neutrofile, trombocite i limfocite koji su uključeni u različite puteve imuno-upalnog odgovora. Više razine povezane su s lošijom prognozom kod nekoliko medicinskih bolesti, posebno u području onkologije. U jednoj su studiji više razine SII bile povezane s velikim depresivnim poremećajem, što sugerira da bi to mogao biti marker upale niskog stupnja uočene kod poremećaja raspoloženja (42).

4.2.2.3 *Težina bolesti COVID-19*

Težina bolesti COVID-19 mjerena je pomoću MEWS indeksa (eng. Modified Early Warning Score) koji je indeks ranog upozorenja na kliničko pogoršanje, a sastoji se od tlaka, srčane frekvencije, respiratorne frekvencije, temperature i stanja svijesti. Podatci se upisuju u kalkulator dostupan *online* na poveznici <https://www.mdcalc.com/modified-early-warning-score-mews-clinical-deterioration>. Prema težini bolesti i prisutnosti rizika za razvoj teškog COVID-19 bolesnici su razvrstani u četiri kategorije uvažavajući Preporuke Hrvatskog društva za infektivne bolesti i Nacionalnog instituta „L. Spallanzani“ u Rimu:

1. blaga ili asimptomatska COVID-19 bolest
2. srednje teška stabilna COVID-19 bolest (MEWS < 3)
3. teška nestabilna, ali nekritična COVID-19 bolest (MEWS 3-4)
4. teška kritična COVID-19 bolest (MEWS ≥ 5).

Drugi su pokazatelji dužina hospitalizacije, dužina trajanja bolesti, je li bio potreban boravak u jedinici intenzivnog liječenja, najniža saturacija O₂ mjereno u arterijskoj krvi tijekom liječenja.

4.2.2.4 *Varijable ishoda*

Varijable ishoda mjerene su Skalom anksioznosti, depresivnosti i stresa, DASS-21 koja mjeri anksioznost, depresivnost i stres.

Skala depresivnosti, anksioznosti i stresa, DASS-21 samoocjenska je mjera negativnog afekta razvijena s ciljem diferencijacije između afektivnih simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa. U ovom istraživanju korištena je kraća verzija upitnika koja se sastoji od triju podljestvica s po sedam čestica koje mjere depresivnost, anksioznost i stres. Ljestvica depresivnosti ispituje disforiju, bespomoćnost, gubitak samopoštovanja i interesa te odsutnost pozitivnog afekta i poticaja. Ljestvica anksioznosti ispituje pobuđenost, situacijsku anksioznost, tjelesnu hiperpobuđenost i subjektivno iskustvo anksioznog afekta, a ljestvica stresa ispituje teškoće s opuštanjem, uznemirenost, iritabilnost, nestrpljivost i sklonost pretjeranim reakcijama. Od ispitanika se traži da procijene u kojoj mjeri su tijekom proteklih tjedan dana doživjeli simptome opisane u tvrdnjama, pritom koristeći skalu Likertovog tipa s 4 uporišne točke (0 = uopće se nije odnosilo na mene, 3 = gotovo u potpunosti ili većinu vremena odnosilo se na mene). Rezultat za podljestvice računa se zbrajanjem rezultata na sedam čestica te množenjem dobivenog rezultata s brojem dva. Maksimalni je rezultat na svakoj ljestvici 42, pri čemu viši rezultat označava povišenje na Skali depresivnosti, anksioznosti ili stresa.

Simptomi traumatiziranosti i PTSP-a mjereni su Revidiranom skalom utjecaja događaja – IES-R: ukupan broj u rasponu 0 – 88. Rezultati se dobiju na tri subskale za intruzije, izbjegavanje i hiperpobuđenost. Ocjene za svaku subskalu u rasponu su od 0 do 4, a maksimalni je mogući

ukupni rezultat 12. Granica od 24 boda određena je kao vrijednost klinički značajnih simptoma traumatske reakcije za ovu studiju, a što je veći zbroj, to je veća vjerojatnost za mogućnost postojanja dijagnoze PTSP-a.

Ovo je opservacijsko prospektivno istraživanje na odabranom uzorku u dvjema vremenskim točkama. Predviđeno je trajanje istraživanja šest mjeseci, a provelo se u Respiratornom centru Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb.

Uključeni su ispitanici prema sljedećim uključnim kriterijima: hospitalizirani bolesnici koji daju informirani pristanak, u dobi iznad ili jednakoj 18 godina, oba spola, koji imaju pozitivan PCR test na SARS-Cov-2, pri svijesti su nakon stabilizacije tjelesnog stanja te suradljivi za ispunjavanje upitnika. Kriteriji za isključivanje su pacijenti s poremećajima svijesti, lošeg tjelesnog stanja, pacijenti na respiratoru ili u intenzivnoj jedinici, koji imaju teže poteškoće u komunikaciji (demenciju, gluhoću, intelektualne poteškoće), od ranije dijagnosticirane anksiozne, depresivne ili PTSP poremećaje, koji imaju tjelesne bolesti s pratećim psihičkim simptomima. Neće se uključiti u istraživanje bolesnike koji ne žele sudjelovati ili potpisati informirani pristanak.

Mjerenja u studiji uključuju opći upitnik kreiran za istraživanje (spol, dob, urbano/ruralno, stručna sprema, radni status, bračni status, osjećaj životne ugroženosti, poznavanje nekoga tko je umro od koronavirusa, procjena socijalne podrške, prethodno psihijatrijsko liječenje da/ne), tablicu s upisanim laboratorijskim podacima i dvije psihijatrijske skale: Skalu depresivnosti, anksioznosti i stresa (Depression, Anxiety and Stress Scale, DASS- 21, Lovibond i Lovibond, 1995.a; hrvatsku adaptaciju Jokić-Begić, Jakšić, Ivezic i Suranyi, 2012.) i Revidiranu skalu utjecaja događaja – (Impact of Events Scale revised, IES-R) , Weis D, Marmar C, The Impact of Event Scale – Revised. In: WILSON J & KEANE T (Eds) Assessing psychological trauma and PTSP (Guildford, New York, 1997.).

Ocjenske ljestvice su primjenjene u dvjema vremenskim točkama: tijekom hospitalizacije i tri mjeseca nakon otpusta.

Odlučili smo se na vremensku točku od tri mjeseca jer je dovoljno udaljena od hospitalizacije da bi isključila akutnu psihopatologiju i utjecaj lijekova, a dovoljno blizu da bismo maksimizirali stopu odgovora, jer su ispitanici tada još motivirani za ispunjavanje upitnika i bolje se sjećaju svog

boravka u bolnici. U prethodnim radovima također je korišten taj vremenski period (23). Također postoje studije koje govore o slabljenju simptoma nakon tri mjeseca. Vrijedno je saznati postoje li i dugoročne posljedice, no to je predmet nekog novog istraživanja.

Tablica 2. Anksioznost, depresivnost i stres prema Skali anksioznosti, depresivnosti i stresa, DASS-21

	Depresivnost	Anksioznost	Stres
Normalno	0 – 9	0 – 7	0 – 14
Blago	10 – 13	8 – 9	15 – 18
Umjereno	14 – 20	10 – 14	19 – 25
Teško	21 – 27	15 – 19	26 – 33
Ekstremno teško	28+	20+	34+

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava br 2020/1012-05 i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.3 STATISTIČKE METODE

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirali smo Shapiro-Wilkovim testom. Numeričke varijable koje imaju normalnu distribuciju prikazane su kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija i usporedit će se između podgrupa bolesnika koristeći t-test ili jednosmjernu analizu varijance (ANOVA). Numeričke varijable koje nemaju normalnu distribuciju prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IKR) i uspoređene su između podgrupa bolesnika koristeći Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis ANOVA test. Povezanost dviju numeričkih varijabli testirali smo Pearsonovim ili Spearmanovom korelacijom ovisno o normalnosti distribucije. Kategorijske varijable prikazane su kao omjer i postotak, a uspoređene su između podgrupa bolesnika koristeći hi kvadrat (χ^2) test ili Fisherov test. Promjene u testovima tijekom vremena analizirane su testovima za parne uzorke, t-testom za parne uzorke ili Wilcoxonovim signed-rank testom (za numeričke varijable) i McNemarovim testom (za kategorijske varijable). Za multivarijatnu analizu prediktora prisutnosti/težine psihičkih smetnji koristili smo logističku regresiju. P vrijednosti < 0.05 smatrane su statistički značajnima. Za analize se koristi statistički program. S obzirom na odabir vrste regresijske analize ne može se predvidjeti da li će biti ispunjene pretpostavke za korištenje multiple linearne regresije (linearnih odnosa varijabli, normalne distribucije reziduala) ako se i težina psihičkih simptoma tretira kao zavisna varijabla. Prema dosadašnjim iskustvima uglavnom nisu ispunjeni navedeni kriteriji što čini analizu nepouzdanom. Korištena je logistička regresija uz tretiranje težine psihičkih simptoma kao binarne varijable (ako bolesnici ispune dovoljan broj bodova /*cut off* vrijednost/ za prisutnost pojedine psihičke smetnje, smatrat će se se kao da je kriterij ispunjen).

Veličina uzorka izračunata je za razliku u vrijednosti CRP-a koji je marker sustavne upale između bolesnika sa psihičkim tegobama i bez psihičkih tegoba. Uz predviđene grešku tipa 1 od 0.05 i snagu 80 % očekivani udio bolesnika sa psihičkim tegobama od 40 % te standardnu devijaciju za CRP 14 mg/L, prema radu Mazza i sur. (Brain Behav Immun. 2020;89:594-600.), potrebno je uključiti najmanje 68 bolesnika da bi se kao statistički značajna detektirala razlika u CRP-u od 10 mg/L između dviju grupa ispitanika (sa psihičkim tegobama i bez psihičkih tegoba). S obzirom na

to da se očekuje gubitak bolesnika od 50 % na mjeranju u trajanju od 3 mjeseca nakon hospitalizacije, inicijalno je uključeno 136 bolesnika.

5 REZULTATI

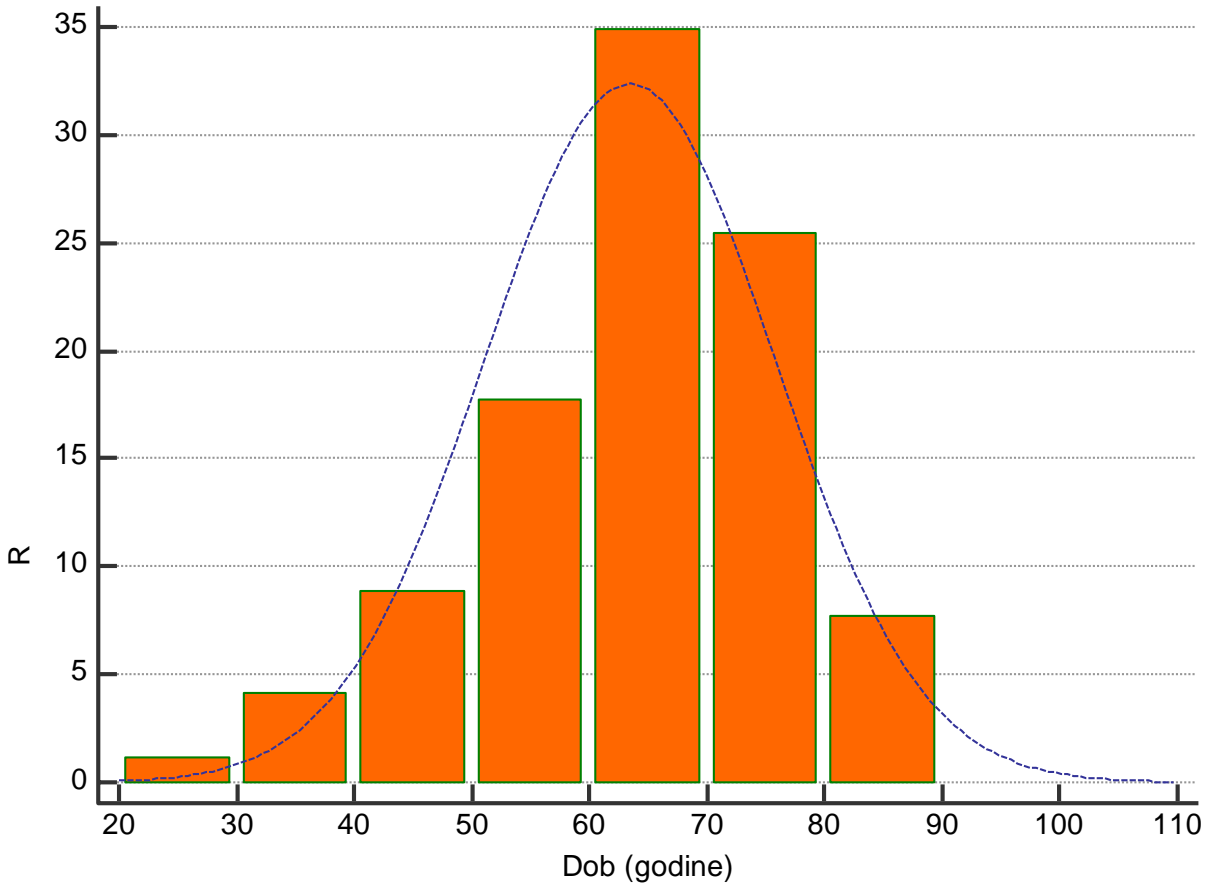
5.1 Obilježja ispitanika

5.1.1 Opća obilježja

Analizirano je ukupno 169 hospitaliziranih COVID-19 bolesnika tijekom hospitalizacije, od kojih su za 92 bili dostupni podatci upitnika nakon 3 mjeseca.

U uzorku bolesnika tijekom hospitalizacije bilo je 105 (62.1 %) muškaraca i 64 (37.9 %) žene. Medijan dobi bio je 65 godina, IKR (57 – 71). Distribucija bolesnika prema dobi prikazana je na slici 1. Opće karakteristike bolesnika pri prijemu u bolnicu prikazane su u Tablici 3.

U uzorku bolesnika 3 mjeseca nakon hospitalizacije bilo je 60 (65.2 %) muškaraca i 32 (34.8 %) žene. Medijan dobi bio je 62 godine, IKR (53 – 69). Nije bilo statistički značajne razlike u dobnoj i spolnoj strukturi uzoraka tijekom i 3 mjeseca nakon hospitalizacije ($P > 0.05$ za obje usporedbe).



Slika 1. Distribucija bolesnika prema dobi

Tablica 3. Opće karakteristike bolesnika

Dob (godine), medijan i IKR	65 (57 – 71)
Spol	
Muški	105 (62.1 %)
Ženski	64 (37.9 %)
Mjesto stanovanja	
Grad	105 (62.1 %)
Malo urbano mjesto	47 (27.8 %)
Ruralno	17 (10.1 %)
Stručna sprema	
Osnovna škola	23 (13.6 %)
Srednja škola	91 (53.8 %)
Viša škola/prvostupnik	22 (13 %)
Visoka stručna sprema/fakultet	28 (16.6 %)
Poslijediplomski studij	5 (3 %)
Radni status	
Zaposlen	58 (34.3 %)
Nezaposlen	6 (3.6 %)
Mirovina	105 (62.1 %)
Status partnerske veze	
Brak	118 (69.8 %)
Izvanbračna zajednica	4 (2.4 %)
U vezi	3 (1.8 %)
Rastavljen/a	9 (5.3 %)
Udovac/ica	29 (17.2 %)
Nije u vezi	6 (3.6 %)
Osjećaj životne ugroženosti zbog COVID-19	
Uopće ne	41 (24.3 %)
Malo	34 (20.1 %)
Umjereno	46 (27.2 %)
Ozbiljno	34 (20.1 %)
Vrlo jako	14 (8.3 %)
Poznaje oboljelog od COVID-19	112 (66.3 %)
Poznaje preminulog od COVID-19	32 (18.9 %)
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?	
Ni s kim	12 (7.1 %)
1 – 2	29 (17.2 %)
3 – 4	40 (23.7 %)
5 ili više	88 (52.1 %)
Ranije psihijatrijski liječen	21 (12.4 %)

Komorbiditeti

Medijan Charlson *comorbidity index* bio je 3 boda, IKR (2 – 4). Pušilo je 11 (6.5 %), a alkohol konzumiralo 7 (4.1 %) pacijenata. Pojedinačni komorbiditeti i navike bolesnika prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Komorbiditeti i navike bolesnika

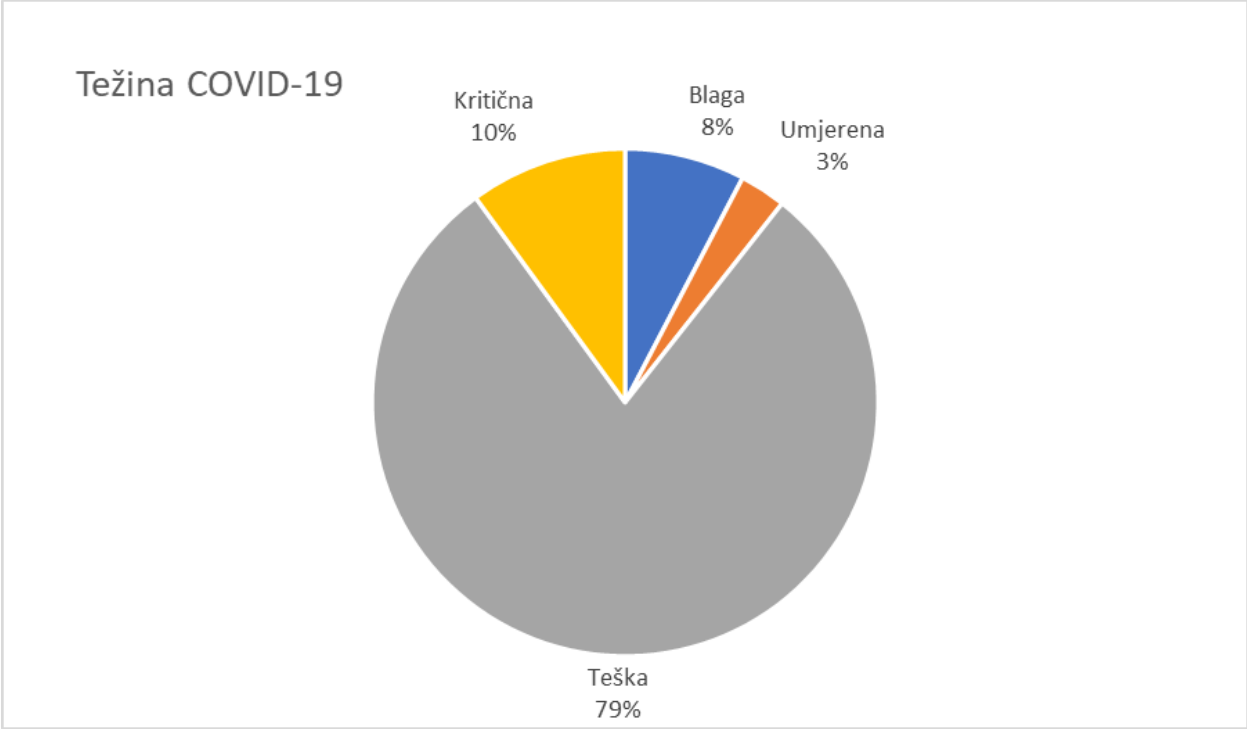
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	3 (2 – 4)
Arterijska hipertenzija	101 (59.8 %)
Šećerna bolest	42 (24.9 %)
Hiperlipidemija	30 (17.8 %)
Debljina	61 (36.1 %)
Aktivno pušenje	11 (6.5 %)
Alkohol	7 (4.1 %)
KOPB	12 (7.1 %)
Astma	8 (4.7 %)
Srčano popuštanje	24 (14.2 %)
Fibrilacija atrijske	15 (8.9 %)
Koronarna bolest	23 (13.6 %)
Periferna arterijska bolest	5 (3 %)
Kronična bubrežna bolest	15 (8.9 %)
Kronična bolest jetre	3 (1.8 %)
Aktivna maligna bolest	17 (10.1 %)
Transplantirani organ	7 (4.1 %)
Reumatska bolest	5 (3.1 %)

5.2 Težina COVID-19 bolesti, tijekom liječenja i laboratorijski nalazi

Prilikom prijema u bolnicu većina bolesnika imala je teški (134 (79.3 %)) ili kritični (17 (10.1 %)) oblik COVID-19 bolesti. Distribucija bolesnika prema težini COVID-19 bolesti prilikom prijema u bolnicu prikazana je na slici 2.

Medijan trajanja bolesti do ispunjavanja upitnika bio je 15 dana, IKR (11 – 21). Medijan trajanja hospitalizacije bio je 12 dana, IKR (8 – 19). Preminulo je 9 (5.3 %) bolesnika. Klinički pokazatelji težine bolesti COVID-19 i tijekom liječenja prikazani su u Tablici 5.

Medijan CRP-a bio je 72.75 mg/L, IKR (31.4 – 141.4). Medijan SII bio je 1741, IKR (822 – 3821). Laboratorijski parametri prilikom prijema u bolnicu prikazani su u Tablici 6.



Slika 2. Distribucija bolesnika prema težini COVID-19 bolesti prilikom prijema

Tablica 5. Klinički pokazatelji težine COVID-19 bolesti i tijeka liječenja

SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu	
Blaga	13 (7.7 %)
Umjerena	5 (3 %)
Teška	134 (79.3 %)
Kritična	17 (10.1 %)
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	3 (1 – 4)
Pneumonija	152 (89.9 %)
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	15 (11 – 21)
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	6 (4 –15)
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12 (8 – 19)
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	25 (14.8 %)
Liječenje mehaničkom ventilacijom	9 (5.3 %)
Bakteremija	12 (7.1 %)
Arterijska tromboza	3 (1.8 %)
Venska tromboza	20 (11.8 %)
Veliko krvarenje	2 (1.2 %)
Smrt tijekom hospitalizacije	9 (5.3 %)

Tablica 6. Laboratorijski nalazi prilikom prijema u bolnicu

Leukociti	8.15 (5.7 – 11.75)
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.7 (4.26 – 9.75)
Apsolutni broj limfocita	0.84 (0.57 – 1.24)
Hemoglobin	134.5 (120 – 145)
RDW	13.8 (13.2 – 14.9)
Trombociti	240 (169 – 319)
NLR	7.99 (4.11 – 12.81)
SII	1741 (821 – 3821)
CRP	72.7 (31.4 – 141.4)
Feritin	787 (363 – 1516)
D-dimeri	1.02 (0.59 – 2.33)
Prokalcitonin	0.15 (0.08 – 0.23)
Kreatinin	78 (67 – 98.5)

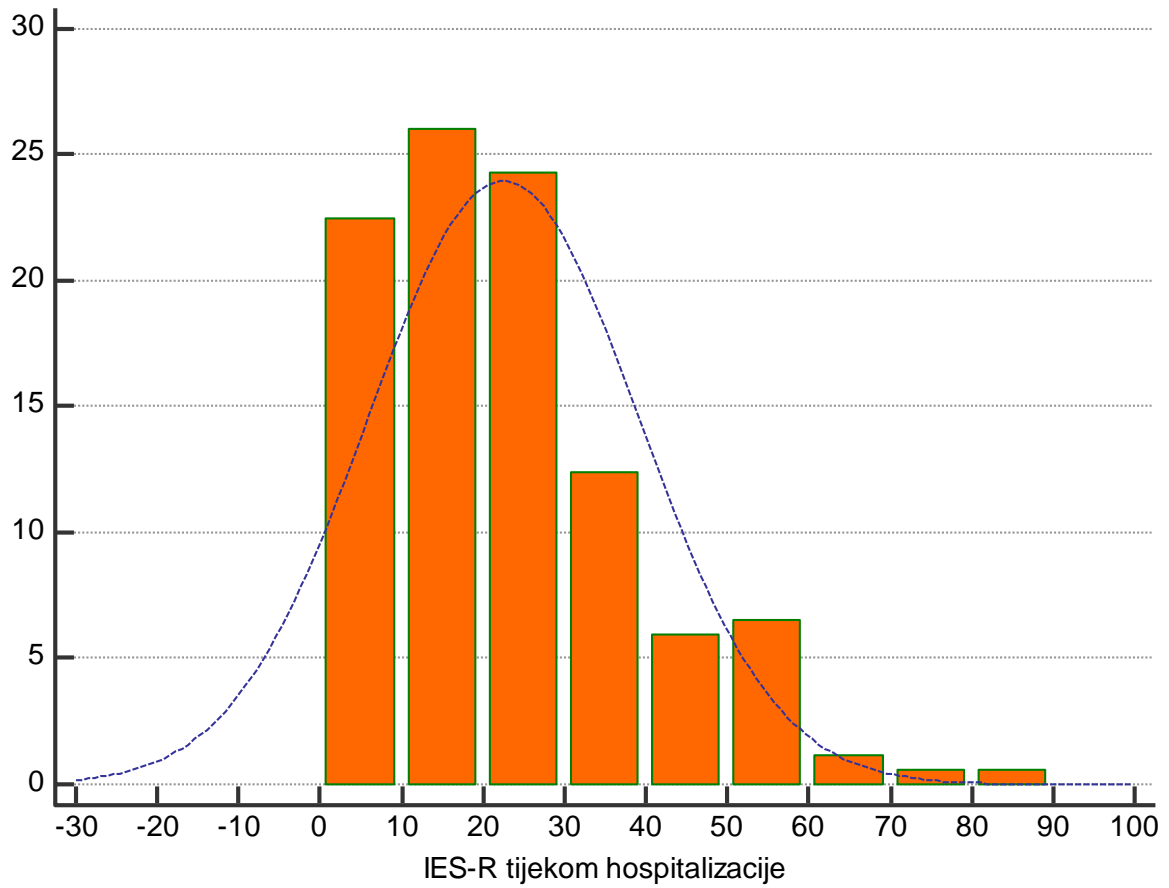
5.3 IES-R tijekom i tri mjeseca nakon hospitalizacije

5.3.1 PTSP

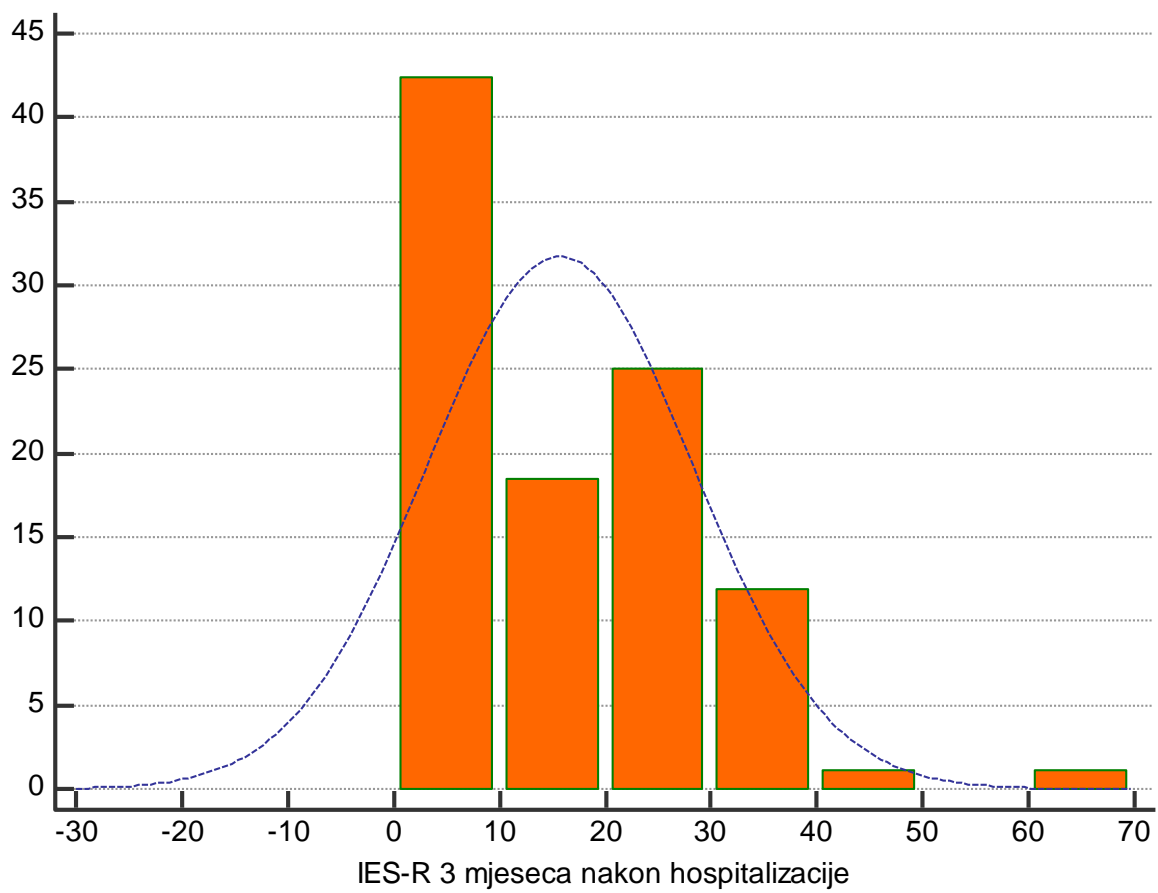
Tijekom hospitalizacije medijan IES-R ocjene bio je 20 bodova, IKR (11 – 31.25). Distribucija bolesnika prema IES-R ocjeni tijekom hospitalizacije prikazana je na slici 3. Ukupno 103 (60.9 %) bolesnika nije imalo simptome PTSP-a, 27 (16 %) imalo je simptome bez dijagnoze, a 39 (23.1 %) ispunjavalo je kriterije za dijagnozu PTSP-a.

Tri mjeseca nakon hospitalizacije medijan IES-R ocjena bio je 13 bodova, IKR (5.5 – 25.5). Distribucija bolesnika prema IES-R ocjeni 3 mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je na slici 4. Ukupno 65 (70.2 %) bolesnika nije imalo simptome, 18 (19.6 %) imalo je simptome bez dijagnoze, a 9 (9.8 %) bolesnika ispunjavalo je kriterije za dijagnozu PTSP-a nakon 3 mjeseca.

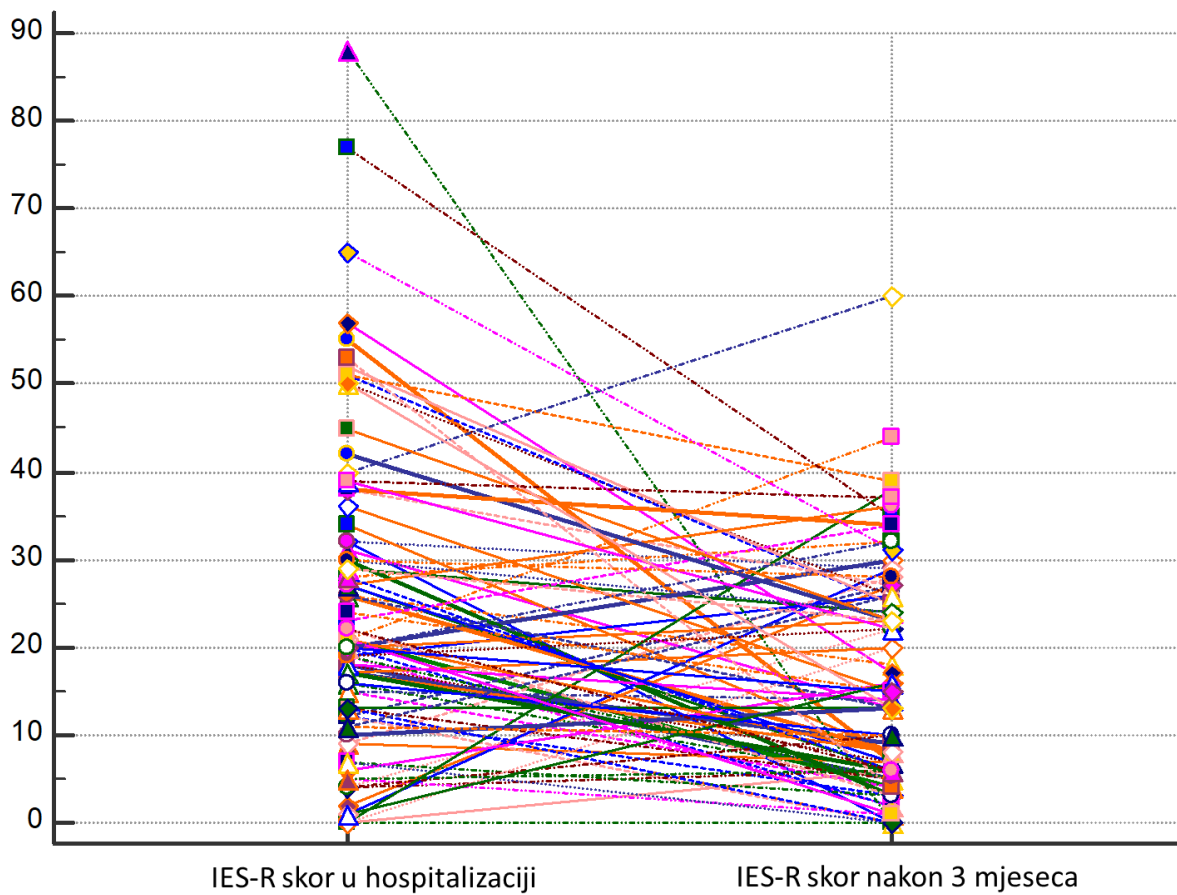
U bolesnika s dostupnim podacima vidljivo je značajno smanjenje IES-R ocjene nakon 3 mjeseca (medijan 20 vs 13, $P < 0.001$), slika 5.



Slika 3. Distribucija bolesnika prema IES-R ocjeni tijekom hospitalizacije



Slika 4. Distribucija bolesnika prema IES-R ocjeni tri mjeseca nakon hospitalizacije



Slika 5. Dinamika IES-R ocjene između dvaju mjerenja

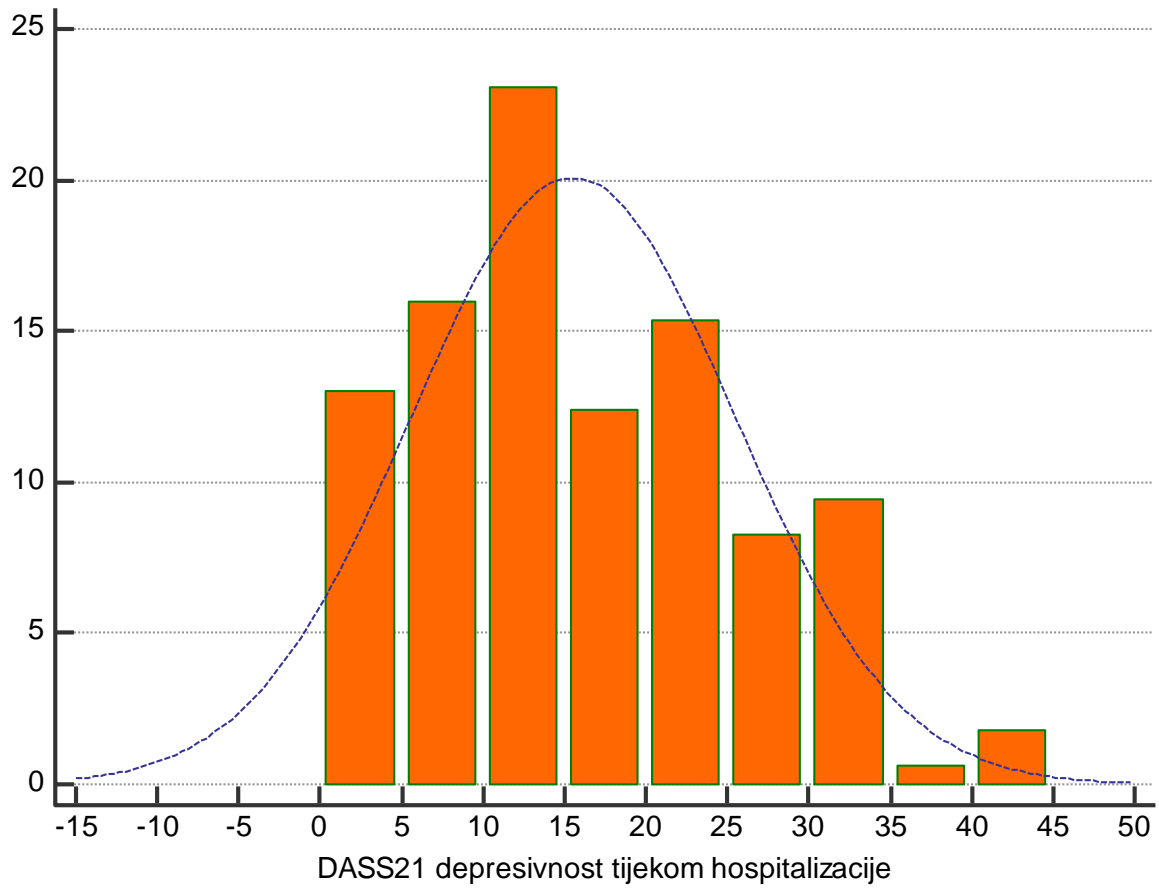
5.4 DASS21 tijekom i tri mjeseca nakon hospitalizacije

5.4.1 Depresivnost

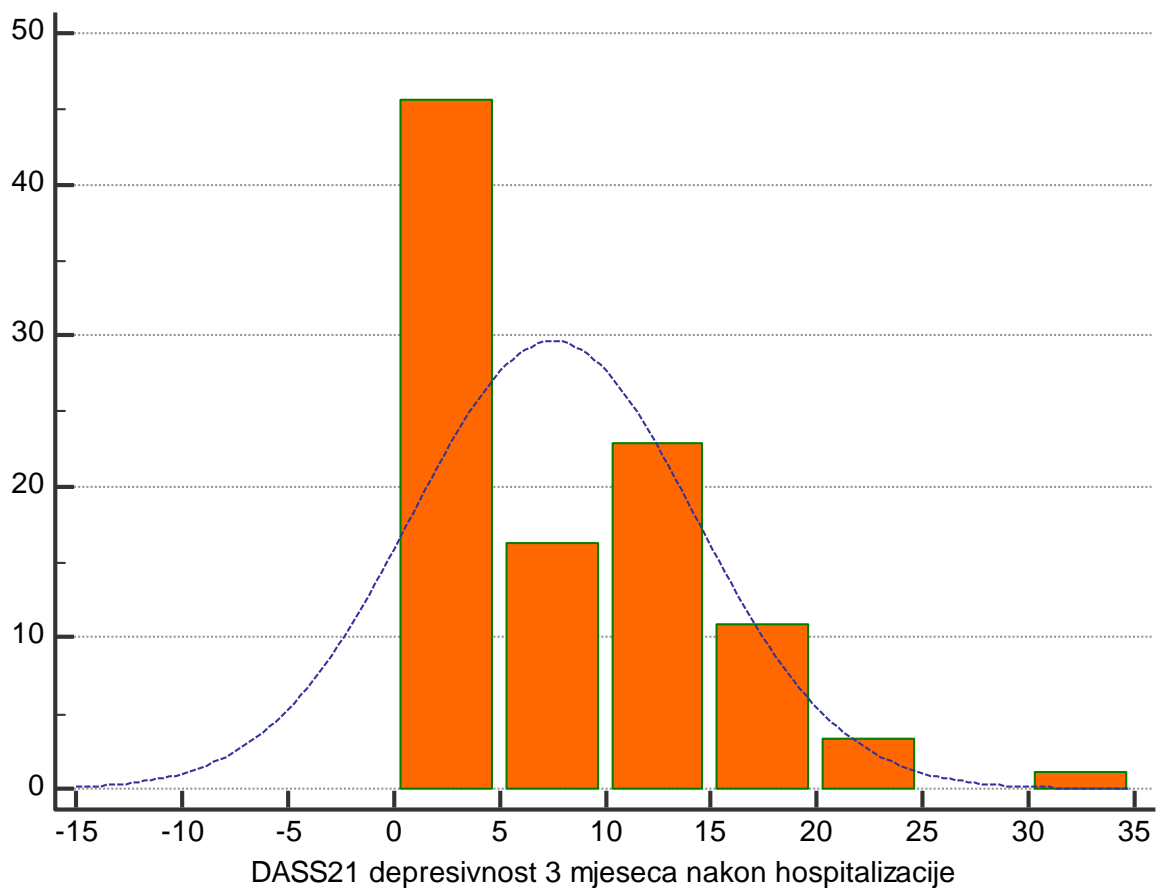
Tijekom hospitalizacije medijan DASS21 ocjene za depresivnost bio je 14 bodova, IKR (8 – 22). Distribucija bolesnika prema DASS21 ocjeni za depresivnost tijekom hospitalizacije prikazana je na Slici 6. Depresivnost je bila odsutna u 49 (29 %), blaga u 27 (16 %), umjerena u 47 (27.8 %), teška u 18 (10.7 %) i ekstremno teška u 28 (16.6 %) bolesnika tijekom hospitalizacije.

Tri mjeseca nakon hospitalizacije medijan DASS21 ocjeni za depresivnost bio je 6 bodova, IKR (2 –12). Distribucija bolesnika prema DASS21 ocjeni za depresivnost tri mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je na slici 7. Depresivnost je bila odsutna u 57 (62 %), blaga u 14 (15.2 %), umjerena u 19 (20.7 %), teška u 1 (1.1 %) i ekstremno teška u 1 (1.1 %) bolesnika nakon 3 mjeseca.

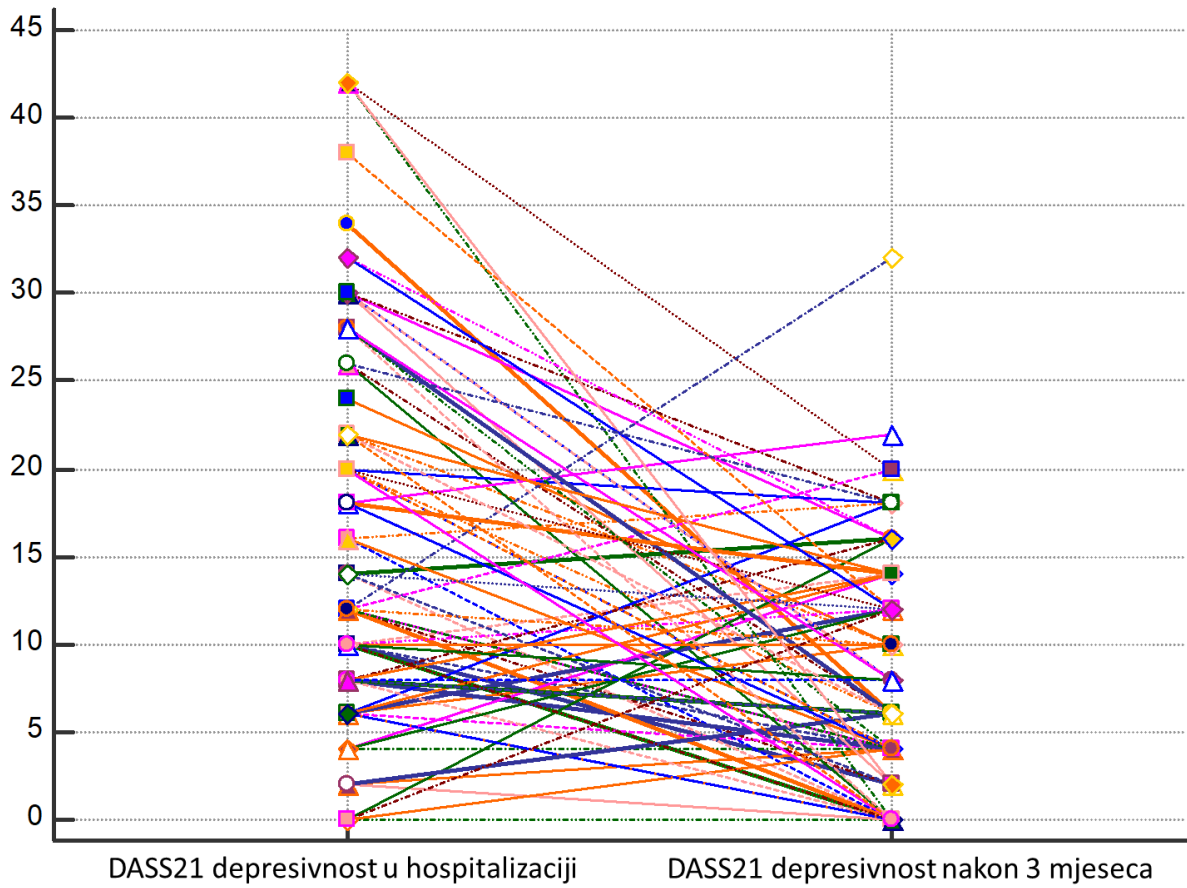
U bolesnika za koje su bili dostupni podatci vidi se značajno smanjenje DASS21 ocjene za depresivnost nakon 3 mjeseca (medijan 12 vs 6 bodova, $P < 0.001$), slika 8.



Slika 6. Distribucija bolesnika prema DASS21 ocjeni za depresivnost tijekom hospitalizacije



Slika 7. Distribucija bolesnika prema DASS21 ocjeni za depresivnost tri mjeseca nakon hospitalizacije



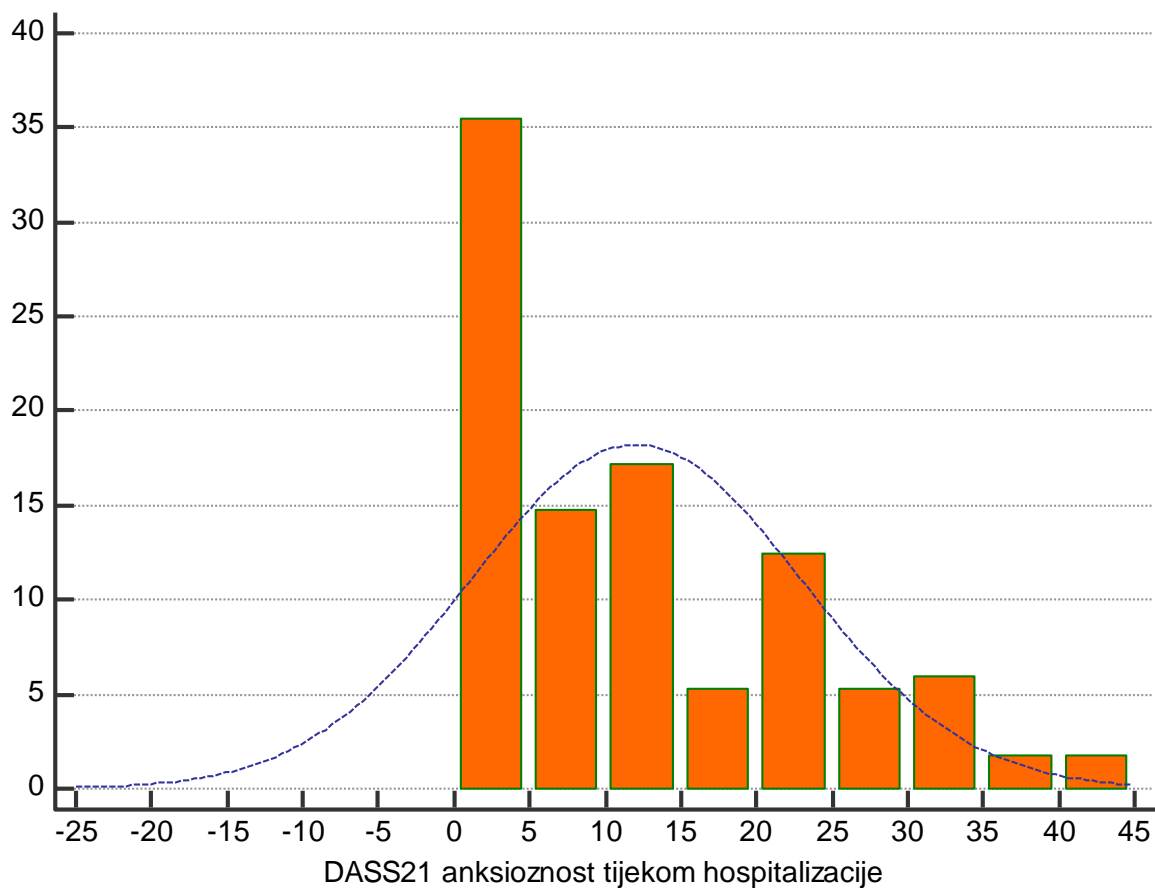
Slika 8. Dinamika DASS21 ocjeni za depresivnost između dvaju mjerenja

5.4.2 Anksiozni simptomi

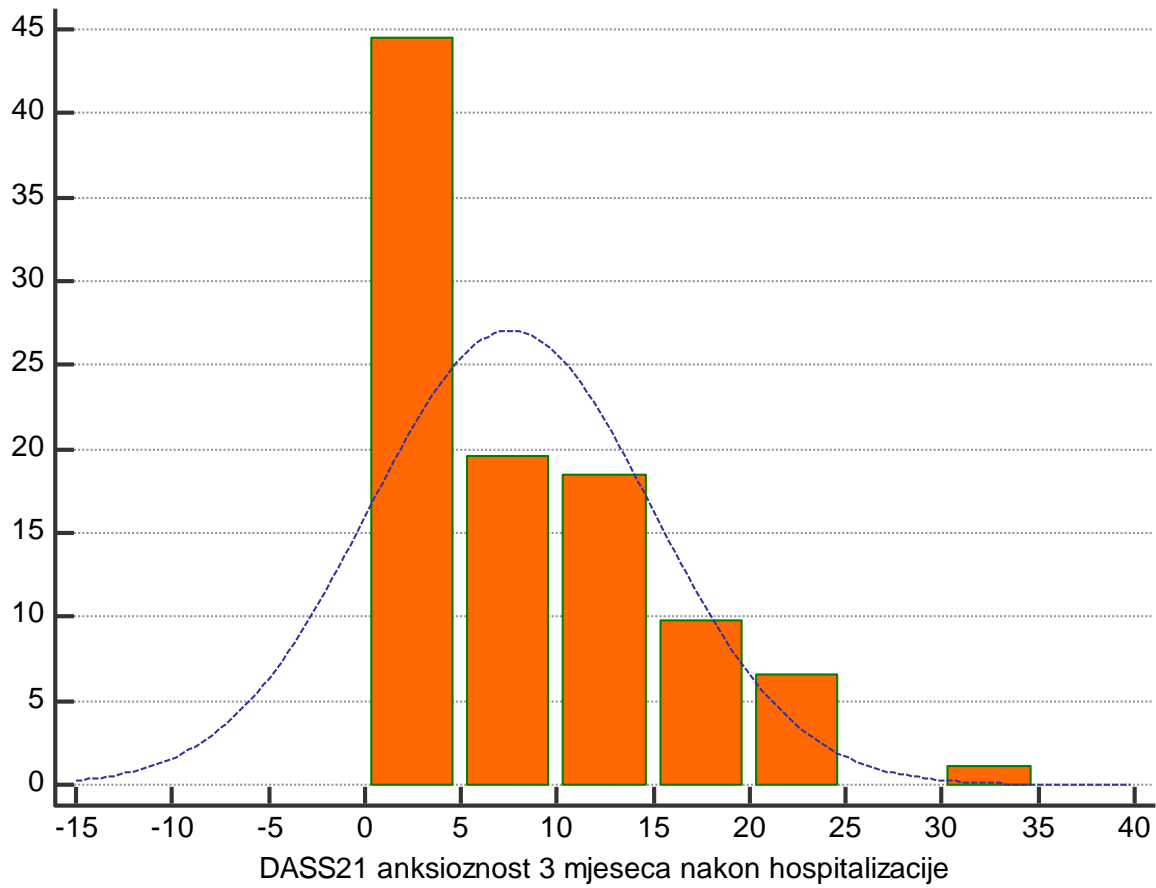
Tijekom hospitalizacije medijan DASS-21 ocjena za anksioznost bio je 8 bodova, IKR (2 – 20). Distribucija bolesnika prema DASS-21 ocjena za anksioznost tijekom hospitalizacije prikazana je na slici 9. Anksioznost je bila odsutna u 74 (43.8 %), blaga u 11 (6.5 %), umjerena u 29 (17.2 %), teška u 9 (5.3 %) i ekstremno teška u 46 (27.2 %) bolesnika tijekom hospitalizacije.

Nakon 3 mjeseca medijan DASS-21 ocjena za anksioznost bio je 6 bodova, IKR (0 – 12). Distribucija bolesnika prema DASS-21 ocjeni za anksioznost tri mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je na slici 10. Anksioznost je bila odsutna u 50 (54.3 %), blaga u 9 (9.8 %), umjerena u 17 (18.5 %), teška u 9 (9.8 %) i ekstremno teška u 7 (7.6 %) bolesnika nakon 3 mjeseca.

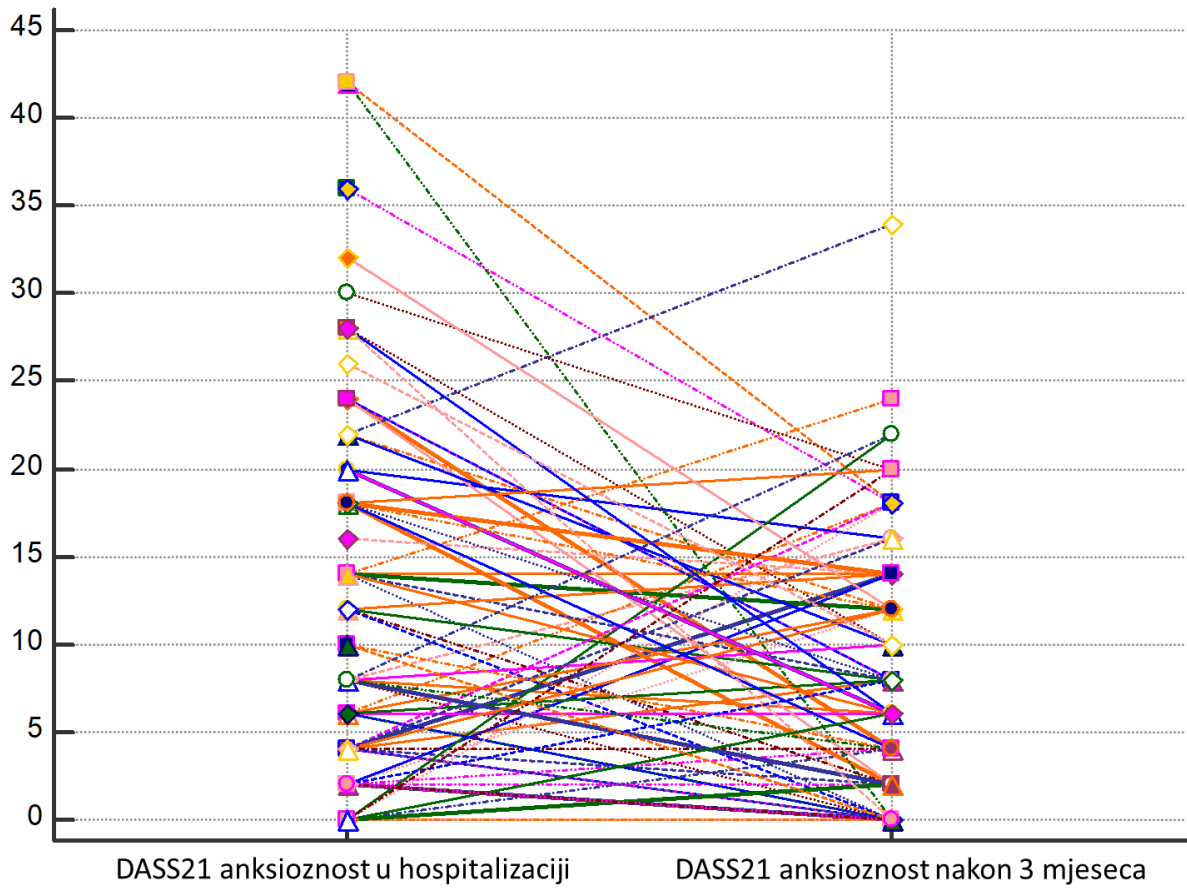
U bolesnika za koje su bili dostupni podatci nakon tri mjeseca vidi se značajno smanjenje DASS-21 ocjena za anksioznost (medijan 6 vs 7 bodova, $P = 0.007$), slika 11.



Slika 9. Raspodjela bolesnika prema DASS21 ocjeni za anksioznost tijekom hospitalizacije



Slika 10. Distribucija bolesnika prema DASS-21 ocjeni za simptome anksioznost tri mjeseca nakon hospitalizacije



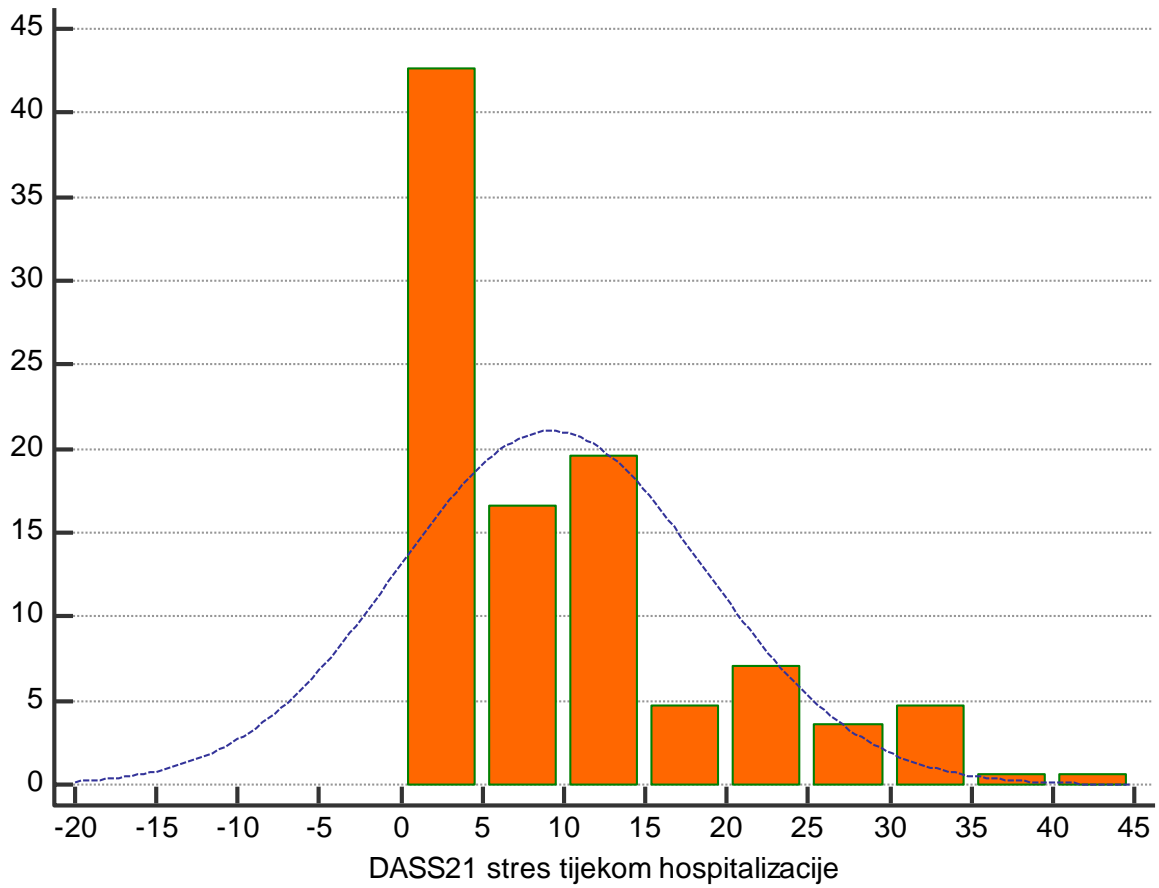
Slika 11. Dinamika DASS-21 ocjene za anksioznost između dvaju mjerenja

5.4.3 Stres

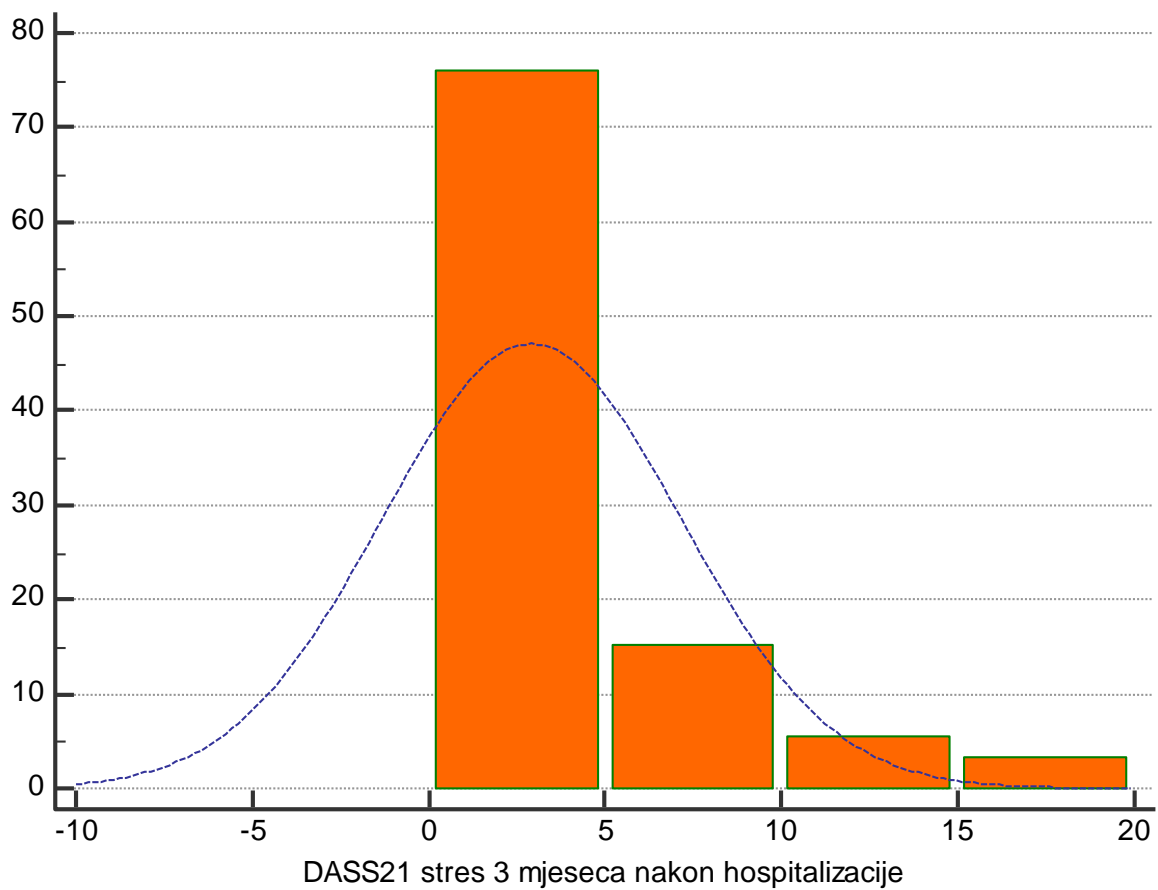
Tijekom hospitalizacije medijan DASS 21 ocjena za stres bio je 6 bodova, IKR (2 – 12.5). Distribucija bolesnika prema DASS 21 ocjene za stres tijekom hospitalizacije prikazana je na slici 12. Stres je bio odsutan u 133 (78.7 %), blag u 8 (4.7 %), umjeren u 12 (7.1 %), težak u 13 (7.7 %) i ekstremno težak u 3 (1.8 %) bolesnika tijekom hospitalizacije.

Nakon 3 mjeseca medijan DASS-21 ocjena za stres bio je 0 bodova, IKR (0 – 4). Distribucija bolesnika prema DASS 21 ocjenu za stres 3 mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je na slici 13. Stres je bio odsutan u 89 (96.7 %) i blag u 3 (3.3 %) bolesnika nakon 3 mjeseca.

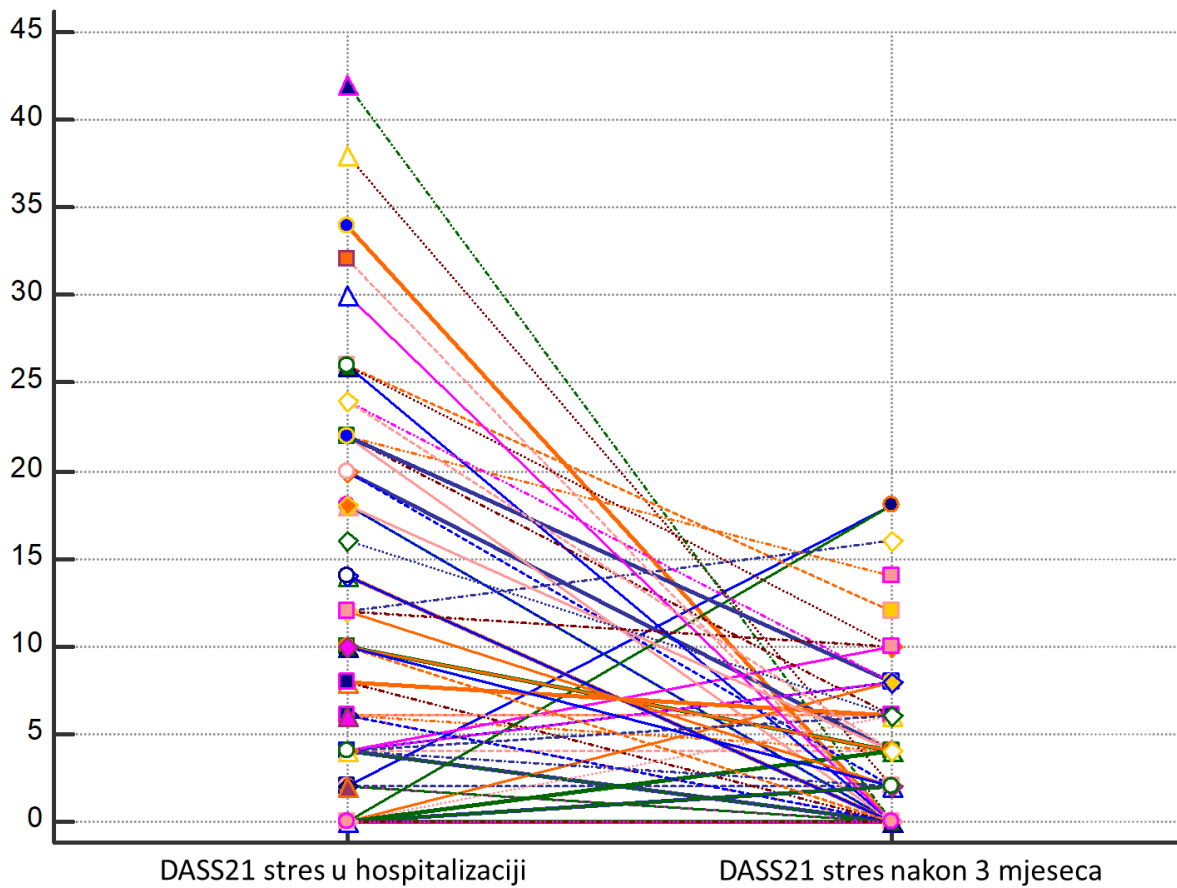
U bolesnika za koje su bili dostupni podatci nakon tri mjeseca vidi se značajno smanjenje DASS 21 ocjena za stres (medijan 6 vs 0 bodova, $P < 0.001$), slika 14.



Slika 12. Distribucija bolesnika prema DASS-21 ocjeni za stres tijekom hospitalizacije



Slika 13. Distribucija bolesnika prema DASS21 ocjeni za stres tri mjeseca nakon hospitalizacije



Slika 14. Dinamika DASS-21 ocjena za stres između dvaju mjerenja

5.5 Povezanost kliničkih karakteristika s PTSP-om

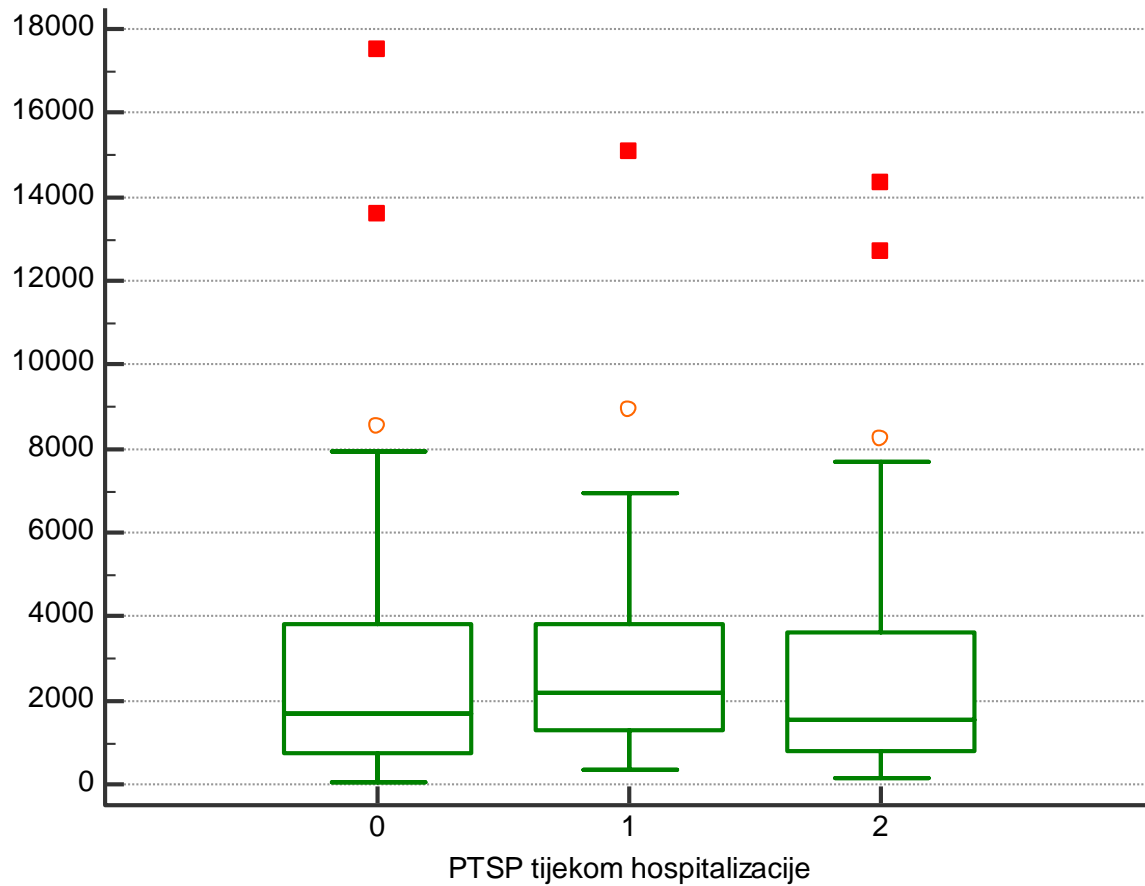
5.5.1 PTSP tijekom hospitalizacije

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma PTSP-a tijekom hospitalizacije, odnosno s IES-R ocjena prikazana je u tablici 6.

Bolesnici s prisutnim simptomima PTSP-a tijekom hospitalizacije statistički su značajno češće bile žene, osjećali su se jače životno ugroženi zbog COVID-19 bolesti, rjeđe su imali kroničnu bubrežnu bolest, imali su niže vrijednosti RDW, prokalcitonina i kreatinina prilikom prijema u bolnicu. Dodatno su bolesnici koji su ranije psihijatrijski liječeni imali statistički značajno više vrijednosti IES-R tijekom hospitalizacije ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan sa simptomima PTSP-a tijekom hospitalizacije ($P = 0.530$, Slika 15) niti je značajno korelirao s IES-R ocjena ($P = 0.454$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma PTSP-a tijekom hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 15. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma PTSP-a tijekom hospitalizacije (1 – bez simptoma, 2 – simptomi bez dijagnoze PTSP-a, 3 – ispunjava kriterije dijagnoze PTSP-a)

Tablica 7. Povezanosti kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma PTSP-a i s IES-R ocjena tijekom hospitalizacije

	Bez simptoma PTSP-a (N = 103)	Ostali (N = 66)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	65 (56.5 – 71)	64.5 (59 – 72.5)	0.591
Spol			
Muški	76/103 (73.8 %)	29/66 (43.9 %)	<0.001 * +
Ženski	27/103 (26.2 %)	37/66 (56.1 %)	
Mjesto stanovanja			0.946
Grad	65/103 (63.1 %)	40/66 (60.6 %)	
Malo urbano mjesto	28/103 (27.2 %)	19/66 (28.8 %)	
Ruralno	10/103 (9.7 %)	7/66 (10.6 %)	
Stručna sprema			0.188
Osnovna škola	9/103 (8.7 %)	14/66 (21.2 %)	
Srednja škola	57/103 (55.3 %)	33/66 (50 %)	
Viša škola/prvostupnik	15/103 (14.6 %)	7/66 (10.6 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	17/103 (16.5 %)	11/66 (16.7 %)	
Poslijediplomski studij	4/103 (3.9 %)	1/66 (1.5 %)	
Radni status			0.846
Zaposlen	36/103 (35 %)	22/66 (33.3 %)	
Nezaposlen	3/103 (2.9 %)	3/66 (4.5 %)	
Mirovina	64/103 (62.1 %)	41/66 (62.1 %)	
Status partnerske veze			0.729
Brak	74/103 (71.8 %)	44/66 (66.7 %)	
Izvanbračna zajednica	2/103 (1.9 %)	2/66 (3 %)	
U vezi	2/103 (1.9 %)	1/66 (1.5 %)	
Rastavljen/a	5/103 (4.9 %)	4/66 (6.1 %)	
Udovac/ica	15/103 (14.6 %)	14/66 (21.2 %)	
Nije u vezi	5/103 (4.9 %)	1/66 (1.5 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog COVID-19			0.007 * +
Uopće ne	31/103 (30.1 %)	10/66 (15.2 %)	
Malo	25/103 (24.3 %)	9/66 (13.6 %)	
Umjereno	27/103 (26.2 %)	19/66 (28.8 %)	
Ozbiljno	15/103 (14.6 %)	19/66 (28.8 %)	
Vrlo jako	5/103 (4.9 %)	9/66 (13.6 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	68/103 (66 %)	44/66 (66.7 %)	0.931
Poznaje preminulog od COVID-19	21/103 (20.4 %)	11/66 (16.7 %)	0.548

	Bez simptoma PTSP-a (N = 103)	Ostali (N = 66)	P vrijednost
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.755
Ni s kim	7/103 (6.8 %)	5/66 (7.6 %)	
1 – 2	20/103 (19.4 %)	9/66 (13.6 %)	
3 – 4	25/103 (24.3 %)	15/66 (22.7 %)	
5 ili više	51/103 (49.5 %)	37/66 (56.1 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	9/103 (8.7 %)	12/66 (18.2 %)	0.069 +
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0.659
Arterijska hipertenzija	61/103 (59.2 %)	40/66 (60.6 %)	0.858
Šećerna bolest	26/103 (25.2 %)	16/66 (24.2 %)	0.883
Hiperlipidemija	20/103 (19.4 %)	10/66 (15.2 %)	0.479
Debljina	37/103 (35.9 %)	24/66 (36.4 %)	0.954
Aktivno pušenje	6/103 (5.8 %)	5/66 (7.6 %)	0.753
Alkohol	6/103 (5.8 %)	1/66 (1.5 %)	0.249
KOPB	5/103 (4.9 %)	7/66 (10.6 %)	0.219
Astma	4/103 (3.9 %)	4/66 (6.1 %)	0.713
Srčano popuštanje	16/103 (15.5 %)	8/66 (12.1 %)	0.535
Fibrilacija atrija	10/103 (9.7 %)	5/66 (7.6 %)	0.634
Koronarna bolest	12/103 (11.7 %)	11/66 (16.7 %)	0.353
Periferna arterijska bolest	3/103 (2.9 %)	2/66 (3 %)	1.000
Kronična bubrežna bolest	13/103 (12.6 %)	2/66 (3 %)	0.032 *
Kronična bolest jetre	2/103 (1.9 %)	1/66 (1.5 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	12/103 (11.7 %)	5/66 (7.6 %)	0.390
Transplantirani organ	6/103 (5.8 %)	1/66 (1.5 %)	0.249
Reumatska bolest	4/103 (3.9 %)	5/66 (7.6 %)	0.315
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.678
Blaga	10/103 (9.7 %)	3/66 (4.5 %)	
Umjerena	3/103 (2.9 %)	2/66 (3 %)	
Teška	80/103 (77.7 %)	54/66 (81.8 %)	
Kritična	10/103 (9.7 %)	7/66 (10.6 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	2 (1 - 4)	3 (2 - 4)	0.202
Pneumonija	89/103 (86.4 %)	63/66 (95.5 %)	0.056
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	15 (11 – 20.5)	15 (11 – 21)	0.946
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	6 (3 – 15)	8 (4 – 15)	0.218
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12 (8 – 19)	12.5 (9 – 18.75)	0.995
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	14/103 (13.6 %)	11/66 (16.7 %)	0.583
Liječenje mehaničkom ventilacijom	6/103 (5.8 %)	3/66 (4.5 %)	1.000
Bakteremija	6/103 (5.8 %)	6/66 (9.1 %)	0.541
Arterijska tromboza	1/103 (1 %)	2/66 (3 %)	0.561
Venska tromboza	10/103 (9.7 %)	10/66 (15.2 %)	0.285

	Bez simptoma PTSP-a (N = 103)	Ostali (N = 66)	P vrijednost
Veliko krvarenje	2/103 (1.9 %)	0/66 (0 %)	0.521
Smrt tijekom hospitalizacije	6/103 (5.8 %)	3/66 (4.5 %)	1.000
Leukociti	7.5 (5.75 – 11.9)	8.5 (5.6 – 10.9)	0.796
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.3 (4.27 – 9.87)	7 (4.49 – 9.72)	0.722
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.55 – 1.38)	0.8 (0.6 – 1.05)	0.244
Hemoglobin	134 (114 – 142.5)	135 (126 – 147)	0.108
RDW	14 (13.3 – 15.15)	13.6 (13.2 – 14.3)	0.026 * +
Trombociti	223 (165.5 – 299.5)	251 (177 – 342)	0.139
NLR	8.3 (3.88 – 13.15)	7.3 (4.59 – 11.86)	0.673
SII	1709.1 (777.66 – 3812.13)	1816.9 (969.78 – 3608)	0.564
CRP	68.3 (26.55 – 127.6)	84 (38.3 – 164.73)	0.140
IL6	27 (10.9 – 84.69)	9.3 (5.36 – 25.92)	0.151
Feritin	836 (373 – 1527.5)	605 (373.5 – 1495.25)	0.754
D-dimeri	1.1 (0.6 – 3.37)	0.9 (0.59 – 1.88)	0.421
Prokalcitonin	0.2 (0.08 – 0.26)	0.1 (0.06 – 0.2)	0.048 * +
Kreatinin	83 (67.25 – 110.25)	74 (63 – 85)	0.015 *

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma PTSP-a

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se IES-R ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

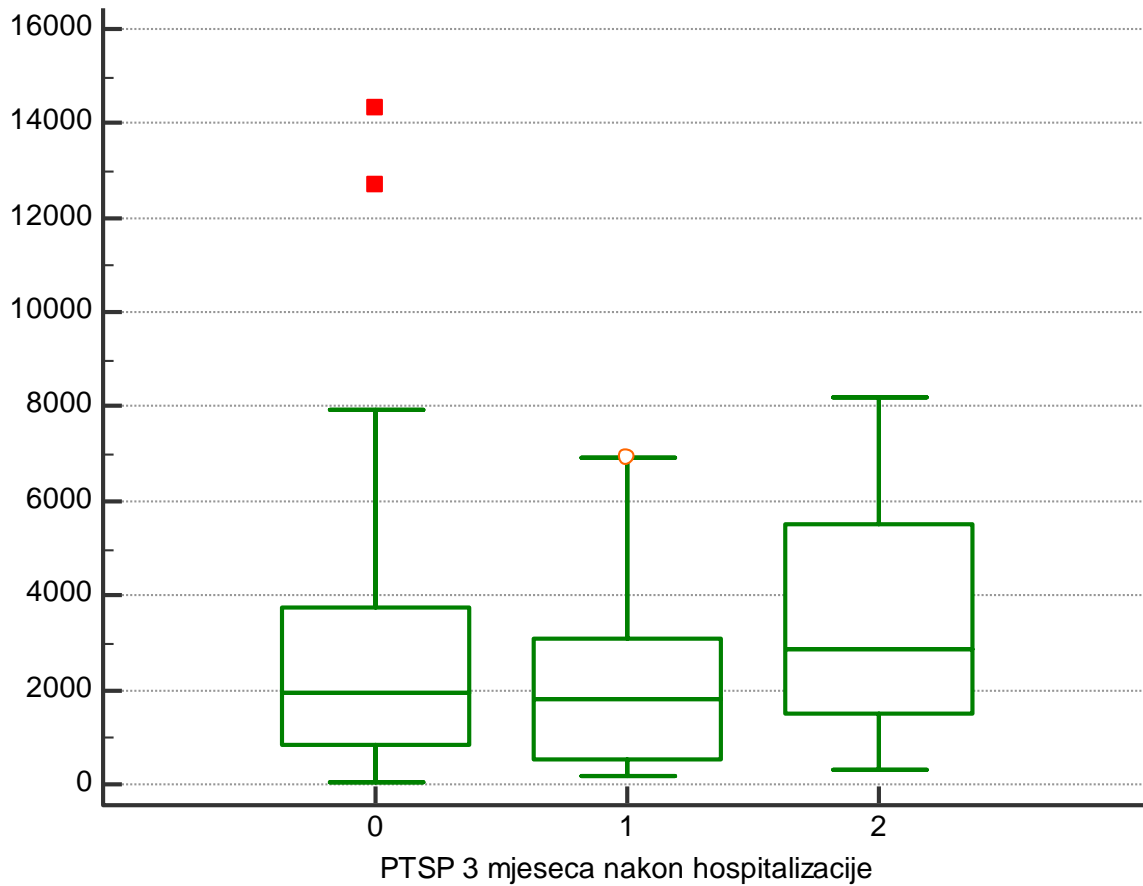
5.5.2 PTSP nakon tri mjeseca

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma PTSP-a i s IES-R tri mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je u tablici 8.

Bolesnici s prisutnim simptomima PTSP-a tri mjeseca nakon hospitalizacije statistički su značajno češće bili žene, umirovljeni, rastavljeni, s većim kumulativnim opterećenjem komorbiditeta, češće su imali KOPB, perifernu arterijsku bolest, kroničnu bubrežnu bolest, reumatsku ili autoimunu bolest i transplantirani organ. Dodatno su bolesnici koji žive u malom ruralnom mjestu imali statistički značajno više vrijednosti IES-R ocjene nakon tri mjeseca u odnosu na one koji žive u urbanom mjestu ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan sa simptomima PTSP-a tri mjeseca nakon hospitalizacije ($P = 0.472$, slika 16) niti je značajno korelirao s IES-R ocjenom ($P = 0.505$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma PTSP-a tri mjeseca nakon hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 16. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma PTSP-a 3 mjeseca nakon hospitalizacije (1 – bez simptoma, 2 – simptomi bez dijagnoze PTSP-a, 3 – ispunjava kriterije dijagnoze PTSP-a)

Tablica 8. Povezanosti kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma PTSP-a i s IES-R ocjena tri mjeseca nakon hospitalizacije

	Bez simptoma PTSP-a (N = 65)	Ostali (N = 27)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	60 (50 – 70)	65 (61.5 – 67.5)	0.076
Spol			
Muški	48/65 (73.8 %)	12/27 (44.4 %)	0.007 * +
Ženski	17/65 (26.2 %)	15/27 (55.6 %)	
Mjesto stanovanja			0.135 +
Grad	45/65 (69.2 %)	13/27 (48.1 %)	
Malo urbano mjesto	14/65 (21.5 %)	11/27 (40.7 %)	
Ruralno	6/65 (9.2 %)	3/27 (11.1 %)	
Stručna sprema			0.475
Osnovna škola	6/65 (9.2 %)	4/27 (14.8 %)	
Srednja škola	34/65 (52.3 %)	16/27 (59.3 %)	
Viša škola/prvostupnik	8/65 (12.3 %)	3/27 (11.1 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	15/65 (23.1 %)	2/27 (7.4 %)	
Poslijediplomski studij	2/65 (3.1 %)	1/27 (3.7 %)	
Radni status			0.037 *
Zaposlen	31/65 (47.7 %)	7/27 (25.9 %)	
Nezaposlen	4/65 (6.2 %)	0/27 (0 %)	
Mirovina	30/65 (46.2 %)	20/27 (74.1 %)	
Status partnerske veze			0.031 * +
Brak	50/65 (76.9 %)	19/27 (70.4 %)	
Izvanbračna zajednica	1/65 (1.5 %)	0/27 (0 %)	
U vezi	2/65 (3.1 %)	0/27 (0 %)	
Rastavljen/a	0/65 (0 %)	4/27 (14.8 %)	
Udovac/ica	9/65 (13.8 %)	4/27 (14.8 %)	
Nije u vezi	3/65 (4.6 %)	0/27 (0 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog COVID-19			0.929
Uopće ne	15/65 (23.1 %)	4/27 (14.8 %)	
Malo	13/65 (20 %)	6/27 (22.2 %)	
Umjereno	21/65 (32.3 %)	9/27 (33.3 %)	
Ozbiljno	12/65 (18.5 %)	6/27 (22.2 %)	
Vrlo jako	4/65 (6.2 %)	2/27 (7.4 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	47/65 (72.3 %)	19/27 (70.4 %)	0.851
Poznaje preminulog od COVID-19	13/65 (20 %)	4/27 (14.8 %)	0.769

	Bez simptoma PTSP-a (N = 65)	Ostali (N = 27)	P vrijednost
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.798
Ni s kim	4/65 (6.2 %)	2/27 (7.4 %)	
1 – 2	11/65 (16.9 %)	3/27 (11.1 %)	
3 – 4	12/65 (18.5 %)	7/27 (25.9 %)	
5 ili više	38/65 (58.5 %)	15/27 (55.6 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	6/65 (9.2 %)	5/27 (18.5 %)	0.289
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	2 (1 – 3)	3 (2 – 4)	0.041 *
Arterijska hipertenzija	33/65 (50.8 %)	12/27 (44.4 %)	0.581
Šećerna bolest	17/65 (26.2 %)	9/27 (33.3 %)	0.486
Hiperlipidemija	9/65 (13.8 %)	6/27 (22.2 %)	0.360
Debljina	22/65 (33.8 %)	9/27 (33.3 %)	0.962
Aktivno pušenje	5/65 (7.7 %)	2/27 (7.4 %)	1.000
Alkohol	5/65 (7.7 %)	0/27 (0 %)	0.317
KOPB	2/65 (3.1 %)	4/27 (14.8 %)	0.038 *
Astma	2/65 (3.1 %)	0/27 (0 %)	1.000
Srčano popuštanje	6/65 (9.2 %)	3/27 (11.1 %)	0.719
Fibrilacija atrija	1/65 (1.5 %)	1/27 (3.7 %)	0.503
Koronarna bolest	5/65 (7.7 %)	5/27 (18.5 %)	0.151
Periferna arterijska bolest	0/65 (0 %)	2/27 (7.4 %)	0.027 *
Kronična bubrežna bolest	2/65 (3.1 %)	4/27 (14.8 %)	0.038 *
Kronična bolest jetre	1/65 (1.5 %)	0/27 (0 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	5/65 (7.7 %)	2/27 (7.4 %)	1.000
Transplantirani organ	0/65 (0 %)	2/27 (7.4 %)	0.027 * +
Reumatska bolest	1/65 (1.5 %)	3/27 (11.1 %)	0.040 *
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.239
Blaga	5/65 (7.7 %)	2/27 (7.4 %)	
Umjerena	1/65 (1.5 %)	3/27 (11.1 %)	
Teška	51/65 (78.5 %)	19/27 (70.4 %)	
Kritična	8/65 (12.3 %)	3/27 (11.1 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	3 (2 – 4)	2 (1 – 3.5)	0.190
Pneumonija	59/65 (90.8 %)	25/27 (92.6 %)	1.000
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	16 (12 – 21)	15 (10.5 – 21)	0.367
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	7 (4 – 15)	6 (3.5 – 15)	0.486
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12 (9 – 19)	10 (6 – 16)	0.571
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	10/65 (15.4 %)	4/27 (14.8 %)	1.000
Liječenje mehaničkom ventilacijom	2/65 (3.1 %)	0/27 (0 %)	1.000
Bakteremija	5/65 (7.7 %)	1/27 (3.7 %)	0.667
Arterijska tromboza	1/65 (1.5 %)	1/27 (3.7 %)	0.503
Venska tromboza	9/65 (13.8 %)	5/27 (18.5 %)	0.543

	Bez simptoma PTSP-a (N = 65)	Ostali (N = 27)	P vrijednost
Veliko krvarenje	0/65 (0 %)	1/27 (3.7 %)	0.293
Smrt tijekom hospitalizacije	-	-	-
Leukociti	7.7 (6.1 – 11.4)	8.7 (4.75 – 12.3)	0.986
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.2 (4.4 – 9.62)	7.6 (3.79 – 10.25)	0.647
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.55 – 1.28)	1 (0.63 – 1.18)	0.742
Hemoglobin	136 (126 – 142)	135 (125.5 – 145.5)	0.918
RDW	13.6 (13.1 – 14.8)	13.9 (13.3 – 14.7)	0.568
Trombociti	249 (178 – 327)	251 (173.5 – 302)	0.466
NLR	8 (4.05 – 13.07)	7.2 (4.09 – 12.11)	0.957
SII	1934 (836.54 – 3725.03)	1842.9 (621.79 – 4304.18)	0.979
CRP	84.4 (38.45 – 130.75)	71.6 (31 – 160.45)	0.808
Feritin	834 (452 – 1742.5)	850 (472 – 1677)	0.719
D-dimeri	0.9 (0.61 – 2.55)	0.7 (0.55 – 1.34)	0.191
Prokalcitonin	0.2 (0.09 – 0.24)	0.1 (0.08 – 0.21)	0.564
Kreatinin	74 (64 – 86)	76 (61.5 – 96)	0.674

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma PTSP-a

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se IES-R ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

5.6 Povezanost kliničkih karakteristika s depresivnim simptomima

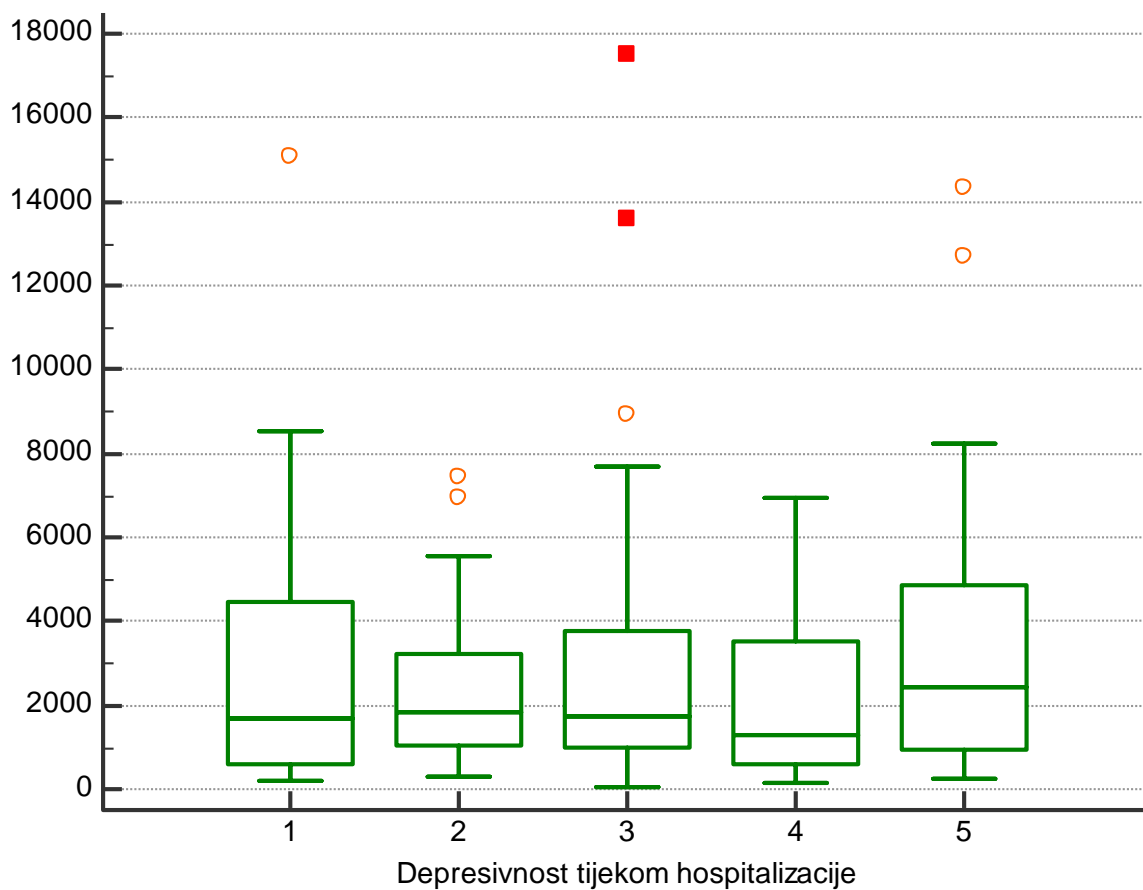
5.6.1 Depresivnost tijekom hospitalizacije

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma depresivnosti i s DASS21 ocjenom za depresivnost tijekom hospitalizacije prikazana je u tablici 8.

Bolesnici s prisutnosti simptoma depresivnosti tijekom hospitalizacije osjećali su se statistički značajno češće jače životno ugroženi zbog COVID-19 bolesti, imali jače izražen intenzitet simptoma COVID-19 prilikom prijema, a rjeđe su imali duboke venske tromboze tijekom boravka. Dodatno su bolesnici s višim vrijednostima DASS-21 ocjena za depresivnost bili značajno češće ženskog spola, imali KOPB, zahtijevali suplementaciju kisika u višim protocima, imali niži RDW, niže D-dimere i niži prokalcitonin ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma depresivnosti tijekom hospitalizacije ($P = 0.721$, slika 17) niti je značajno korelirao s DASS21 ocjena za depresivnost ($P = 0.445$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma depresivnosti tijekom hospitalizacije s težinom bolesti COVID-19 prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 17. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma depresivnosti tijekom hospitalizacije (1 – odsutna, 2 – blaga, 3 – umjerena, 4 – teška, 5 – ekstremno teška depresivnost)

Tablica 9. Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma depresivnih simptoma i s DASS 21 ocjena za depresivnost tijekom hospitalizacije

	Bez simptoma dep. (N = 49)	Ostali (N = 120)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	65 (59 – 71)	64.5 (57 – 72)	0.906
Spol			
Muški	34/49 (69.4 %)	71/120 (59.2 %)	0.214 +
Ženski	15/49 (30.6 %)	49/120 (40.8 %)	
Mjesto stanovanja			0.254
Grad	35/49 (71.4 %)	70/120 (58.3 %)	
Malo urbano mjesto	11/49 (22.4 %)	36/120 (30 %)	
Ruralno	3/49 (6.1 %)	14/120 (11.7 %)	
Stručna sprema			0.672
Osnovna škola	5/49 (10.2 %)	18/120 (15 %)	
Srednja škola	30/49 (61.2 %)	60/120 (50 %)	
Viša škola/prvostupnik	7/49 (14.3 %)	15/120 (12.5 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	6/49 (12.2 %)	22/120 (18.3 %)	
Poslijediplomski studij	1/49 (2 %)	4/120 (3.3 %)	
Radni status			0.394
Zaposlen	13/49 (26.5 %)	45/120 (37.5 %)	
Nezaposlen	2/49 (4.1 %)	4/120 (3.3 %)	
Mirovina	34/49 (69.4 %)	71/120 (59.2 %)	
Status partnerske veze			0.998
Brak	34/49 (69.4 %)	84/120 (70 %)	
Izvanbračna zajednica	1/49 (2 %)	3/120 (2.5 %)	
U vezi	1/49 (2 %)	2/120 (1.7 %)	
Rastavljen/a	3/49 (6.1 %)	6/120 (5 %)	
Udovac/ica	8/49 (16.3 %)	21/120 (17.5 %)	
Nije u vezi	2/49 (4.1 %)	4/120 (3.3 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog COVID-19			0.001 * +
Uopće ne	19/49 (38.8 %)	22/120 (18.3 %)	
Malo	9/49 (18.4 %)	25/120 (20.8 %)	
Umjereno	17/49 (34.7 %)	29/120 (24.2 %)	
Ozbiljno	3/49 (6.1 %)	31/120 (25.8 %)	
Vrlo jako	1/49 (2 %)	13/120 (10.8 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	29/49 (59.2 %)	83/120 (69.2 %)	0.213
Poznaje preminulog od COVID-19	9/49 (18.4 %)	23/120 (19.2 %)	0.904

	Bez simptoma dep. (N = 49)	Ostali (N = 120)	P vrijednost
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.713
Ni s kim	2/49 (4.1 %)	10/120 (8.3 %)	
1 – 2	10/49 (20.4 %)	19/120 (15.8 %)	
3 – 4	11/49 (22.4 %)	29/120 (24.2 %)	
5 ili više	26/49 (53.1 %)	62/120 (51.7 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	6/49 (12.2 %)	15/120 (12.5 %)	0.964
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0.639
Arterijska hipertenzija	31/49 (63.3 %)	70/120 (58.3 %)	0.553
Šećerna bolest	12/49 (24.5 %)	30/120 (25 %)	0.944
Hiperlipidemija	11/49 (22.4 %)	19/120 (15.8 %)	0.307
Debljina	16/49 (32.7 %)	45/120 (37.5 %)	0.552
Aktivno pušenje	2/49 (4.1 %)	9/120 (7.5 %)	0.513
Alkohol	3/49 (6.1 %)	4/120 (3.3 %)	0.415
KOPB	2/49 (4.1 %)	10/120 (8.3 %)	0.512 +
Astma	1/49 (2 %)	7/120 (5.8 %)	0.440
Srčano popuštanje	8/49 (16.3 %)	16/120 (13.3 %)	0.613
Fibrilacija atriya	5/49 (10.2 %)	10/120 (8.3 %)	0.767
Koronarna bolest	7/49 (14.3 %)	16/120 (13.3 %)	0.870
Periferna arterijska bolest	1/49 (2 %)	4/120 (3.3 %)	1.000
Kronična bubrežna bolest	7/49 (14.3 %)	8/120 (6.7 %)	0.138
Kronična bolest jetre	1/49 (2 %)	2/120 (1.7 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	5/49 (10.2 %)	12/120 (10 %)	1.000
Transplantirani organ	3/49 (6.1 %)	4/120 (3.3 %)	0.415
Reumatska bolest	2/49 (4.1 %)	7/120 (5.8 %)	1.000
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.452
Blaga	4/49 (8.2 %)	9/120 (7.5 %)	
Umjerena	3/49 (6.1 %)	2/120 (1.7 %)	
Teška	38/49 (77.6 %)	96/120 (80 %)	
Kritična	4/49 (8.2 %)	13/120 (10.8 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	2 (1 – 3)	3 (2 – 4)	< 0.001 * +
Pneumonija	45/49 (91.8 %)	107/120 (89.2 %)	0.780
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	15 (11 – 20)	15 (11 – 21)	0.972
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	6 (3 – 14)	8 (4 – 15)	0.397 +
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	14 (9 – 19)	11 (8 – 19)	0.213
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	6/49 (12.2 %)	19/120 (15.8 %)	0.551
Liječenje mehaničkom ventilacijom	2/49 (4.1 %)	7/120 (5.8 %)	1.000
Bakteremija	1/49 (2 %)	11/120 (9.2 %)	0.183
Arterijska tromboza	1/49 (2 %)	2/120 (1.7 %)	1.000

	Bez simptoma dep. (N = 49)	Ostali (N = 120)	P vrijednost
Venska tromboza	10/49 (20.4 %)	10/120 (8.3 %)	0.027 *
Veliko krvarenje	0/49 (0 %)	2/120 (1.7 %)	1.000
Smrt tijekom hospitalizacije	2/49 (4.1 %)	7/120 (5.8 %)	1.000
Leukociti	7.6 (6.13 – 10.55)	8.5 (5.6 – 12.1)	0.894
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.6 (4.36 – 9.2)	6.8 (4.2 – 10.1)	0.892
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.6 – 1.38)	0.8 (0.55 – 1.14)	0.511
Hemoglobin	136 (125 – 146.5)	133 (119.75 – 145)	0.546
RDW	14 (13.3 – 15.6)	13.8 (13.2 – 14.73)	0.368 +
Trombociti	227.5 (166.25 – 308)	243 (170 – 324)	0.697
NLR	8.6 (3.77 – 12.56)	7.8 (4.31 – 12.63)	0.647
SII	1697.3 (595.16 – 4268.84)	1750.9 (948.71 – 3511.75)	0.857
CRP	74.7 (27.53 – 135.9)	72 (35.38 – 139.93)	0.882
Feritin	843 (409 – 1242)	767 (342.5 – 1527.5)	0.885
D-dimeri	1.3 (0.8 – 4.15)	0.9 (0.57 – 2.2)	0.073 +
Prokalcitonin	0.2 (0.08 – 0.27)	0.2 (0.07 – 0.22)	0.346 +
Kreatinin	80 (66.5 – 98.5)	78 (67 – 97.5)	0.878

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma depresivnosti

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se DASS-21 ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

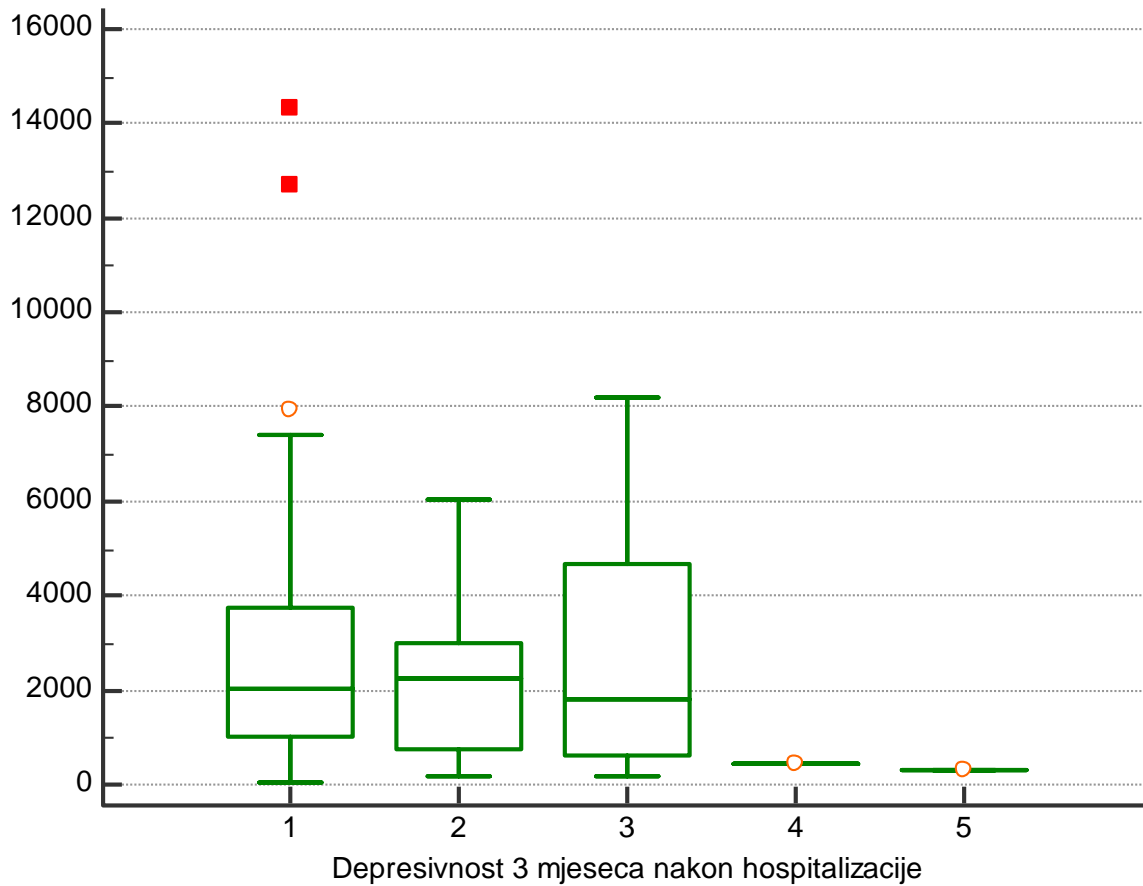
5.6.2 Depresivni simptomi nakon tri mjeseca

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma depresivnosti i s DASS-21 ocjenom za depresivnost tri mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je u Tablici 10.

Bolesnici s prisutnosti simptoma depresivnosti tri mjeseca nakon hospitalizacije bili su statistički značajno češće ranije psihijatrijski liječeni, češće imali transplantirani organ, niže vrijednosti kreatinina prilikom prijema, a rjeđe konzumirali alkohol. Dodatno su bolesnici s visokom stručnom spremom/fakultetom imali statistički značajno nižu razinu DASS 21 ocjene za depresivnost u odnosu na bolesnike sa završenom srednjom i višom školom, a rastavljeni bolesnici višu vrijednost ocjena u odnosu na bolesnike u braku, udovce i one koji nisu u vezi ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma depresivnosti 3 mjeseca nakon hospitalizacije ($P = 0.365$, slika 18) niti je značajno korelirao s DASS 21 ocjena za depresivnost ($P = 0.209$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma depresivnosti 3 mjeseca nakon hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 18. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma depresivnosti 3 mjeseca nakon hospitalizacije (1 – odsutna, 2 – blaga, 3 – umjerena, 4 – teška, 5 – ekstremno teška depresivnost)

Tablica 10. Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma depresivnosti i s DASS 21 ocjenom za depresivnost tri mjeseca nakon hospitalizacije

	Bez simptoma dep. (N = 57)	Ostali (N = 35)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	63 (54 – 71)	61 (53 – 65.5)	0.237
Spol			
Muški	39/57 (68.4 %)	21/35 (60 %)	0.410
Ženski	18/57 (31.6 %)	14/35 (40 %)	
Mjesto stanovanja			0.655
Grad	38/57 (66.7 %)	20/35 (57.1 %)	
Malo urbano mjesto	14/57 (24.6 %)	11/35 (31.4 %)	
Ruralno	5/57 (8.8 %)	4/35 (11.4 %)	
Stručna sprema			0.113 +
Osnovna škola	7/57 (12.3 %)	3/35 (8.6 %)	
Srednja škola	27/57 (47.4 %)	23/35 (65.7 %)	
Viša škola/prvostupnik	5/57 (8.8 %)	6/35 (17.1 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	14/57 (24.6 %)	3/35 (8.6 %)	
Poslijediplomski studij	3/57 (5.3 %)	0/35 (0 %)	
Radni status			0.821
Zaposlen	24/57 (42.1 %)	14/35 (40 %)	
Nezaposlen	3/57 (5.3 %)	1/35 (2.9 %)	
Mirovina	30/57 (52.6 %)	20/35 (57.1 %)	
Status partnerske veze			0.019 * +
Brak	43/57 (75.4 %)	26/35 (74.3 %)	
Izvanbračna zajednica	1/57 (1.8 %)	0/35 (0 %)	
U vezi	0/57 (0 %)	2/35 (5.7 %)	
Rastavljen/a	0/57 (0 %)	4/35 (11.4 %)	
Udovac/ica	10/57 (17.5 %)	3/35 (8.6 %)	
Nije u vezi	3/57 (5.3 %)	0/35 (0 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog COVID-19			0.971
Uopće ne	11/57 (19.3 %)	8/35 (22.9 %)	
Malo	11/57 (19.3 %)	8/35 (22.9 %)	
Umjereno	19/57 (33.3 %)	11/35 (31.4 %)	
Ozbiljno	12/57 (21.1 %)	6/35 (17.1 %)	
Vrlo jako	4/57 (7 %)	2/35 (5.7 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	40/57 (70.2 %)	26/35 (74.3 %)	0.671
Poznaje preminulog od COVID-19	11/57 (19.3 %)	6/35 (17.1 %)	0.796

	Bez simptoma dep. (N = 57)	Ostali (N = 35)	P vrijednost
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.411
Ni s kim	4/57 (7 %)	2/35 (5.7 %)	
1 – 2	10/57 (17.5 %)	4/35 (11.4 %)	
3 – 4	14/57 (24.6 %)	5/35 (14.3 %)	
5 ili više	29/57 (50.9 %)	24/35 (68.6 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	2/57 (3.5 %)	9/35 (25.7 %)	0.002 * +
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	2 (1 – 4)	3 (2 – 3)	0.402
Arterijska hipertenzija	28/57 (49.1 %)	17/35 (48.6 %)	0.959
Šećerna bolest	17/57 (29.8 %)	9/35 (25.7 %)	0.671
Hiperlipidemija	9/57 (15.8 %)	6/35 (17.1 %)	0.865
Debljina	21/57 (36.8 %)	10/35 (28.6 %)	0.415
Aktivno pušenje	5/57 (8.8 %)	2/35 (5.7 %)	0.705
Alkohol	5/57 (8.8 %)	0/35 (0 %)	0.152 +
KOPB	4/57 (7 %)	2/35 (5.7 %)	1.000
Astma	1/57 (1.8 %)	1/35 (2.9 %)	1.000
Srčano popuštanje	5/57 (8.8 %)	4/35 (11.4 %)	0.727
Fibrilacija atrijska	1/57 (1.8 %)	1/35 (2.9 %)	1.000
Koronarna bolest	5/57 (8.8 %)	5/35 (14.3 %)	0.497
Periferna arterijska bolest	2/57 (3.5 %)	0/35 (0 %)	0.523
Kronična bubrežna bolest	3/57 (5.3 %)	3/35 (8.6 %)	0.670
Kronična bolest jetre	1/57 (1.8 %)	0/35 (0 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	3/57 (5.3 %)	4/35 (11.4 %)	0.421
Transplantirani organ	0/57 (0 %)	2/35 (5.7 %)	0.142 +
Reumatska bolest	1/57 (1.8 %)	3/35 (8.6 %)	0.152
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.588
Blaga	3/57 (5.3 %)	4/35 (11.4 %)	
Umjerena	3/57 (5.3 %)	1/35 (2.9 %)	
Teška	43/57 (75.4 %)	27/35 (77.1 %)	
Kritična	8/57 (14 %)	3/35 (8.6 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	3 (1 – 4)	2 (1 – 3)	0.279
Pneumonija	53/57 (93 %)	31/35 (88.6 %)	0.474
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	16 (12 – 21)	15 (11 – 21)	0.778
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	6 (4 – 15)	8 (2 – 15)	0.631
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	11 (8 – 16)	13 (9 – 22)	0.340
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	8/57 (14 %)	6/35 (17.1 %)	0.687
Liječenje mehaničkom ventilacijom	2/57 (3.5 %)	0/35 (0 %)	0.523
Bakteremija	4/57 (7 %)	2/35 (5.7 %)	1.000
Arterijska tromboza	1/57 (1.8 %)	1/35 (2.9 %)	1.000

	Bez simptoma dep. (N = 57)	Ostali (N = 35)	P vrijednost
Venska tromboza	8/57 (14 %)	6/35 (17.1 %)	0.687
Veliko krvarenje	0/57 (0 %)	1/35 (2.9 %)	0.380
Smrt tijekom hospitalizacije	-	-	-
Leukociti	8.9 (6.4 – 12.8)	7.5 (4.65 – 10.25)	0.141
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.5 (4.7 – 11)	6.5 (3.52 – 8.29)	0.391
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.55 – 1.25)	0.8 (0.6 – 1.2)	0.779
Hemoglobin	135 (126 – 142)	136 (123 – 144)	0.971
RDW	13.6 (13.2 – 14.8)	13.8 (13.15 – 14.7)	0.949
Trombociti	258 (182 – 327)	213 (171 – 286)	0.201
NLR	8.2 (4.31 – 13)	7 (3.4 – 13.23)	0.706
SII	2010 (1048.12 – 3699)	1813.5 (584.45 – 4225.6)	0.578
CRP	85.6 (49.1 – 148.4)	70.6 (23.38 – 134.48)	0.223
IL6	17.2 (6.33 – 27.34)	24.4 (18.84 – 37.57)	0.519
Feritin	902.5 (474 – 1871.5)	816 (421 – 1527.5)	0.886
D-dimeri	0.9 (0.61 – 2.55)	0.8 (0.55 – 1.86)	0.317
Prokalcitonin	0.2 (0.09 – 0.23)	0.1 (0.08 – 0.24)	0.671
Kreatinin	78 (71 – 88)	69 (59 – 84)	0.040 *

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma depresivnosti

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se DASS21 ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

5.7 Povezanost kliničkih karakteristika sa simptomima anksioznosti

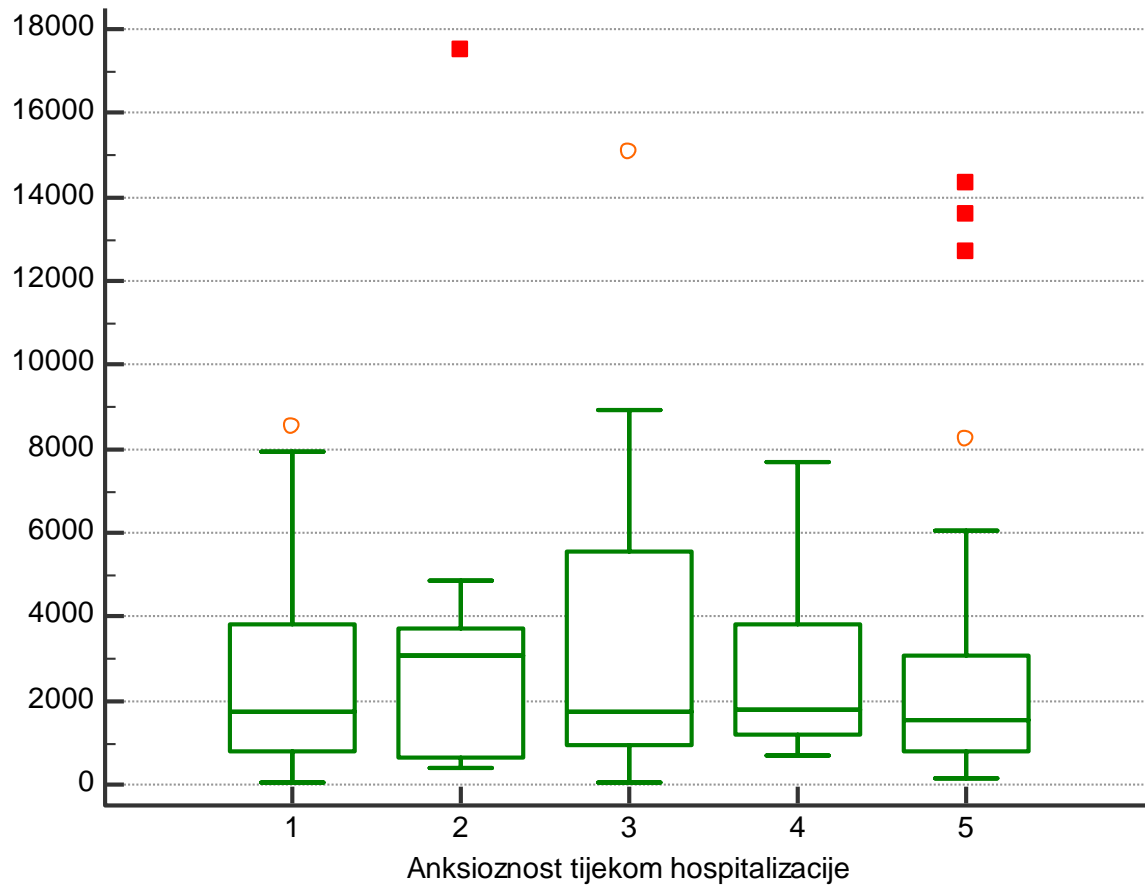
5.7.1 Anksioznost tijekom hospitalizacije

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma anksioznosti i s DASS 21 ocjenom za anksioznost tijekom hospitalizacije prikazana je u tablici 11.

Bolesnici s prisutnosti simptoma anksioznosti tijekom hospitalizacije bili su statistički značajno češće ženskog spola, osjećali se jače životno ugroženi zbog bolesti COVID-19, češće imali KOPB, češće imali bakterijemiju tijekom boravka i niže D-dimere pri prijemu ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma anksioznosti tijekom hospitalizacije ($P = 0.952$, Slika 19) niti je značajno korelirao s DASS 21 ocjena za anksioznost ($P = 0.810$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma anksioznosti tijekom hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim karakteristikama ($P < 0.05$ za sve analize).



Slika 19. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma anksioznosti tijekom hospitalizacije (1 – odsutna, 2 – blaga, 3 – umjerena, 4 – teška, 5 – ekstremno teška anksioznost)

Tablica 11. Povezanost kliničkih obilježja s prisutnosti simptoma anksioznosti i s DASS 21 ocjenom za anksioznost tijekom hospitalizacije

	Bez simptoma ank. (N = 74)	Ostali (N = 95)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	65.5 (55.25 – 70.75)	65 (59 – 72.5)	0.443
Spol			
Muški	53/74 (71.6 %)	52/95 (54.7 %)	0.025 * +
Ženski	21/74 (28.4 %)	43/95 (45.3 %)	
Mjesto stanovanja			0.139
Grad	52/74 (70.3 %)	53/95 (55.8 %)	
Malo urbano mjesto	17/74 (23 %)	30/95 (31.6 %)	
Ruralno	5/74 (6.8 %)	12/95 (12.6 %)	
Stručna sprema			0.142
Osnovna škola	7/74 (9.5 %)	16/95 (16.8 %)	
Srednja škola	38/74 (51.4 %)	52/95 (54.7 %)	
Viša škola/prvostupnik	8/74 (10.8 %)	14/95 (14.7 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	16/74 (21.6 %)	12/95 (12.6 %)	
Poslijediplomski studij	4/74 (5.4 %)	1/95 (1.1 %)	
Radni status			0.372
Zaposlen	27/74 (36.5 %)	31/95 (32.6 %)	
Nezaposlen	1/74 (1.4 %)	5/95 (5.3 %)	
Mirovina	46/74 (62.2 %)	59/95 (62.1 %)	
Status partnerske veze			0.733
Brak			
Izvanbračna zajednica	52/74 (70.3 %)	66/95 (69.5 %)	
U vezi	2/74 (2.7 %)	2/95 (2.1 %)	
Rastavljen/a	2/74 (2.7 %)	1/95 (1.1 %)	
Udovac/ica	3/74 (4.1 %)	6/95 (6.3%)	
Nije u vezi	11/74 (14.9 %)	18/95 (18.9 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog COVID-19			0.001 * +
Uopće ne	28/74 (37.8 %)	13/95 (13.7 %)	
Malo	15/74 (20.3 %)	19/95 (20 %)	
Umjereno	19/74 (25.7 %)	27/95 (28.4 %)	
Ozbiljno	7/74 (9.5 %)	27/95 (28.4 %)	
Vrlo jako	5/74 (6.8 %)	9/95 (9.5 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	49/74 (66.2 %)	63/95 (66.3 %)	0.989

	Bez simptoma ank. (N = 74)	Ostali (N = 95)	P vrijednost
Poznaje preminulog od COVID-19	10/74 (13.5 %)	22/95 (23.2 %)	0.112
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.563
Ni s kim	3/74 (4.1 %)	9/95 (9.5 %)	
1 – 2	13/74 (17.6 %)	16/95 (16.8 %)	
3 – 4	17/74 (23 %)	23/95 (24.2 %)	
5 ili više	41/74 (55.4 %)	47/95 (49.5 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	6/74 (8.1 %)	15/95 (15.8 %)	0.133
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	0.457
Arterijska hipertenzija	42/74 (56.8 %)	59/95 (62.1 %)	0.482
Šećerna bolest	16/74 (21.6 %)	26/95 (27.4 %)	0.391
Hiperlipidemija	16/74 (21.6 %)	14/95 (14.7 %)	0.245
Debljina	27/74 (36.5 %)	34/95 (35.8 %)	0.925
Aktivno pušenje	5/74 (6.8 %)	6/95 (6.3 %)	1.000
Alkohol	4/74 (5.4 %)	3/95 (3.2 %)	0.700
KOPB	1/74 (1.4 %)	11/95 (11.6 %)	0.010 *
Astma	2/74 (2.7 %)	6/95 (6.3 %)	0.468
Srčano popuštanje	9/74 (12.2 %)	15/95 (15.8 %)	0.503
Fibrilacija atrija	7/74 (9.5 %)	8/95 (8.4 %)	0.814
Koronarna bolest	9/74 (12.2 %)	14/95 (14.7 %)	0.628
Periferna arterijska bolest	2/74 (2.7 %)	3/95 (3.2 %)	1.000
Kronična bubrežna bolest	8/74 (10.8 %)	7/95 (7.4 %)	0.435
Kronična bolest jetre	1/74 (1.4 %)	2/95 (2.1 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	6/74 (8.1 %)	11/95 (11.6 %)	0.457
Transplantirani organ	2/74 (2.7 %)	5/95 (5.3 %)	0.469
Reumatska bolest	3/74 (4.1 %)	6/95 (6.3 %)	0.733
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.609
Blaga	5/74 (6.8 %)	8/95 (8.4 %)	
Umjerena	2/74 (2.7 %)	3/95 (3.2 %)	
Teška	57/74 (77 %)	77/95 (81.1 %)	
Kritična	10/74 (13.5 %)	7/95 (7.4 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	2 (1 – 4)	3 (1.5 – 4)	0.755
Pneumonija	67/74 (90.5 %)	85/95 (89.5 %)	0.819
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	16 (12 – 21)	13 (10.5 – 18.5)	0.114
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	7.5 (4 – 15)	6 (4 – 15)	0.593
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12.5 (8.25 – 17.75)	11 (8.5 – 19.5)	0.790
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	10/74 (13.5 %)	15/95 (15.8 %)	0.679
Liječenje mehaničkom ventilacijom	3/74 (4.1 %)	6/95 (6.3 %)	0.733

	Bez simptoma ank. (N = 74)	Ostali (N = 95)	P vrijednost
Bakteremija	2/74 (2.7 %)	10/95 (10.5 %)	0.049 *
Arterijska tromboza	0/74 (0 %)	3/95 (3.2 %)	0.257
Venska tromboza	9/74 (12.2 %)	11/95 (11.6 %)	0.907
Veliko krvarenje	0/74 (0 %)	2/95 (2.1 %)	0.505
Smrt tijekom hospitalizacije	2/74 (2.7 %)	7/95 (7.4 %)	0.302
Leukociti	7.4 (5.95 – 11.55)	8.5 (5.38 – 11.7)	0.753
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.5 (4.55 – 9.94)	6.9 (4.1 – 9.72)	0.834
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.6 – 1.35)	0.8 (0.55 – 1.2)	0.343
Hemoglobin	135 (122.25 – 142)	134 (120 – 147.75)	0.594
RDW	13.8 (13.3 – 14.65)	13.8 (13.2 – 14.98)	0.944
Trombociti	237 (171.25 – 309.5)	243.5 (164.5 – 322.5)	0.996
NLR	7.4 (4.52 – 13.01)	8.2 (3.93 – 12.45)	0.734
SII	1732.8 (812.77 – 3821.14)	1750.9 (897.4 – 3756.1)	0.919
CRP	86.2 (42.58 – 146.43)	68.3 (30.48 – 136.98)	0.252
Feritin	850 (475 – 1587.5)	693.5 (323.75 – 1503.75)	0.462
D-dimeri	1.3 (0.66 – 4.08)	0.9 (0.57 – 1.71)	0.040 * +
Prokalcitonin	0.2 (0.09 – 0.26)	0.2 (0.07 – 0.22)	0.153
Kreatinin	82 (66.25 – 98.75)	77 (67 – 96)	0.478

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma anksioznosti

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se DASS21 ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

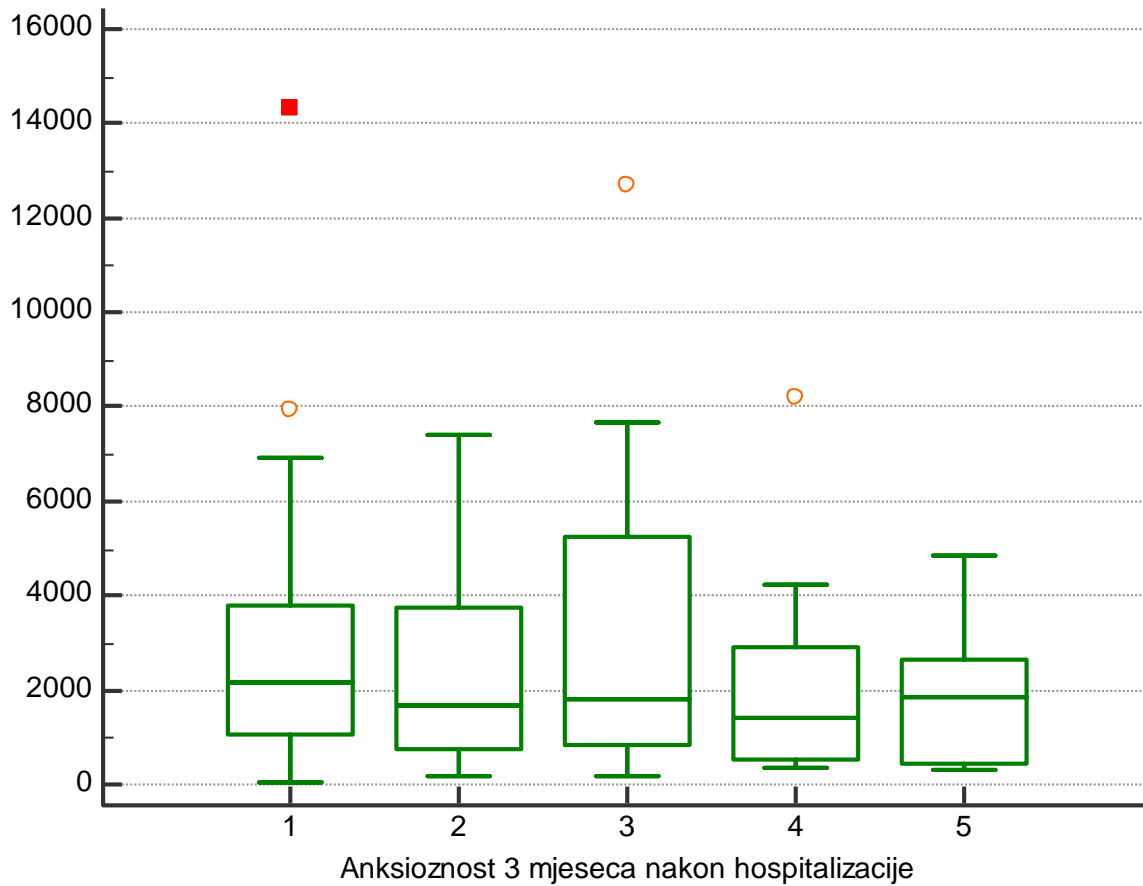
5.7.2 Anksioznost nakon tri mjeseca

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma anksioznosti i s DASS21 ocjenom za anksioznost tri mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je u tablici 12.

Bolesnici s prisutnosti simptoma anksioznosti tri mjeseca nakon hospitalizacije bili su statistički značajno češće ženskog spola, češće ranije psihijatrijski liječeni, imali veće kumulativno opterećenje komorbiditetima, češće imali koronarnu bolest i rjeđe konzumirali alkohol. Dodatno su bolesnici s visokom stručnom spremom/fakultetom imali statistički značajno nižu razinu anksioznosti u odnosu na bolesnike sa završenom osnovnom, srednjom i višom školom ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma anksioznosti 3 mjeseca nakon hospitalizacije ($P = 0.752$, slika 20) niti je značajno korelirao s DASS-21 ocjena za anksioznost ($P = 0.308$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma anksioznosti 3 mjeseca nakon hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 20. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma anksioznosti 3 mjeseca nakon hospitalizacije (1 – odsutna, 2 – blaga, 3 – umjerena, 4 – teška, 5 – ekstremno teška anksioznost)

Tablica 12. Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma anksioznosti i s DASS21 ocjenom za anksioznost 3 mjeseca nakon hospitalizacije

	Bez simptoma dep. (N = 50)	Ostali (N = 42)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	61 (48.25 – 69)	64 (57.25 – 68)	0.180
Spol			
Muški	38/50 (76 %)	22/42 (52.4 %)	0.018 * +
Ženski	12/50 (24 %)	20/42 (47.6 %)	
Mjesto stanovanja			0.147
Grad	36/50 (72 %)	22/42 (52.4 %)	
Malo urbano mjesto	10/50 (20 %)	15/42 (35.7 %)	
Ruralno	4/50 (8 %)	5/42 (11.9 %)	
Stručna sprema			0.112 +
Osnovna škola	4/50 (8 %)	6/42 (14.3 %)	
Srednja škola	23/50 (46 %)	27/42 (64.3 %)	
Viša škola/prvostupnik	6/50 (12 %)	5/42 (11.9 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	14/50 (28 %)	3/42 (7.1 %)	
Poslijediplomski studij	2/50 (4 %)	1/42 (2.4 %)	
Radni status			0.362
Zaposlen	24/50 (48 %)	14/42 (33.3 %)	
Nezaposlen	2/50 (4 %)	2/42 (4.8 %)	
Mirovina	24/50 (48 %)	26/42 (61.9 %)	
Status partnerske veze			0.059
Brak	39/50 (78 %)	30/42 (71.4 %)	
Izvanbračna zajednica	1/50 (2 %)	0/42 (0 %)	
U vezi	0/50 (0 %)	2/42 (4.8 %)	
Rastavljen/a	0/50 (0 %)	4/42 (9.5 %)	
Udovac/ica	7/50 (14 %)	6/42 (14.3 %)	
Nije u vezi	3/50 (6 %)	0/42 (0 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog bolesti COVID-19			0.930
Uopće ne	9/50 (18 %)	10/42 (23.8 %)	
Malo	11/50 (22 %)	8/42 (19 %)	
Umjereno	16/50 (32 %)	14/42 (33.3 %)	
Ozbiljno	10/50 (20 %)	8/42 (19 %)	
Vrlo jako	4/50 (8 %)	2/42 (4.8 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	36/50 (72 %)	30/42 (71.4 %)	0.952
Poznaje preminulog od COVID-19	12/50 (24 %)	5/42 (11.9 %)	0.137

	Bez simptoma dep. (N = 50)	Ostali (N = 42)	P vrijednost
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.968
Ni s kim	3/50 (6 %)	3/42 (7.1 %)	
1 – 2	7/50 (14 %)	7/42 (16.7 %)	
3 – 4	11/50 (22 %)	8/42 (19 %)	
5 ili više	29/50 (58 %)	24/42 (57.1 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	2/50 (4 %)	9/42 (21.4 %)	0.010 * +
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	2 (1 – 3)	3 (2 – 4)	0.009 * +
Arterijska hipertenzija	22/50 (44 %)	23/42 (54.8 %)	0.304
Šećerna bolest	15/50 (30 %)	11/42 (26.2 %)	0.686
Hiperlipidemija	6/50 (12 %)	9/42 (21.4 %)	0.223
Debljina	19/50 (38 %)	12/42 (28.6 %)	0.341
Aktivno pušenje	4/50 (8 %)	3/42 (7.1 %)	1.000
Alkohol	5/50 (10 %)	0/42 (0 %)	0.035 *
KOPB	2/50 (4 %)	4/42 (9.5 %)	0.406
Astma	1/50 (2 %)	1/42 (2.4 %)	1.000
Srčano popuštanje	3/50 (6 %)	6/42 (14.3 %)	0.292
Fibrilacija atrija	1/50 (2 %)	1/42 (2.4 %)	1.000
Koronarna bolest	2/50 (4 %)	8/42 (19 %)	0.039 * +
Periferna arterijska bolest	0/50 (0 %)	2/42 (4.8 %)	0.206
Kronična bubrežna bolest	2/50 (4 %)	4/42 (9.5 %)	0.406
Kronična bolest jetre	1/50 (2 %)	0/42 (0 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	2/50 (4 %)	5/42 (11.9 %)	0.240
Transplantirani organ	0/50 (0 %)	2/42 (4.8 %)	0.206
Reumatska bolest	1/50 (2 %)	3/42 (7.1 %)	0.328
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.262
Blaga	3/50 (6 %)	4/42 (9.5 %)	
Umjerena	2/50 (4 %)	2/42 (4.8 %)	
Teška	36/50 (72 %)	34/42 (81 %)	
Kritična	9/50 (18 %)	2/42 (4.8 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	3 (2 – 4)	2 (1 – 3)	0.131
Pneumonija	46/50 (92 %)	38/42 (90.5 %)	1.000
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	16 (12 – 21)	14 (11 – 20.75)	0.321
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	8 (4 – 16)	6 (3.25 – 15)	0.349
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12 (9 – 19.75)	11 (7.25 – 16)	0.826
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	6/50 (12 %)	8/42 (19 %)	0.349
Liječenje mehaničkom ventilacijom	2/50 (4 %)	0/42 (0 %)	0.498
Bakteremija	4/50 (8 %)	2/42 (4.8 %)	0.684
Arterijska tromboza	1/50 (2 %)	1/42 (2.4 %)	1.000

	Bez simptoma dep. (N = 50)	Ostali (N = 42)	P vrijednost
Venska tromboza	7/50 (14 %)	7/42 (16.7 %)	0.723
Veliko krvarenje	0/50 (0 %)	1/42 (2.4 %)	0.457
Smrt tijekom hospitalizacije	-	-	-
Leukociti	9 (6.4 – 12.88)	7.5 (4.73 – 11.58)	0.218
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.5 (4.71 – 10.7)	6.4 (3.45 – 9.71)	0.470
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.55 – 1.1)	0.9 (0.61 – 1.25)	0.724
Hemoglobin	138 (128.25 – 143)	133 (125.25 – 142.75)	0.442
RDW	13.6 (13.13 – 14.68)	13.9 (13.2 – 14.7)	0.483
Trombociti	256.5 (183 – 327)	240.5 (171.5 – 290)	0.339
NLR	8.8 (4.47 – 13.01)	6.5 (3.34 – 12.82)	0.424
SII	2162.6 (1057.92 – 3777.09)	1751.6 (577.11 – 4251.79)	0.394
CRP	84.4 (48.95 – 128.8)	75.5 (31.4 – 157.1)	0.644
Feritin	767 (477 – 1807)	1103.5 (376.5 – 1701)	0.625
D-dimeri	0.9 (0.6 – 2.4)	0.8 (0.59 – 1.96)	0.827
Prokalcitonin	0.2 (0.09 – 0.24)	0.1 (0.08 – 0.22)	0.233
Kreatinin	78 (71 – 87.75)	70 (60 – 84)	0.086

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma anksioznosti

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se DASS21 ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

5.8 Povezanost kliničkih obilježja sa stresom

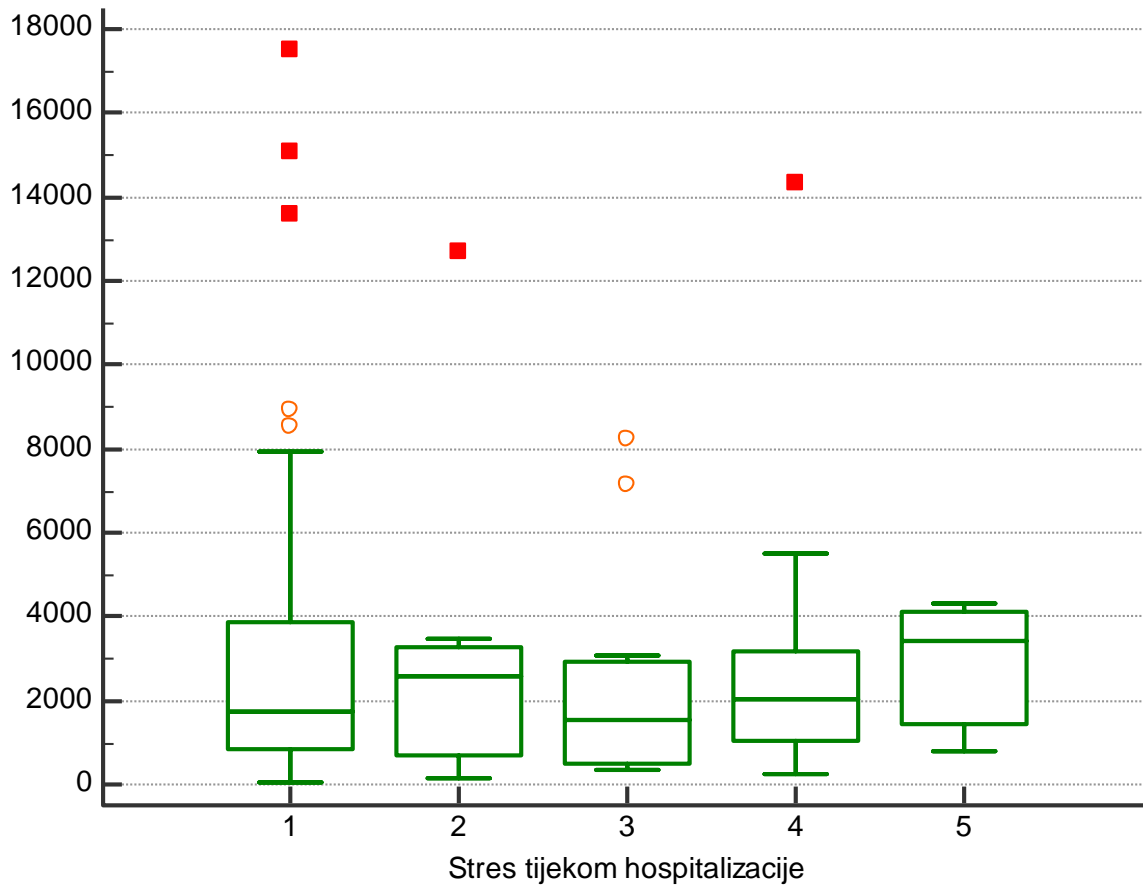
5.8.1 Stres tijekom hospitalizacije

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma stresa i s DASS 21 ocjenom za stres tijekom hospitalizacije prikazana je u tablici 12.

Bolesnici s prisutnosti simptoma stresa tijekom hospitalizacije bili su statistički značajno češće ženskog spola, osjećali se jače životno ugroženo zbog COVID-19 bolesti, češće bili ranije psihijatrijski liječeni, imali niže vrijednosti D-dimera i niže vrijednosti prokalcitonina pri prijemu ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma stresa tijekom hospitalizacije ($P = 0.943$, slika 21) niti je značajno korelirao s DASS 21 ocjenom za stres ($P = 0.799$).

Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma stresa tijekom hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim karakteristikama ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 21. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma stresa tijekom hospitalizacije (1 – odsutan, 2 – blag, 3 – umjeren, 4 – težak, 5 – ekstremno težak stres)

Tablica 12. Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma stresa i s DASS 21 ocjenom za stres tijekom hospitalizacije

	Bez simptoma stresa (N = 133)	Ostali (N = 36)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	65 (58 – 72)	63 (56.75 – 68.5)	0.311
Spol			
Muški	90/133 (67.7 %)	15/36 (41.7 %)	0.004 * +
Ženski	43/133 (32.3 %)	21/36 (58.3 %)	
Mjesto stanovanja			0.869
Grad	84/133 (63.2 %)	21/36 (58.3 %)	
Malo urbano mjesto	36/133 (27.1 %)	11/36 (30.6 %)	
Ruralno	13/133 (9.8 %)	4/36 (11.1 %)	
Stručna sprema			0.277
Osnovna škola	16/133 (12 %)	7/36 (19.4 %)	
Srednja škola	68/133 (51.1 %)	22/36 (61.1 %)	
Viša škola/prvostupnik	20/133 (15 %)	2/36 (5.6 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	23/133 (17.3 %)	5/36 (13.9 %)	
Poslijediplomski studij	5/133 (3.8 %)	0/36 (0 %)	
Radni status			0.716
Zaposlen	45/133 (33.8 %)	13/36 (36.1 %)	
Nezaposlen	4/133 (3 %)	2/36 (5.6 %)	
Mirovina	84/133 (63.2 %)	21/36 (58.3 %)	
Status partnerske veze			0.893
Brak	91/133 (68.4 %)	27/36 (75 %)	
Izvanbračna zajednica	3/133 (2.3 %)	1/36 (2.8 %)	
U vezi	3/133 (2.3 %)	0/36 (0 %)	
Rastavljen/a	8/133 (6 %)	1/36 (2.8 %)	
Udovac/ica	23/133 (17.3 %)	6/36 (16.7 %)	
Nije u vezi	5/133 (3.8 %)	1/36 (2.8 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog bolesti COVID-19			0.011 *
Uopće ne	39/133 (29.3 %)	2/36 (5.6 %)	
Malo	31/133 (23.3 %)	3/36 (8.3 %)	
Umjereno	32/133 (24.1 %)	14/36 (38.9 %)	
Ozbiljno	32/133 (24.1 %)	14/36 (38.9 %)	
Vrlo jako	8/133 (6 %)	6/36 (16.7 %)	
Poznaje oboljelog od COVID-19	90/133 (67.7 %)	22/36 (61.1 %)	0.460
Poznaje preminulog od COVID-19	26/133 (19.5 %)	6/36 (16.7 %)	0.695

	Bez simptoma stresa (N = 133)	Ostali (N = 36)	P vrijednost
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.772
Ni s kim	8/133 (6 %)	4/36 (11.1 %)	
1 – 2	23/133 (17.3 %)	6/36 (16.7 %)	
3 – 4	32/133 (24.1 %)	8/36 (22.2 %)	
5 ili više	70/133 (52.6 %)	18/36 (50 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	13/133 (9.8 %)	8/36 (22.2%)	0.045 * +
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	3 (2 – 4)	3 (1 – 4)	0.254
Arterijska hipertenzija	82/133 (61.7 %)	19/36 (52.8 %)	0.335
Šećerna bolest	35/133 (26.3 %)	7/36 (19.4 %)	0.397
Hiperlipidemija	27/133 (20.3 %)	3/36 (8.3 %)	0.096
Debljina	50/133 (37.6 %)	11/36 (30.6 %)	0.435
Aktivno pušenje	8/133 (6 %)	3/36 (8.3 %)	0.703
Alkohol	7/133 (5.3 %)	0/36 (0 %)	0.348
KOPB	7/133 (5.3 %)	5/36 (13.9 %)	0.134
Astma	6/133 (4.5 %)	2/36 (5.6 %)	0.679
Srčano popuštanje	19/133 (14.3 %)	5/36 (13.9 %)	0.952
Fibrilacija atrijska	13/133 (9.8 %)	2/36 (5.6 %)	0.741
Koronarna bolest	20/133 (15 %)	3/36 (8.3 %)	0.415
Periferna arterijska bolest	5/133 (3.8 %)	0/36 (0 %)	0.586
Kronična bubrežna bolest	13/133 (9.8 %)	2/36 (5.6 %)	0.741
Kronična bolest jetre	2/133 (1.5 %)	1/36 (2.8 %)	0.515
Aktivna maligna bolest	13/133 (9.8 %)	4/36 (11.1 %)	0.761
Transplantirani organ	5/133 (3.8 %)	2/36 (5.6 %)	0.642
Reumatska bolest	5/133 (3.8 %)	4/36 (11.1 %)	0.098

	Bez simptoma stresa (N = 133)	Ostali (N = 36)	P vrijednost
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.125
Blaga	11/133 (8.3 %)	2/36 (5.6 %)	
Umjerena	2/133 (1.5 %)	3/36 (8.3 %)	
Teška	108/133 (81.2 %)	26/36 (72.2 %)	
Kritična	12/133 (9 %)	5/36 (13.9 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	3 (1 – 4)	3 (1 – 3)	0.934
Pneumonija	118/133 (88.7 %)	34/36 (94.4 %)	0.531
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	15 (11 – 19)	15 (11.75 – 23.25)	0.271
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	6 (4 – 15)	9.5 (4 – 16)	0.574
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12 (8 – 19)	12 (9.75 – 21.25)	0.674
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	17/133 (12.8 %)	8/36 (22.2 %)	0.157
Liječenje mehaničkom ventilacijom	6/133 (4.5 %)	3/36 (8.3 %)	0.403
Bakteremija	7/133 (5.3 %)	5/36 (13.9 %)	0.134
Arterijska tromboza	2/133 (1.5 %)	1/36 (2.8 %)	0.515
Venska tromboza	15/133 (11.3 %)	5/36 (13.9 %)	0.771
Veliko krvarenje	2/133 (1.5 %)	0/36 (0 %)	1.000
Smrt tijekom hospitalizacije	6/133 (4.5 %)	3/36 (8.3 %)	0.403
Leukociti	7.9 (5.78 – 11.18)	8.5 (4.95 – 12.65)	0.830
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.6 (4.34 – 9.55)	7 (4.33 – 11.33)	0.608
Apsolutni broj limfocita	0.8 (0.55 – 1.32)	0.9 (0.62 – 1.06)	0.825
Hemoglobin	135 (118.5 – 145)	133.5 (125.75 – 143)	0.945
RDW	13.9 (13.28 – 15.05)	13.6 (13.2 – 14.03)	0.055
Trombociti	239.5 (170 – 311.75)	241 (150 – 337.5)	0.742
NLR	7.8 (4.33 – 13.01)	8 (3.97 – 11.95)	0.887

	Bez simptoma stresa (N = 133)	Ostali (N = 36)	P vrijednost
SII	1726.8 (821.81 – 3865.65)	1886.8 (945.02 – 3324.39)	0.823
CRP	74.1 (34.5 – 132.93)	64.1 (30.48 – 149.58)	0.776
Feritin	761.5 (373.25 – 1358)	940 (373.5 – 1572)	0.656
D-dimeri	1.1 (0.62 – 3.35)	0.8 (0.57 – 1.72)	0.147
Prokalcitonin	0.2 (0.08 – 0.25)	0.1 (0.06 – 0.16)	0.021 * +
Kreatinin	81 (67.5 – 101.5)	74 (56.75 – 83.25)	0.032 *

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma stresa

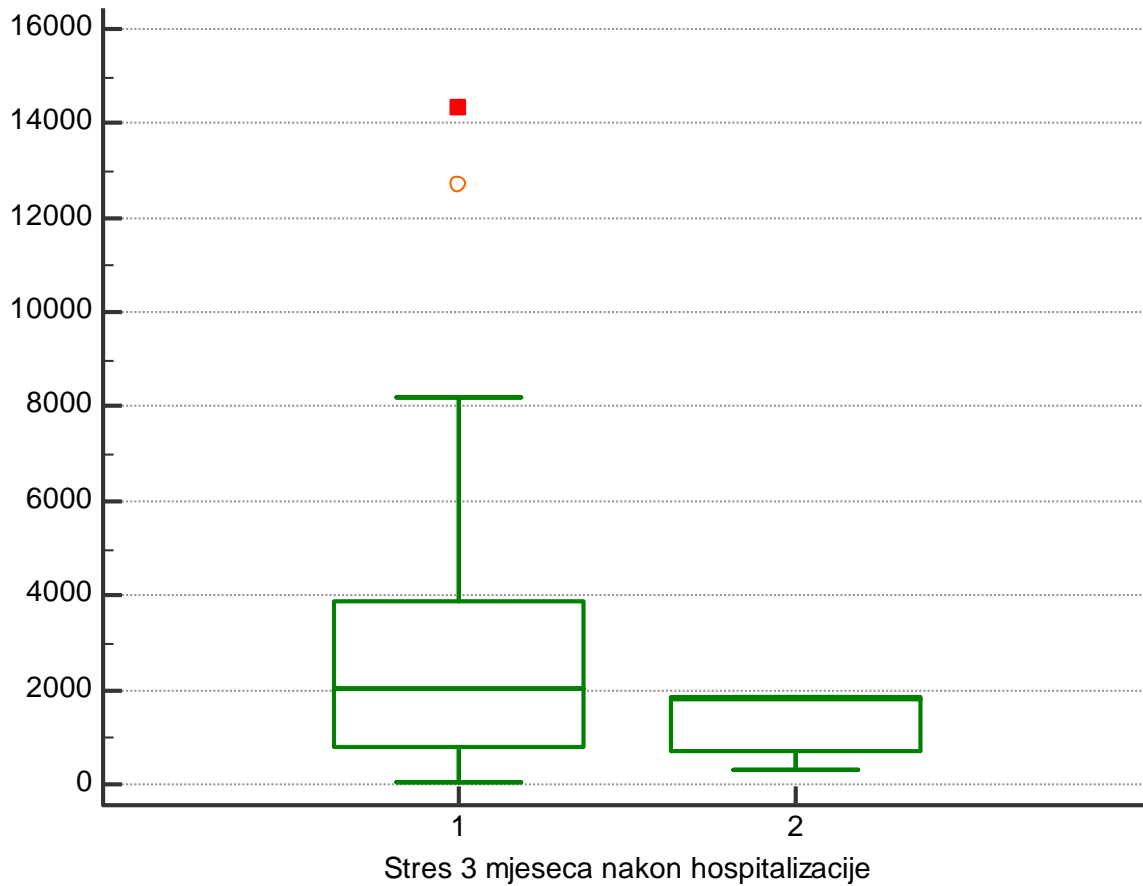
+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se DASS21 ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

5.8.2 Stres nakon tri mjeseca

Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma stresa i s DASS 21 ocjenom za stres tri mjeseca nakon hospitalizacije prikazana je u Tablici 13.

Bolesnici s većim kumulativim opterećenjem komorbiditetima, srčanim popuštanjem, koronarnom bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti i transplantiranim organom imali su statistički značajno više vrijednosti DASS 21 ocjene za stres 3 mjeseca nakon hospitalizacije ($P < 0.05$ za sve analize).

SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma stresa 3 mjeseca nakon hospitalizacije ($P = 0.339$, slika 22) niti je značajno korelirao s DASS-21 ocjena za stres ($P = 0.061$). Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma stresa 3 mjeseca nakon hospitalizacije s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima ($P > 0.05$ za sve analize).



Slika 22. Povezanosti SII s prisutnosti simptoma stresa 3 mjeseca nakon hospitalizacije (1 – odsutan, 2 – blag stres)

Tablica 13. Povezanost kliničkih karakteristika s prisutnosti simptoma stresa i s DASS-21 ocjenom za stres tri mjeseca nakon hospitalizacije

	Bez simptoma stresa (N = 89)	Ostali (N = 3)	P vrijednost
Dob (godine), medijan i IKR	62 (53 – 69)	64 (61.5 – 65)	0.826
Spol			
Muški	57/89 (64 %)	3/3 (100 %)	0.549
Ženski	32/89 (36 %)	0/3 (0 %)	
Mjesto stanovanja			0.838
Grad	56/89 (62.9 %)	2/3 (66.7 %)	
Malo urbano mjesto	24/89 (27 %)	1/3 (33.3 %)	
Ruralno	9/89 (10.1 %)	0/3 (0 %)	
Stručna sprema			0.467
Osnovna škola	9/89 (10.1 %)	1/3 (33.3 %)	
Srednja škola	49/89 (55.1 %)	1/3 (33.3 %)	
Viša škola/prvostupnik	10/89 (11.2 %)	1/3 (33.3 %)	
Visoka stručna sprema/fakultet	17/89 (19.1 %)	0/3 (0 %)	
Poslijediplomski studij	3/89 (3.4 %)	0/3 (0 %)	
Radni status			0.874
Zaposlen	37/89 (41.6 %)	1/3 (33.3 %)	
Nezaposlen	4/89 (4.5 %)	0/3 (0 %)	
Mirovina	48/89 (53.9 %)	2/3 (66.7 %)	
Status partnerske veze			0.247
Brak	67/89 (75.3 %)	2/3 (66.7 %)	
Izvanbračna zajednica	1/89 (1.1 %)	0/3 (0 %)	
U vezi	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	
Rastavljen/a	3/89 (3.4 %)	1/3 (33.3 %)	
Udovac/ica	13/89 (14.6 %)	0/3 (0 %)	
Nije u vezi	3/89 (3.4 %)	0/3 (0 %)	
Osjećaj životne ugroženosti zbog bolesti COVID-19			0.327
Uopće ne	19/89 (21.3 %)	0/3 (0 %)	
Malo	17/89 (19.1 %)	2/3 (66.7 %)	
Umjereno	29/89 (32.6 %)	1/3 (33.3 %)	
Ozbiljno	18/89 (20.2 %)	0/3 (0 %)	
Vrlo jako	6/89 (6.7 %)	0/3 (0 %)	

	Bez simptoma stresa (N = 89)	Ostali (N = 3)	P vrijednost
Poznaje oboljelog od COVID-19	64/89 (71.9 %)	2/3 (66.7 %)	1.000
Poznaje preminulog od COVID-19	16/89 (18 %)	1/3 (33.3 %)	0.462
S koliko je ljudi mogao razgovarati o zabrinutosti?			0.811
Ni s kim	6/89 (6.7 %)	0/3 (0 %)	
1 – 2	14/89 (15.7 %)	0/3 (0 %)	
3 – 4	18/89 (20.2 %)	1/3 (33.3 %)	
5 ili više	51/89 (57.3 %)	2/3 (66.7 %)	
Ranije psihijatrijski liječen	10/89 (11.2 %)	1/3 (33.3 %)	0.321
Charlson <i>comorbidity index</i> , medijan i IKR	3 (2 – 3)	4 (3.5 – 6)	0.059 +
Arterijska hipertenzija	45/89 (50.6 %)	0/3 (0 %)	0.242
Šećerna bolest	25/89 (28.1 %)	1/3 (33.3 %)	1.000
Hiperlipidemija	15/89 (16.9 %)	0/3 (0 %)	1.000
Debljina	31/89 (34.8 %)	0/3 (0 %)	0.548
Aktivno pušenje	7/89 (7.9 %)	0/3 (0 %)	1.000
Alkohol	5/89 (5.6 %)	0/3 (0 %)	1.000
KOPB	5/89 (5.6 %)	1/3 (33.3 %)	0.185
Astma	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	1.000
Srčano popuštanje	8/89 (9 %)	1/3 (33.3 %)	0.268 +
Fibrilacija atrijska	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	1.000
Koronarna bolest	9/89 (10.1 %)	1/3 (33.3 %)	0.295 +
Periferna arterijska bolest	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	1.000
Kronična bubrežna bolest	6/89 (6.7 %)	0/3 (0 %)	1.000 +
Kronična bolest jetre	1/89 (1.1 %)	0/3 (0 %)	1.000
Aktivna maligna bolest	6/89 (6.7 %)	1/3 (33.3 %)	0.213
Transplantirani organ	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	1.000 +
Reumatska bolest	4/89 (4.5 %)	0/3 (0 %)	1.000

	Bez simptoma stresa (N = 89)	Ostali (N = 3)	P vrijednost
SZO težina COVID-19 bolesti pri prijemu			0.807
Blaga	7/89 (7.9 %)	0/3 (0 %)	
Umjerena	4/89 (4.5 %)	0/3 (0 %)	
Teška	67/89 (75.3 %)	3/3 (100 %)	
Kritična	11/89 (12.4 %)	0/3 (0 %)	
MEWS intenzitet simptoma, medijan i IKR	3 (1 – 4)	1 (1 – 1.5)	0.104
Pneumonija	81/89 (91 %)	3/3 (100 %)	1.000
Trajanje simptoma bolesti, medijan i IKR	15 (11 – 21)	4 (3.5 – 10)	0.066
Najviši potrebni protok kisika tijekom hospitalizacije, medijan i IKR	8 (4 – 15)	3 (2.5 – 3.5)	0.089
Trajanja hospitalizacije, medijan i IKR	12 (8 – 16)	9 (6.5 – 16)	0.567
Liječenje u jedinici intenzivnog liječenja	14/89 (15.7 %)	0/3 (0 %)	1.000
Liječenje mehaničkom ventilacijom	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	1.000
Bakteremija	6/89 (6.7 %)	0/3 (0 %)	1.000
Arterijska tromboza	2/89 (2.2 %)	0/3 (0 %)	1.000
Venska tromboza	14/89 (15.7 %)	0/3 (0 %)	1.000
Veliko krvarenje	1/89 (1.1 %)	0/3 (0 %)	1.000
Smrt tijekom hospitalizacije	-	-	-
Leukociti	8.5 (5.9 – 12.5)	6.7 (5.2 – 8.25)	0.397
Apsolutni broj neutrofilnih granulocita	6.5 (4.4 – 9.95)	5.5 (3.7 – 6.65)	0.317
Apsolutni broj limfocita	0.9 (0.55 – 1.23)	1 (0.79 – 1.09)	0.875
Hemoglobin	136 (126 – 143)	110 (107 – 132)	0.495
RDW	13.7 (13.2 – 14.7)	15.7 (14.25 – 17)	0.441
Trombociti	251 (177 – 327)	203 (184.5 – 241)	0.538
NLR	7.8 (4.09 – 13.12)	6.5 (4.22 – 7.83)	0.387

	Bez simptoma stresa (N = 89)	Ostali (N = 3)	P vrijednost
SII	2010 (800.73 – 3856.82)	1813.5 (1067.67 – 1837.17)	0.339
CRP	79.6 (34.88 – 132.43)	157.1 (88.1 – 165.75)	0.578
Feritin	833 (433 – 1828.5)	1087 (1087 – 1087)	0.832
D-dimeri	0.9 (0.6 – 2.21)	0.5 (0.5 – 0.5)	0.241
Prokalcitonin	0.2 (0.08 – 0.24)	0.1 (0.1 – 0.13)	0.530
Kreatinin	74 (63 – 86)	84 (79 – 94.5)	0.296

*statistički značajno na razini $P < 0.05$ u odnosu na prisutnost ili odsutnost simptoma stresa

+statistički značajno na razini $P < 0.05$ kad se DASS21 ocjena analizira kao kontinuirana varijabla

5.9 Međudnos rezultata IES-R i DASS-21 upitnika

U Tablici 14. prikazani su koeficijenti korelacije i statistička značajnost povezanosti pojedinih mjerenja IES-R i DASS-21 upitnika tijekom hospitalizacije i nakon tri mjeseca.

Sva mjerenja tijekom hospitalizacije i sva mjerenja 3 mjeseca nakon otpusta iz bolnice pokazivala su međusobne statistički značajne umjereno jake pozitivne korelacije u istim vremenskim točkama ($P < 0.05$ za sve analize).

IES-R tijekom hospitalizacije pokazivao je statistički značajne slabe pozitivne korelacije s IES-R i DASS-21 anksioznosti nakon tri mjeseca. IES-R nakon otpusta slično je pokazivao slabe, ali statistički značajne pozitivne korelacije s IES-R, DASS-21 anksioznosti i DASS-21 stresom tijekom hospitalizacije ($P < 0.05$ za sve analize).

DASS-21 depresivnost tijekom hospitalizacije nije pokazivala statistički značajne povezanosti s mjerenjima nakon 3 mjeseca, dok je DASS-21 depresivnost nakon 3 mjeseca pokazivala statistički značajnu slabu pozitivnu korelaciju s DASS-21 anksioznosti tijekom hospitalizacije ($P = 0.010$).

DASS-21 anksioznost tijekom hospitalizacije bila je statistički značajno, ali slabo povezana sa svim mjerenjima nakon 3 mjeseca, dok je DASS-21 anksioznost nakon 3 mjeseca bila statistički značajno, ali slabo povezana s IES-R, DASS-21 anksioznosti i DASS-21 stresom tijekom hospitalizacije ($P < 0.05$ za sve analize).

DASS-21 stres tijekom hospitalizacije bio je statistički značajno, ali slabo povezan s IES-R, DASS-21 anksioznosti i DASS-21 stresom nakon 3 mjeseca, dok je DASS-21 stres nakon 3 mjeseca bio statistički značajno, ali slabo povezan s DASS-21 anksioznosti i DASS-21 stresom tijekom hospitalizacije ($P < 0.05$ za sve analize).

Tablica 14. Korelacije između pojedinih mjerenja IES-R i DASS-21 upitnika

	IES-R u hosp.	DASS21 depr. u hosp.	DASS21 anks. u hosp.	DASS21 stres u hosp.	IES-R 3 mj.	DASS21 depr. 3 mj.	DASS21 anks. 3 mj.	DASS21 stres 3 mj.
IES-R u hosp.	-	Rho=0.69, P<0.001 *	Rho=0.7, P<0.001 *	Rho=0.69, P<0.001 *	Rho=0.29, P=0.006 *	Rho=0.12, P=0.271	Rho=0.26, P=0.014 *	Rho=0.14, P=0.183
DASS-21 depr. u hosp.	Rho=0.69, P<0.001 *	-	Rho=0.7, P<0.001 *	Rho=0.54, P<0.001 *	Rho=0.17, P=0.116	Rho=0.06, P=0.564	Rho=0.14, P=0.183	Rho=0.04, P=0.740
DASS-21 anks. u hosp.	Rho=0.7, P<0.001 *	Rho=0.7, P<0.001 *	-	Rho=0.79, P<0.001 *	Rho=0.35, P=0.001 *	Rho=0.27, P=0.010 *	Rho=0.34, P=0.001 *	Rho=0.3, P=0.004 *
DASS-21 stres u hosp.	Rho=0.69, P<0.001 *	Rho=0.54, P<0.001 *	Rho=0.79, P<0.001 *	-	Rho=0.28, P=0.008 *	Rho=0.15, P=0.148	Rho=0.29, P=0.004 *	Rho=0.21, P=0.041 *
IES-R 3 mj.	Rho=0.29, P=0.006 *	Rho=0.17, P=0.116	Rho=0.35, P=0.001 *	Rho=0.28, P=0.008 *	-	Rho=0.68, P<0.001 *	Rho=0.78, P<0.001 *	Rho=0.72, P<0.001 *
DASS-21 depr. 3 mj.	Rho=0.12, P=0.271	Rho=0.06, P=0.564	Rho=0.27, P=0.010 *	Rho=0.15, P=0.148	Rho=0.68, P<0.001 *	-	Rho=0.78, P<0.001 *	Rho=0.7, P<0.001 *

DASS -21 anks. 3 mj.	Rho=0.26 , P=0.014 *	Rho=0.14 , P=0.183	Rho=0.34 , P=0.001 *	Rho=0.29 , P=0.004 *	Rho=0.78 , P<0.001 *	Rho=0.78 , P<0.001 *	-	Rho=0.76 , P<0.001 *
DASS -21 stres 3 mj.	Rho=0.14 , P=0.183	Rho=0.04 , P=0.740	Rho=0.3, P=0.004 *	Rho=0.21 , P=0.041 *	Rho=0.72 , P<0.001 *	Rho=0.7, P<0.001 *	Rho=0.76 , P<0.001 *	-

6 RASPRAVA

Proveli smo presječnu studiju u dvjema vremenskim točkama koja procjenjuje prevalenciju depresivnosti, anksioznosti, stresa i simptoma PTSP-a među akutno bolesnim, hospitaliziranim pacijentima s COVID-19 bolesti i tri mjeseca nakon otpusta s liječenja. U trenutku provođenja istraživanja naša studija bila je prva koja je istraživala pojavnost anksioznosti, depresivnosti, stresa i ptsp-a u izravnom kontaktu s oboljelima. Pristup pacijentima bio je moguć isključivo uz zaštitnu opremu jer su pacijenti bolovali od zarazne bolesti i zahtijevali obveznu izolaciju. Istraživanje se provodilo prije dostupnosti cjepiva. Kao što izvješćujemo, psihopatologija povezana sa akutnim doživljajem stresa i ugroženosti prevladava u ovoj populaciji pacijenata, a demografske i kliničke karakteristike najviše utječu na težinu simptoma depresivnosti. Depresivni simptomi bili su jedini simptomi značajno povezani s intenzitetom simptoma bolesti COVID-19 tijekom njezine akutne faze. Također, pacijentice bi mogle zahtijevati posebnu pozornost zato što su svi ispitivani psihijatrijski simptomi učestaliji među pacijenticama nego kod muškaraca, čak i nakon prilagodbe za klinički relevantne varijable. Podatci koje smo dobili tri mjeseca nakon otpusta dobiveni su ispunjavanjem istih upitnika telefonskim pozivom i razgovorom. Rezultati pokazuju značajno smanjenje simptoma depresivnosti, anksioznosti i stresa te kriterija za PTSP.

Sve veći broj studija ukazuje na uključenost imunološko-upalnih odgovora kao i neuroinflamacije u patofiziološke procese depresije, dok je sve veći broj podataka o odnosu između ovih procesa i klasičnih neurotransmitera, hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine (HPA) a zabilježeni su i upalni čimbenici(43). Indeks sistemske imunološke upale (SII) pokazatelj je imunološkog odgovora i sistemske upale na temelju broja trombocita, limfocita i neutrofila u perifernoj krvi i jednostavan je način za objektivno odražavanje ravnoteže između upalnih i imunoloških odgovora. Indeks SII u početku je korišten za procjenu prognoze pacijenata sa solidnim karcinomom i koronarnom srčanom bolešću, a sada se smatra da točno odražava status upale. Primjerice, SII izračunat korištenjem hematoloških nalaza bolesnika s ishemijskim moždanim udarom u trenutku prijema pokazao je dobre rezultate u predviđanju depresije nakon moždanog

udara nakon mjesec dana (44). Opsežne studije na ljudima koji se oporavljaju od COVID-a pokazale su da je SII značajno i pozitivno povezan s rezultatima depresije i anksioznosti.

Sve više životinjskih modela i kliničkih studija depresije sugeriraju da su imunoupalni i neuroupalni putovi uključeni u patofiziološke procese depresije. Studije na životinjskim modelima imunološke upale i depresije pokazale su da sustavni upalni odgovor izazvan lipopolisaharidom, faktorom nekroze tumora α i drugim proupalnim čimbenicima može dovesti do ponašanja sličnog depresiji kod miševa(45). U usporedbi sa zdravim kontrolnim osobama, razine interleukina-4, interleukina-6 i interleukina-10 značajno su se promijenile u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Ulogu upale u etiologiji i egzacerbaciji depresije dodatno podupiru studije koje pokazuju da povećane razine interleukina-6 u djetinjstvu povećavaju rizik od depresije kasnije u životu, dok obdukcija mozga pacijenata s depresijom pokazuje značajnu neuroupalu i raširenu aktivaciju mikroglije. Neke su kliničke studije izvijestile o povećanim razinama upalnih citokina i neutrofila u krvi pacijenata s teškom depresijom i višim razinama interleukina 6 u krvi pacijenata otpornih na lijekove. Meta-analiza ekspresije gena pune krvi u bolesnika s velikom depresijom otkrila je pojačanu regulaciju gena povezanih s neutrofilima (46). Otprilike 30% pacijenata ne reagira na prvu liniju antidepresiva, stoga postoji potreba za istraživanjem novih etioloških čimbenika i terapijskih ciljeva. Otkrića promjena upalnih parametara mogu poduprijeti ulogu neuroupale u etiologiji velike depresije ili depresije otporne na liječenje, a ciljanje na ovaj put može imati vrijednost u liječenju depresije. Međutim, do danas postoji mali broj relevantnih studija o potencijalnoj evaluacijskoj vrijednosti SII za dijagnostičke podtipove u bolesnika s depresivnim poremećajima. U našem istraživanju nismo potvrdili hipotezu da će oboljeli s višim SII imati više simptoma anksioznosti, depresivnosti, stresa i PTSP-a.

Neke studije pokazuju da su se razine CRP-a povećane u bolesnika s depresivnim poremećajem , dok druge studije pokazuju da nema promjena u razinama CRP-a kod depresivnih i anksioznih pacijenta (47). Rezultati našeg istraživanja pokazali su da SII i CRP nisu bili statistički značajno povezani s prisutnim simptomima anksioznosti, stresa i depresivnosti, te ptsp-a, naša hipoteza u kojoj smo očekivali povezanost, nije potvrđena. U radu Mazza i sur na uzorku od 402 pacijenta osnovni upalni parametri bili su viši među muškarcima koji su pokazali manje psihopatologije pri praćenju, potvrđujući složenost interakcije između psihopatologije i fizičkog statusa.

Moguće ograničenje je što su podaci korišteni u ovoj studiji izdvojeni samo iz jednog testa krvi, a radi se o parametrima koji se brzo mijenjaju. Serijsko testiranje može biti informativnije od jednog testa pri prijemu zbog kratkog životnog vijeka krvnih stanica.

Objašnjenje zašto naši rezultati nisu u potpunosti usporedivi i sukladni s brojnim studijama koje su potvrdile više vrijednosti upalnih parametara, SII i CRP, prokalcitonina ili D-dimera može biti u tome što smo kod naših ispitanika gledali simptome depresivnosti, anksioznosti, stresa i PTSP-a nastale za vrijeme infekcije koronavirusom i nakon preboljele bolesti, a ne u bolesnika sa potvrđenim i dokazanim dijagnozama anksioznosti, depresije i PTSP-a putem Međunarodne klasifikacije i specifičnih dijagnostičkih upitnika (primjerice HAMD-D, Beckov upitnik i dr) koji su korišteni u sličnim studijama. Naši bolesnici su dio opće populacije, a ne specifične psihijatrijske grupe stoga će kod njih simptomi biti prolaznog karaktera te moguće da nisu povezani sa kroničnim promjenama kao kod dugogodišnjih psihijatrijskih pacijenta.

Naši nalazi nisu našli povezanost povišenih upalnih parametara i ispitivanih psiholoških simptoma. Meta analiza više od 300 članaka o povezanosti psihološkog stresa i imunološkog odgovora je pokazala da su akutni stresori (u trajanju od nekoliko minuta) bili su povezani s potencijalno adaptivnom „up“ regulacijom nekih parametara prirodne imunosti i „down“regulacijom nekih funkcija specifične imunosti. Kratki prirodni stresori (kao što su ispiti) imali su tendenciju potiskivanja stanične imunosti uz očuvanje humoralne imunosti. Kronični stresori povezani su sa supresijom i staničnih i humoralnih mjera. Učinci događaja varirali su ovisno o vrsti događaja (trauma nasuprot gubitku). Subjektivna izvješća o stresu općenito se nisu povezivala s imunološkim promjenama. U nekim slučajevima, fizička ranjivost kao funkcija dobi ili bolesti također je povećala ranjivost na imunološke promjene tijekom stresora. Akutno povećanje kortizola i epinefrin povezani su s smanjenjem broja bijelih krvnih stanica u cirkulaciji. Proliferacija limfocita i aktivnost prirodnih stanica ubojica je također smanjena kada postoje akutni povećava kortizol i epinefrin. Najzanimljivije je da su različite vrste izloženosti traumi različito utjecale na upalne markere: fizičko i seksualno zlostavljanje bilo je povezano sa značajno povećanim TNF-om i IL-6, ali ne i CRP-om(48). Tako različiti utjecaji na imunološki sustav objašnjavaju složenost prilikom istraživanja upalnih parametara i psiholoških procesa i heterogenost dobivenih rezultata u različitim studijama je moguće posljedica brojnih

individulanih značajki u organizmu ispitanika i njihovog subjektivnog doživljaja. Za točnije rezultate o povezanosti psihološkog stresa i odgovora upalnih parametara bi trebalo imati homogeniji uzorak pacijenta što je u kliničkim uvjetima često nije dostupno.

Abnormalnosti koagulacije kao što su hiperkoagulacija, trombocitopenija, venska tromboza i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) uočene su u približno 60-70% hospitaliziranih pacijenata. Obdukcije su pokazale da je uviše od polovice pacijenata uzrok smrti bila plućna embolija ili venska tromboza, dok je DIC prijavljen u 70% pacijenata koji su umrli od COVID-19 (49). Naši rezultati su pokazali niže vrijednosti D-dimera kod anksioznih i depresivnih pacijenata. To bi moglo biti u skladu s rezultatima studije švicarskih autora sveučilišta u Bernu (50) koji izvješćuju o pojačanom endogenom antikoagulacijskom potencijalu kod psihičkog distresa. To bi moglo odražavati proturegulacijski mehanizam koji bi nadjačao prethodno uočenu hiperkoagulabilnost kod pojedinaca pod kroničnim stresom i s povišenim simptomima tjeskobe i depresije. U našem istraživanju našli smo manje tromboza kod depresivnijih pacijenta dok nije bilo razlike u učestalosti tromboze za anksioznost, stres i ptsp.

Bolesnici s visokom stručnom spremom / fakultetom imali statistički značajno nižu razinu DASS-21 ocjene za depresivnost u odnosu na bolesnike sa završenom srednjom i višom školom, a rastavljeni bolesnici višu vrijednost ocjene u odnosu na bolesnike u braku, udovce i one koji nisu u vezi.

Prema redoslijedu prevalencije, depresivni simptomi bili su najčešći psihijatrijski poremećaj koji je pogađao 71 % pacijenata, slijede simptomi anksioznosti koji su pogađali 56,2 % pacijenata te simptomi PTSP-a pri čemu je 23,1 % pacijenata ispunjavalo kriterije za njegovu dijagnozu, a dodatnih 16 % imalo je nedijagnosticirane simptome. Zatim, simptomi stresa prisutni su u 21,3 % bolesnika. Treba imati na umu da smo istraživali skupinu pacijenata iz stvarnog života s visokom prevalencijom teških ili kritičnih simptoma bolesti COVID-19 nakon njihove kliničke stabilizacije. Naši rezultati nisu lako usporedivi ili prevedivi na druga klinička okruženja zato što su druge studije procjenjivale populaciju pacijenata s blažim oblicima bolesti COVID-19 u različitim fazama razvoja.

Unatoč tome što muški pacijenti imaju veću težinu bolesti COVID-19, osobito među starijim osobama (51), žene bi mogle biti ranjivije u pogledu mentalnog zdravlja kao što je prikazano u

trenutačnoj, kao i u više prethodnih studija (52), (53), (54). To je najvjerojatnije zbog brojnih bioloških, psiholoških i kulturnih čimbenika povezanih sa ženskim spolom (53). Žene općenito imaju tendenciju preuzeti ulogu njegovatelja u svojim obiteljima, što je vrlo zahtjevno za balansiranje između posla i kućanskih zadataka što ih pak čini ranjivima i predodređenima za probleme mentalnog zdravlja u situacijama preopterećenosti (55).

Slično akutnoj situaciji u fazi nakon bolesti depresivno raspoloženje, nesanica, anksioznost, razdražljivost, oštećenje pamćenja, umor i traumatska sjećanja također su često prijavljeni u literaturi (2). Društvena situacija u koju se vraćaju preživjeli od bolesti COVID-19 potpuno je drugačija od one preživjelih od SARS-a i bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS) (bolesti uzrokovanih koronavirusima). Te su razlike relevantne za prevalenciju psihijatrijskih poremećaja u akutnoj fazi i fazi nakon bolesti. U eri COVID-19, za razliku od prethodnih epidemija SARS-a i MERS-a, strah od nedostatka medicinskih uređaja kao što su respiratori može dodatno povećati stres. Boravak na odjelu intenzivne njege sam je faktor rizika za razvoj psihijatrijskih poremećaja. Godine 2018. veliko istraživanje među gotovo 5000 preživjelih na intenzivnoj njezi pokazalo je da je prevalencija posttraumatskog stresnog poremećaja bila 46 %, anksioznosti 40 %, a depresije 22 % (56).

U našem istraživanju uočava se polagani pad u prevalenciji simptoma nakon tri mjeseca što je u skladu s drugim studijama (57). Depresivnost je bila prisutna u 48 % bolesnika, anksioznost u 46 %, a simptomi stresa u 3 % pacijenta. Prevalencija simptoma PTSP-a bila je prisutna kod ukupno 28 % bolesnika, a od toga 9 % dovoljno intenzivnih za postavljanje dijagnoze.

Bolesnici s prisutnosti depresivnih simptoma tri mjeseca nakon hospitalizacije bili su statistički značajno češće ranije psihijatrijski liječeni. Dodatno su bolesnici s visokom stručnom spremom /fakultetom imali statistički značajno nižu razinu DASS-21 ocjene za depresivnost u odnosu na bolesnike sa završenom srednjom i višom školom, a rastavljeni bolesnici višu vrijednost ocjene u odnosu na bolesnike u braku, udovce i one koji nisu u vezi.

Bolesnici s prisutnosti simptoma anksioznosti tri mjeseca nakon hospitalizacije bili su statistički značajno češće ženskog spola, češće ranije psihijatrijski liječeni, imali veće kumulativno opterećenje komorbiditetima, češće imali koronarnu bolest i rjeđe konzumirali alkohol. Dodatno

su bolesnici s visokom stručnom spremom /fakultetom imali statistički značajno nižu razinu anksioznosti u odnosu na bolesnike sa završenom osnovnom, srednjom i višom školom.

Nedavna metaanaliza (58) otkrila je povećan rizik od depresije kod ljudi koji pripadaju najnižem socioekonomskom statusu u usporedbi s onima u najvišem. Međutim, socioekonomski status je višeznačan koncept i u ovoj metaanalizi predstavljen je različitim karakteristikama kao što su obrazovanje, prihod, zanimanje, imovina i društvena klasa. Kao pokazatelji socioekonomskog statusa takve se varijable ne preporučuju kao međusobno zamjenjive. Za razliku od prihoda, obrazovanje je prilično stabilno nakon mlade odrasle dobi i vjerojatno će rezultirati dobrim mentalnim zdravljem, a ne proizaći iz njega. Obrazovanje je resurs koji je dio osobe, a ne vanjski u odnosu na osobu (59). Obrazovanje prethodi i utječe na druge socioekonomske pokazatelje, kao što su zanimanje i prihod. Osim toga, obrazovanje, kao izvor ljudskog kapitala, može omogućiti ljudima da uspiju općenito i može se pokazati učinkovitim u postizanju temeljnih ciljeva koji uključuju i emocionalno blagostanje. Jedna je studija pokazala da se razlika u razini depresije između visokih i niskih razina obrazovanja povećava s dobi. Druga studija sa sličnim dizajnom pokazala je kumulativnu prednost visoke obrazovne razine za tjelesno zdravlje. Visoko obrazovanje uči ljude razmišljati logično i racionalno, vidjeti više strana problema, analizirati probleme i rješavati ih. Obrazovanje također razvija široko učinkovite navike i stavove kao što su pouzdanost, prosuđivanje, motivacija, trud, povjerenje, ustrajnost i samopouzdanje. Konkretno, proces učenja stvara samopouzdanje potrebno za pokušaj rješavanja problema. Obrazovanje usađuje naviku rješavanja problema pažnjom, mislima, djelovanjem i ustrajnošću, stoga povećava sposobnost rješavanja problema (60).

Bolesnici s prisutnim simptomima PTSP-a tri mjeseca nakon hospitalizacije statistički su značajno češće bili žene, umirovljeni, rastavljeni, s većim kumulativnim opterećenjem komorbiditetima, češće su imali KOPB, perifernu arterijsku bolest, kroničnu bubrežnu bolest, reumatsku ili autoimunu bolest i transplantirani organ. Dodatno su bolesnici koji žive u malom ruralnom mjestu imali statistički značajno više vrijednosti IES-R ocjena nakon tri mjeseca u odnosu na one koji žive u urbanom mjestu.

Rezultati su u skladu s drugim istraživanjima koja su potvrdila da je prevalencija depresije malo, ali značajno veća u stanovnika ruralnih područja u odnosu na urbana područja, vjerojatno zbog

različitih karakteristika stanovništva (61). Na primjer, ljudi koji žive u ruralnim područjima mogu doživjeti povećanu stigmatizaciju zbog mentalnog zdravlja, što bi moglo pogoršati simptome i spriječiti traženje psihijatrijskog liječenja. Jedno je istraživanje pokazalo da veterani s psihijatrijskim poremećajima koji žive u ruralnim područjima imaju značajno lošiju kvalitetu života od veterana koji žive u urbanim područjima (62). Ljudi koji žive u ruralnim područjima također mogu više patiti od psihijatrijskih simptoma zbog ograničenog pristupa psihijatrijskoj skrbi. Nesklonost traženju liječenja u kombinaciji s ograničenim i/ili težim pristupom psihijatrijskoj skrbi može rezultirati duljim trajanjem simptoma i pogoršanjem, što potencijalno može dovesti do pojačane ozbiljnosti simptoma kod ljudi koji žive u ruralnim područjima.

Žalovanje za bliskom osobom čimbenik je rizika za psihički i fizički morbiditet. Kad se udovci tijekom tugovanja osjećaju društveno izolirano, mogu razviti depresiju i usamljenost, što zauzvrat može dovesti do ozbiljnijih posljedica. Na primjer, u nekim slučajevima muškarci počine samoubojstvo. Smatra se da će se to dogoditi pet puta češće udovcima nego udovicama, a ima dokaza i za suicidalna razmišljanja nakon žalovanja (63).

U drugim slučajevima imunološki sustav udovaca ili kardiovaskularna reaktivnost mogu biti dugoročno pogođeni, što rezultira bolešću i na kraju smrću. Međutim, nema mnogo dokaza da je nastanak specifičnih bolesti, poput raka ili koronarne bolesti srca, zapravo uzrokovan ili potaknut bračnim gubitkom ili drugom vrstom žalosti. Ovo se može objasniti dugim vremenskim rasponom patogeneze. Na primjer, potrebno je mnogo godina da se razvije kronična bolest, mogu se pojaviti degenerativne bolesti i drugi čimbenici koji sinergijski pridonose bolesti tijekom vremena. Bolesnici s većim kumulativim opterećenjem komorbiditetima, srčanim popuštanjem, koronarnom bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti i transplantiranim organom imali su statistički značajno više vrijednosti DASS-21 ocjene za stres tri mjeseca nakon hospitalizacije. Depresija među hospitaliziranim pacijentima često je neprepoznata, nedijagnosticirana i stoga neliječena. Probir na depresiju tijekom hospitalizacije nije uvijek izvediv, a je li depresija povezana s lošijim ishodima, dužim boravkom u bolnici i višim stopama ponovnog prijema još uvijek nije dovoljno istraženo. Prevalencija depresije kretala se od 5 % do 60 %, s medijanom od 33 %, među hospitaliziranim pacijentima prije bolesti COVID-19 (64).

Druga istraživanja pokazuju da su depresija, PTSP i kognitivni problemi (koncentracija i oštećenje kratkoročnog pamćenja) bili češći među preživjelima na intenzivnoj njezi nego kod pacijenata na odjelu (65). Osim toga, simptomi kašlja, umora i bola u prsima nakon COVID-19 bolesti bili su faktori rizika za PTSP. Simptomi PTSP-a dobro su poznati nakon intenzivne njege, a uzrokovani su nizom čimbenika koji uključuju strah od umiranja, invazivno liječenje, bol, delirij, nemogućnost komunikacije, slabost, nepokretnost, senzorne probleme i deprivaciju sna (66). Simptomi povezani sa stresom (anksioznost, depresija i PTSP) i delirij povezani su s približno 4 puta većim izgledima za razvoj neurokognitivnih oštećenja, a neurokognitivna oštećenja povezana su s 4,5 puta većim izgledima za razvoj psihijatrijskih poremećaja. Uzimajući u obzir da neuropsihološki čimbenici mogu povećati neurokognitivna oštećenja, pa čak i smrtnost, važno je razmotriti psihijatrijsku rehabilitaciju osoba koje su preživjele nakon bolesti COVID-19 i mjere za jačanje zaštitnih čimbenika poput socijalne podrške koje djeluju kao mehanizmi za smanjivanje djelovanja stresa.

Čini se da simptomi nakon COVID-19 bolesti koji su dosad proučavani nalikuju sindromu kroničnog umora, koji je prijavljen nakon drugih virusnih infekcija (67). Dijagnoza ovog sindroma zahtijeva istodobnu prisutnost najmanje četiriju simptoma među kojima su bolovi u mišićima, bolovi u zglobovima, umor nakon napora, kognitivni problemi (pamćenje i koncentracija) i problemi sa spavanjem dulje od šest mjeseci (68). Iako su simptomi povezani s ovim sindromom prisutni nakon COVID-19 bolesti, sve studije uključene u ovaj pregled bile su povezane s razdobljima praćenja kraćima od šest mjeseci.

Povezanost KOPB-a i psihijatrijskih poremećaja, posebice generalizirane anksioznosti, paničnog poremećaja i depresije, priznata je već mnogo godina. Kao što pokazuju nalazi trenutne studije, u prethodno oboljelih od KOPB-a uglavnom je utvrđena povezanost s anksioznosti, dok nije utvrđena značajna povezanost s drugim psihijatrijskim simptomima. Posljednjih godina opsežno se proučava uloga imunološkog sustava u patogenezi kroničnih bolesti. Ovaj trend također je istaknut u psihijatriji, a sustavna upala, kao i lokalizirana modulacija aktivnosti mikroglijalnih stanica u središnjem živčanom sustavu (SŽS) povezani su s većinom psihijatrijskih stanja. Posebno se depresija može povezati sa sustavnom upalom i višim koncentracijama upalnih biomarkera u serumu kao što su interleukin (IL)-1 i faktor nekroze tumora alfa (TNF-a), iako priroda povezanosti

tek treba biti jasno razjašnjena. Nedavna studija (9) otkrila je povišene razine IL-2, IL-6 i interferona-gama (IFN- γ) u bolesnika koji boluju od komorbidnog KOPB-a i depresije u usporedbi sa zdravim kontrolnim osobama, iako su implikacije ovih nalaza i dalje neizvjesne. Naprotiv, rezultati dobiveni kohortom studije ECLIPSE (69) pokazuju da ne postoji značajna povezanost između upalnih biomarkera i simptoma depresije kod osoba koje boluju od KOPB-a. Slično tome, nismo mogli identificirati veće upalno opterećenje mjereno laboratorijskim biomarkerima upale koje bi bilo povezano s prisutnošću određenih psihijatrijskih simptoma.

Bolesnici s prisutnim depresivnim simptomima tijekom hospitalizacije u našem istraživanju na statistički značajnoj razini imali su izraženiji intenzitet simptoma bolesti COVID-19 u trenutku prijema u bolnicu i zahtijevali suplementaciju kisika pri većim protocima. Hipoksija u mozgu dovodi do oksidativnog stresa, promjena bijele tvari i promjena endotelnih stanica, što u konačnici može rezultirati trajnim kognitivnim defektima i demencijom. Modificira neuronske funkcije mijenjajući sintezu neurotransmitera. Visoke razine ugljičnog dioksida mogu aktivirati respiratorni centar moždanog debla izazivajući tjeskobu u pokušaju da upozori tijelo na moguće gušenje. Zanimljivo je da je pojava depresije također dokazana kod bolesnika s KOPB-om koji su doživjeli hipoksemiju. Osim toga, hipoksemija može pojačati sustavnu upalu, a dokazano je da inducira nuklearni faktor κ B, glavni regulator staničnih upalnih odgovora koji rezultiraju sustavnom upalom (70). Andelid i kolege otkrili su da je hipoksemija nakon egzacerbacija KOPB-a povezana sa sustavnom neutrofilnom aktivnošću (71). Štoviše, pretpostavlja se da bi hipoksija masnog tkiva u pretilih bolesnika s KOPB-om mogla biti važan izvor sustavne upale (48). Oksidativni stres povezan s hipoksemijom potencijalni je organski mehanizam za pojavu simptoma depresije (49). Podržavajući to, Forlenza i kolege otkrili su povećane serumske razine biomarkera za oksidativno oštećenje (8-hidroksi-2'-deoksigvanozina) u pacijenata s depresijom (50). Prevodeći ovaj fenomen na KOPB, povećane razine oksidativnog stresa također su pronađene u bolesnika s KOPB-om (51). Oksidativni stres regulira upalu kod KOPB-a, a smanjene razine antioksidansa glutaciona nalaze se nakon teških i vrlo teških egzacerbacija (89,2 % odnosno 52,3 %) u odnosu na stabilnu KOPB. Uzeti zajedno hipoksemija i oksidativni stres, izravno i/ili neizravno pridruženom sistemskom upalom, mogu biti uključeni u pojavu komorbiditeta povezanih s mozgom u bolesnika s KOPB-om (72).

Virusne infekcije SŽS-a (73), upalni procesi i cerebralna hipoksija (74) imaju značajan utjecaj na kognitivne funkcije uzrokujući prolazno ili trajno kognitivno oštećenje. Limbičke i povezane moždane strukture kao što su hipokampus i bazalni gangliji sadržavaju više enzima koji sudjeluju u upalnim reakcijama nego druga područja. Stoga postoji povećani rizik od razvoja nedostataka u neurokognitivnim procesima poput pamćenja, pažnje i emocija (75). Istraživanja pokazuju da je lošija kognitivna funkcija povezana s povećanim rizikom od razvoja depresije, socijalnog povlačenja i ovisnosti (75) te može doprinijeti smanjenju kvalitete života.

Istraživanja su nedosljedna kada se radi o odgovoru na pitanje jesu li karakteristike samog događaja (npr. ozljeda, prijetnja, iskustvo bliske smrti) ili promjene koji se javljaju nakon toga (npr. preseljenje, gubitak posla) odgovorni za poremećaj prilagodbe. Kako stres uzrokuje bolest? Opća je pretpostavka da stres dovodi do slabljenja zdravlja na više različitih načina. Prema Selyeu (62), stres djeluje na tri načina – u tri faze: alarm, otpor i iscrpljenost. Kada se slomi otpornost organizma, dugo razdoblje iscrpljenosti koje slijedi može se manifestirati u bolesti. U 1950-ima Selye nije imao mnogo dokaza za ovu tvrdnju, ali danas postoji mnogo dokaza. Međutim, ne može se očekivati snažan linearni odnos zato što bolest očito uzrokuju mnogi čimbenici, a stres je samo jedan od njih koji na ovaj ili onaj način doprinosi patogenezi. Većina pojedinaca koja doživi stres ne razvija bolest. Stresni životni događaji obično su privremeni, dok drugi čimbenici rizika za razvoj bolesti mogu biti dugotrajniji, primjerice pušenje, konzumacija alkohola, prehrana bogata masnoćama s malo vlakana i rizičan način života.

Općenito kada se uspoređuje jedan životni događaj s tim dugoročnim ponašanjima, čini se da će potonji biti utjecajni u razvoju bolesti. Štoviše, iskustvo stresnog životnog događaja ovisi o sposobnosti, mehanizmima nošenja sa stresom i socijalnom potporom.

Nakon stresa događaju se fiziološke promjene, posebice promjene imunoloških parametara te endokrina i kardiovaskularna reaktivnost. Novija istraživanja, primjerice u području psihoneuroimunologije, dokumentiraju napredak u identificiranju tjelesnih odgovora na stres koji predstavljaju prekursore bolesti (76).

Negativan afekt često je povezan s doživljavanjem stresa. Konstantno razmišljanje, zabrinutost, tjeskoba, pesimizam, depresija i ljutnja dugoročno ugrožavaju zdravlje. Optimizam je povezan s

dobrim zdravljem, dok depresija može biti prethodnik bolesti. Mehanizam patogeneze djeluje preko fizioloških promjena, uključujući supresiju imuniteta i povišenje krvnog tlaka.

Depresija može biti opći čimbenik rizika za preranu smrt. Istraživanja pokazuju da su srčani bolesnici koji su bili depresivni dok su bili u bolnici imali veću vjerojatnost da će umrijeti od srčanih uzroka od onih koji nisu depresivni. Međutim, većina istraživanja u ovom području ne uključuje kontrolne varijable kao što su tjelesna bolest na početku, pušenje ili zlouporaba alkohola (77).

Koncept otpornosti višestruki je konstrukt koji također uključuje nekoliko drugih osobnih resursa, kao što su samopoštovanje, optimizam, strategije suočavanja ili dobri društveni odnosi. Otpornost ili rezilijencija obično se shvaća kao sposobnost otpora ili oporavka od nedaća. Dakle, otpornost se odnosi na brzo vraćanje na osnovno funkcioniranje nakon izlaganja traumi. Glavni praktični problem s teorijama stresa proizlazi iz toga što ne postoji dobar način mjerenja stresa kao procesa. Neki postupci mjere učestalost ili intenzitet stresora (podražaja), dok drugi mjere distres (odgovor). Dostupne mjere temeljene na odgovoru uključuju simptome, emocije, bolesti te promjene ponašanja i fiziologije. Otkucaji srca, krvni tlak, funkcioniranje imunološkog sustava, evidencija bolesti, statistika odsutnosti s posla, ponašanja izbjegavanja, podatci o učinku i samoizvještaji uobičajeni su načini dobivanja pokazatelja reakcije na stres. Utjecaj stresa, traume i drugih oblika nesreća na čovječanstvo je velik, a tretmani često nedostupni, stoga se doima nužnim istraživanje mehanizama otpornosti koji bi mogli zaštititi od anksioznosti, PTSP-a, depresije i drugih mentalnih poremećaja. Većina radova u ovoj disciplini tijekom proteklih desetljeća bila je usredotočena na biološke razlike između otpornosti i osjetljivosti i istraživala je na životinjskim modelima načine poništavanja štetnih učinaka kroničnog stresa. Međutim, poništavanje ovih štetnih učinaka ne znači nužno da je otpornost poboljšana i da pogođeni pojedinci imaju bolji život. Ključna nova perspektiva, koja se pojavila posljednjih godina, jest da otporne životinje imaju aktivne mehanizme prilagodbe koji se razlikuju od radnji koje poništavaju štetne učinke kod osjetljivih životinja. Stoga se trenutna istraživanja usmjeravaju na poboljšanje otpornosti na stres usredotočujući se na odnos i razliku između poništavanja štetnih učinaka i njegovanja aktivnih adaptivnih mehanizama. S obzirom na to da socijalna podrška, ekonomski pritisak i prosocijalna ponašanja imaju značajan utjecaj na odgovor pojedinca na stres,

bit će potrebno otkriti neuronske i psihološke mehanizme otpornosti na razini različitih ljudskih zajednica.

Iako bi blaga izloženost stresu u ranoj dobi (cijepjenje protiv stresa) mogla poboljšati otpornost, vrijedno je napomenuti da je dokazano da nepovoljna iskustva u djetinjstvu, s visokim rezultatom, utječu na razvoj mozga, što rezultira jakim i dugotrajnim posljedicama u odrasloj dobi (78). Posljedice nepovoljnih iskustava u djetinjstvu dugotrajne su zbog, barem djelomično, DNA metilacijskih promjena BDNF gena. Stoga bi napori usmjereni k smanjenju traume iz djetinjstva, koja bi mogla zahtijevati javnozdravstvenu kampanju, imali najveći učinak na prevenciju posljedica.

Glavna ograničenja naše studije su studija s jednim središtem i ograničen broj uključenih pacijenata zbog otežane suradljivosti, što se odražava na statističku snagu nekih od prikazanih analiza. Naši nalazi reprezentativni su za terciarni referentni centar s velikim brojem pacijenata za liječenje najtežih bolesnika s COVID-19. Studija je provedena tijekom vala bolesti kojim je dominirao virusni soj alfa SARS-CoV-2. Stoga nismo bili u mogućnosti procijeniti kako bi potencijalno cijepjenje moglo utjecati na naša mjerenja, kao ni kako bi pojava i kliničke korelacije ispitivanih psihijatrijskih simptoma mogle biti povezane s infekcijom drugim sojevima virusa. Uključivanje pacijenata samo bijele rase također se može smatrati ograničenjem u pogledu generalizacije naših nalaza. Zbog dizajna presječne studije ne može se izvesti nikakav uzročno-posljedični odnos između ispitivanih varijabli.

7 ZAKLJUČCI

1. Akutno bolesni hospitalizirani pacijenti s COVID-19 imali su visoku prevalenciju akutnih psihijatrijskih posljedica, a kliničke i demografske karakteristike najviše su utjecale na težinu simptoma depresije.
2. Pacijentice mogu zahtijevati posebna razmatranja zato što su svi ispitivani psihijatrijski simptomi bili prisutniji među pacijenticama nego kod muškaraca, čak i nakon prilagodbe za klinički relevantne varijable.
3. Kod preživjelih se očekuje viša od prosječne učestalosti pojavljivanja velike depresije, anksioznosti i stresa, svih nezaraznih stanja s velikim opterećenjem povezanih s godinama života proživljenim s invaliditetom.
4. SII nije bio statistički značajno povezan s težinom simptoma anksioznosti, depresivnosti, stresa i ptsp-a.
5. Nije bilo statistički značajne povezanosti prisutnosti simptoma anksioznosti, depresivnosti, stresa ptsp-a s težinom COVID-19 bolesti prilikom prijema, s CRP-om niti s drugim ispitivanim parametrima.
6. Kasnije posljedice za psihičko zdravlje češće su kod ljudi koji imaju somatske komorbiditete, a kao zaštitne sociodemografske čimbenike za razvoj depresivnosti, anksioznosti i PTSP-a možemo izdvojiti bračni status, visoku stručnu spremu i urbano mjesto stanovanja.

Ova otkrića motiviraju daljnja istraživanja mentalnog zdravlja pacijenata koji se oporavljaju od COVID-19 bolesti i drugih ozbiljnih infekcija i nameću potrebu za pojačanim kliničkim nadzorom onih koji se oporavljaju od teške bolesti.

8 SAŽETAK

Namjera nam je bila istražiti simptome depresije, anksioznosti, stresa i PTSP-a i njihov odnos s težinom bolesti kod akutno bolesnih pacijenata koji su hospitalizirani u KB Dubrava s koronavirusom (COVID-19). Provedena je jednocentrična presječna opservacijska studija u dvjema vremenskim točkama koja je probirala psihijatrijske simptome korištenjem dvije sasmooocjenske psihijatrijske ljestvice. Uključeno je ukupno 169 bolesnika. Svi bolesnici bili su odrasli i bijele rase te su tijekom hospitalizacije razvili respiratornu insuficijenciju. Demografski, klinički i laboratorijski podatci procijenjeni su kao prediktori psihijatrijskih simptoma. Pronašli smo da su intenzitet simptoma bolesti COVID-19 i veća potreba za kisikom bili povezani s pojavom depresije, anksioznosti, stresa i simptoma PTSP-a. Svi psihijatrijski simptomi bili su izraženiji u bolesnicima, simptomi depresije i anksioznosti povezani su s prethodnom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća. SII i CRP nisu bili statistički značajno povezani s prisutnim simptomima anksioznosti, stresa i depresivnosti, te ptsp-a, naša hipoteza u kojoj smo očekivali povezanost, nije potvrđena. Akutno bolesni hospitalizirani pacijenti pokazali su visoku prevalenciju akutnih psihijatrijskih posljedica, osobito žene, a teži COVID-19 uglavnom je utjecao na težinu simptoma depresije.

U postakutnoj fazi nakon 3 mjeseca pokazuje se pad anksioznosti, depresivnosti, stresa i simptoma ptsp-a.

9 SUMMARY

The role of the inflammatory response and the severity of the disease as a clinical predictor of the development of anxiety, depression and post-traumatic stress disorder in patients treated in hospital for COVID-19.

Dijana Lucijanić, 2025

We aimed to investigate symptoms of depression, anxiety, stress, and PTSP and their relationship with disease severity in acutely ill patients hospitalized in KB Dubrava with COVID-19. A single-center cross-sectional observational study was conducted at two time points that screened psychiatric symptoms using two self-rated psychiatric scales. A total of 169 patients were included. All patients were adults and of white race and developed respiratory insufficiency during hospitalization. Demographic, clinical and laboratory data were evaluated as predictors of psychiatric symptoms. We found that the intensity of the symptoms of the disease of COVID-19 and a higher need for oxygen were associated with the occurrence of depression, anxiety, stress and PTSD symptoms. All psychiatric symptoms were more pronounced in female patients, symptoms of depression and anxiety were associated with previous chronic obstructive pulmonary disease. SII and CRP were not statistically significantly related to the presence of symptoms of anxiety, stress and depression, and ptsp, our hypothesis in which we expected a connection was not confirmed. Acutely ill hospitalized patients showed a high prevalence of acute psychiatric consequences, especially women, and more severe COVID -19 mainly affected the severity of depressive symptoms.

In the post-acute phase after 3 months, there is a decrease in anxiety, depression and stress and a slight increase in PTSD symptoms (by about 10%).

10 LITERATURA

1. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M i sur. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019 Dec 20;12(1):14.
2. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P i sur. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611-27.
3. Menninger KA. Influenza and schizophrenia: an analysis of post-influenzal "dementia precox," as of 1918, and five years later further studies of the psychiatric aspects of influenza. 1926. *Am J Psychiatry*. 1994 Jun;151(6 Suppl):182-7.
4. Kim J-E, Heo J-H, Kim H-o, Song S-h, Park S-S, Park T-H i sur. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017 Jul;13(3):227-33.
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Qm i sur. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun;77(6):683-90.
6. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:34-9.
7. Cothran TP, Kellman S, Singh S, Beck JS, Powell KJ, Bolton CJ i sur. A brewing storm: the neuropsychological sequelae of hyperinflammation due to COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:957-8.
8. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S i sur. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 28;9(1):221-36.
9. Rybka J, Korte SM, Czajkowska-Malinowska M, Wiese M, Kędziora-Kornatowska K, Kędziora J. The links between chronic obstructive pulmonary disease and comorbid depressive symptoms: role of IL-2 and IFN- γ . *Clin Exp Med*. 2016 Nov;16(4):493-502.
10. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report - 22 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [pristupljeno 11. 3. 2021.] Dostupno na: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
11. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):441-7.
12. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [pristupljeno 11. 3. 2021.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.

13. Qu G, Li X, Hu L, Jiang G. An imperative need for research on the role of environmental factors in transmission of novel coronavirus (COVID-19). *Environ Sci Technol*. 2020 Apr 7;54(7):3730-2.
14. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C i sur. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-1.
15. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):246-51.
16. Hascup ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *Geroscience*. 2020 Aug;42(4):1083-7.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13.
18. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L i sur. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m606.
19. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93.
20. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67.
21. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020 Apr;87(4):281-6.
22. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G i sur. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* May 12. 2020;323(18):1843-4.
23. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online*. 2020 Sep;41(3):483-99.
24. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MA, Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry*. 2019 Feb 7;10:30.
25. Cheng Y, Desse S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E. TNF α disrupts blood-brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018 Mar;69:556-67.
26. McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2011 May;11(5):318-29.
27. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Front Psychiatry*. 2018 Jul 23;9:334.
28. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1552-62.

29. McGuffin P, Cohen S, Knight J. Homing in on depression genes. *Am J Psychiatry*; 2007 Feb;164(2):195-7.
30. Bao A-M, Meynen G, Swaab D. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 2008 Mar;57(2):531-53.
31. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000 Nov;23(5):477-501.
32. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):837-41.
33. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev*. 1996 Apr;17(2):187-205.
34. Maric NP, Adzic M. Pharmacological modulation of HPA axis in depression—new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatr Danub*. 2013 Sep;25(3):299-305.
35. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S i sur. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depression and Anxiety*. 2018 Mar;35(3):195-208.
36. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
37. Lancaster CL, Teeters JB, Gros DF, Back SE. Posttraumatic stress disorder: overview of evidence-based assessment and treatment. *J Clin Med*. 2016 Nov 22;5(11):105. doi: 10.3390/jcm5110105
38. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Oct;68(5):748-66.
39. Brewin CR, Rose S, Andrews B, Green J, Tata P, McEvedy C i sur. Brief screening instrument for post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry*. 2002 Aug;181:158-62.
40. Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L i sur. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA*. 2018 Jun 19;319(23):2388-400.
41. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and coronary heart disease risk in patients with depression in China mainland: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan 9;16:81-6.
42. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH i sur. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Aug;57(9):1308-18.
43. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B i sur. Neuroinflammation and depression: a review. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):151-71.
44. Hu J, Wang L, Fan K, Ren W, Wang Q, Ruan Y i sur. The association between systemic inflammatory markers and post-stroke depression: a prospective stroke cohort. *Clin Interv Aging*. 2021 Jun 25;16:1231-9.

45. Bollen J, Trick L, Llewellyn D, Dickens C. The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: a systematic review of experimental studies. *J Psychosom Res.* 2017 Mar;94:47-55.
46. Wittenberg GM, Greene J, Vértes PE, Drevets WC, Bullmore ET. Major depressive disorder is associated with differential expression of innate immune and neutrophil-related gene networks in peripheral blood: a quantitative review of whole-genome transcriptional data from case-control studies. *Biol Psychiatry.* 2020 Oct 15;88(8):625-37.
47. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2212-7.
48. Brummett BH, Babyak MA, Singh A, Jiang R, Williams RB, Harris KM i sur. Socioeconomic indices as independent correlates of C-reactive protein in the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Psychosom Med.* 2013 Nov-Dec;75(9):882-93.
49. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A i sur. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-77.
50. Krummenacher R, Lukas PS, Demarmels Biasiutti F, Begré S, Znoj H, von Känel R. Relationship between psychological distress and endogenous anticoagulants in patients with a previous venous thromboembolic event. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Apr;17(2):171-80.
51. Piskač Živković N, Lucijanić M, Bušić N, Jurin I, Atić A, Andrilović A i sur. The associations of age, sex, and comorbidities with survival of hospitalized patients with coronavirus disease 2019: data from 4014 patients from a tertiary-center registry. *Croat Med J.* 2022 Feb 28;63(1):36-43.
52. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020 Aug;52:102066.
53. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:531-42.
54. del Río-Casanova L, Sánchez-Martín M, García-Dantas A, González-Vázquez A, Justo A. Psychological responses according to gender during the early stage of COVID-19 in Spain. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 2;18(7):3731. .
55. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, Saiz J, López-Gómez A, Ugidos C i sur. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:172-6.
56. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, depression and post traumatic stress disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care.* 2018 Nov 23;22(1):310.
57. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L i sur. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022 Sep;10(9):863-76.

58. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Anseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 15;157(2):98-112.
59. Black SA, Rush RD. Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Dec;50(12):1978-86.
60. Ross CE, Mirowsky J. Sex differences in the effect of education on depression: resource multiplication or resource substitution? *Soc Sci Med*. 2006 Sep;63(5):1400-13.
61. Probst JC, Laditka SB, Moore CG, Harun N, Powell MP, Baxley EG. Rural-urban differences in depression prevalence: implications for family medicine. *Fam Med*. 2006 Oct;38(9):653-60.
62. Wallace AE, Weeks WB, Wang S, Lee AF, Kazis LE. Rural and urban disparities in health-related quality of life among veterans with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv*. 2006 Jun;57(6):851-6.
63. Stroebe M, Stroebe W, Abakoumkin G. The broken heart: suicidal ideation in bereavement. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2178-80.
64. IsHak WW, Collison K, Danovitch I, Shek L, Kharazi P, Kim T i sur. Screening for depression in hospitalized medical patients. *J Hosp Med*. 2017 Feb;12(2):118-25.
65. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L i sur. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-22.
66. Wade D, Hardy R, Howell D, Mythen M. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva Anestesiol*. 2013 Aug;79(8):944-63.
67. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD i sur. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):575.
68. Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev*. 2005 Mar;15(1):29-58.
69. Janssen DJ, Müllerova H, Agusti A, Yates JC, Tal-Singer R, Rennard SI i sur. Persistent systemic inflammation and symptoms of depression among patients with COPD in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2014 Nov;108(11):1647-54.
70. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199-208.
71. Andelid K, Glader P, Yoshihara S, Andersson A, Ekberg-Jansson A, Lindén A. Hypoxia associated with increased systemic concentrations of MPO and NE during exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2015;46(suppl 59):PA873. doi:10.1183/13993003.congress-2015.PA873
72. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr*. 2008 Aug;100(2):227-35.

73. Warren-Gash C, Forbes HJ, Williamson E, Breuer J, Hayward AC, Mavrodaris A i sur. Human herpesvirus infections and dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Mar 18;9(1):4743.
74. McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Mar;74(Pt A):225-32.
75. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research. *J Neurosci Nurs*. 2012 Aug;44(4):206-17.
76. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA*. 2007 Oct 10;298(14):1685-7.
77. Pressman SD, Cohen S. Does positive affect influence health? *Psychol Bull*. 2005 Nov;131(6):925-71.
78. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V i sur. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998 May;14(4):245-58.

11 ŽIVOTOPIS

Dijana Lucijanić rođena je 18. rujna 1983. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završila je u Osijeku, a 2002. godine upisala je Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu na kojemu je diplomirala 2008. godine. Stručni ispit nakon odrađenog pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* položila je 2009. godine te se zaposlila u Neuropsihijatrijskoj bolnici *Dr. Ivan Barbot*, Popovača. Od 2012. godine obavlja specijalizaciju iz psihijatrije koju uspješno završava za Kliničku bolnicu Dubrava 2019. godine. Tijekom specijalizacije završila je edukaciju iz integrativne psihoterapije te stekla europski certifikat iz psihoterapije. Potom je završila subspecijalizaciju iz biologijske psihijatrije 2022. godine. Izlagala je radove međunarodnim kongresima i konferencijama. Autorica je nekoliko publikacija na temu poremećaja raspoloženja, delirija i psihičkih posljedica povezanih s koronavirusom.