

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Leo Bezdrov

**Utjecaj COVID-19 na primatelje i kandidate za
transplantaciju jetre**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Popis kratica

AASLD	engl. American Association for the Study of Liver Diseases
ACE2	Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. Angiotensin-converting enzyme 2)
ALP	Alkalna fosfataza (engl. Alkaline phosphatase)
ALT	Alanin aminotransferaza (engl. Alanine aminotransferase)
ARDS	Akutni respiratorni distres sindrom (engl. Acute respiratory distress syndrome)
AST	Aspartat-aminotransferaza (engl. Aspartate aminotransferase)
CAID	engl. Cirrhosis-associated immune dysfunction
CI	Interval pouzdanosti (engl. Confidence interval)
COVID-19	engl. Coronavirus disease 2019
CRP	C reaktivni protein (engl. C reactive protein)
EASL	engl. European Association for the Study of the Liver
FDA	engl. Food and Drug Administration
GGT	Gama-glutamilttransferaza (engl. Gamma-glutamyl Transferase)
HBV	Virus hepatitisa B (engl. Hepatitis B virus)
HCC	Hepatocelularni karcinom (engl. Hepatocellular carcinoma)
HCV	Virus hepatitisa C (engl. Hepatitis C virus)
IL	Interleukin
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
LDH	Laktat dehidrogenaza (engl. Lactate dehydrogenase)
LT	Transplantacija jetre (engl. Liver transplantation)
LTSI	engl. Liver Transplantation Society of India
mRNA	engl. Messenger ribonucleic acid
mTOR	engl. Mammalian target of rapamycin
NAFLD	Nealkoholna masna bolest jetre (engl. Nonalcoholic fatty liver disease)
NASH	Nealkoholni steatohepatitis (engl. Nonalcoholic steatohepatitis)
NIH	engl. National Institutes of Health
OR	Omjer rizika
RT-PCR	engl. Reverse transcription polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TLR	engl. Toll-like receptor
TNF	engl. Tumor necrosis factor
TTS	engl. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome
2019-nCoV	engl. 2019 novel coronavirus

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Merkur pri Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Tajane Filipec-Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. SARS-CoV-2 i mehanizam djelovanja	3
3. Akutno oštećenje jetre kod pacijenata s COVID-19.....	4
4. COVID-19 u oboljelih od kroničnih bolesti jetre	6
4.1. Učinak COVID-19 na oboljele od alkoholne bolesti jetre	7
4.2. Učinak COVID-19 na oboljele od nealkoholne masne bolesti jetre (engl. NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease)	8
4.3. Učinak COVID-19 na pacijente s hepatocelularnim karcinomom (engl. HCC = hepatocellular carcinoma)	8
4.4. Učinak COVID-19 na oboljele od HBV/HCV infekcije	9
4.5. Učinak COVID-19 na pacijente s cirozom jetre	10
5. COVID-19 kod pacijenata s transplantiranom jetrom	11
6. Cijepljenje protiv COVID-19 kod pacijenata s kroničnom bolesti jetre i pacijenata s transplantiranom jetrom.....	14
7. Zaključak.....	16
8. Zahvale	18
9. Literatura.....	19
10. Životopis.....	28

Sažetak

Utjecaj COVID-19 na primatelje i kandidate za transplantaciju jetre

Leo Bezdrov

Bolest COVID-19 je u rekordnom vremenu iz respiratorne viroze prerasla u globalnu pandemiju koja je u svega nekoliko mjeseci paralizirala gotovo svaki aspekt modernoga života. Uzročnik bolesti, SARS-CoV-2, ulazi u ljudske stanice putem ACE2 receptora koji su prisutni na stanicama organa kao što su pluća, tanko i debelo crijevo, srce, štitnjača, ali i jetra. Suprotno očekivanjima, pokazalo se da je ACE2 receptor više prisutan na kolangiocitima nego na hepatocitima. Štoviše, na životinjskim modelima utvrđena je povećana ekspresija ACE2 receptora na kolangiocitima nakon parcijalne hepatektomije što se može izravno povezati s povećanom incidencijom COVID-19 kod pacijenata s presadkom jetre. Oštećenje jetre može nastati izravnim učinkom virusa, pretjeranim imunološkim odgovorom na infekciju, hepatotoksičnošću lijekova, hipoksijskom ozljedom i/ili egzacerbacijom kronične bolesti jetre. Akutna jetrena lezija kod oboljelih od COVID-19 najčešće se očituje kao asimptomatski porast jetrenih enzima. Pacijenti s kroničnom bolesti jetre i pacijenti s transplantiranom jetrom pod povećanim su rizikom od oboljenja od COVID-19 i od razvoja teške kliničke slike, a osobe s dekompenziranom cirozom jetre, alkoholnom bolesti jetre te hepatocelularnim karcinomom imaju povećan rizik smrtnosti od COVID-19. Pokazalo se da imunosupresivni lijekovi stupaju u interakciju s virusnim mehanizmom na različite načine koji mogu biti ili štetni ili protektivni ovisno o vrsti lijeka koji se koristi. Shodno navedenom, opravdano je promijeniti vrstu imunosupresivne terapije u svrhu poboljšanja kliničkog ishoda kod pacijenata s transplantiranom jetrom oboljelih od COVID-19. Nadalje, pokazalo se da smanjenje doze imunosupresivne terapije nema pozitivnog učinka na klinički ishod, te zbog toga nije preporučeno, osim u specifičnim slučajevima. Kvalitetna i pravovremena zdravstvena skrb najznačajniji je čimbenik preživljenja zbog čega su svjetska društva za bolesti jetre izdala preporuke za provođenje programa probira i kontrolnih pregleda u uvjetima pandemije. Također, dostupno je i cijepljenje protiv COVID-19 koje se preporuča svim pacijentima s kroničnom bolesti jetre i pacijentima s transplantiranom jetrom.

Ključne riječi: COVID-19, kronična bolest jetre, transplantacija jetre

Summary

The effect of COVID-19 on recipients of and candidates for liver transplantation

Leo Bezdrov

COVID-19 has gone from a respiratory disease to a global pandemic that has paralyzed nearly every facet of the modern world in mere months. SARS-CoV-2 infiltrates human cells via the ACE2 receptor which is expressed in many different organs such as the lungs, the intestines, the heart, the thyroid and the liver. Contrary to expectations, it has been observed that ACE2 receptors are several times more commonly found on cholangiocytes as opposed to hepatocytes. Moreover, tests done on animal models have shown increased ACE2 receptor expression in cholangiocytes following a partial hepatectomy which could be directly associated with the increased incidence of COVID-19 in liver transplant patients. Liver damage may arise as a consequence of direct viral infection, excessive immune response, drug hepatotoxicity, hypoxic tissue injury and/or exacerbation of chronic liver disease. Acute liver damage in COVID-19 patients most commonly manifests as an asymptomatic elevation in liver enzymes. Patients with chronic liver disease and liver transplant patients are at an increased risk of contracting COVID-19 and developing severe COVID while increased mortality risk of COVID-19 has been found in patients with cirrhosis, alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma. It has been observed that immunosuppressants interact with viral replication mechanisms in ways that can be either beneficial or damaging depending on the type of drug used. Therefore, it is justified to change the type of immunosuppressant therapy in order to achieve a more favourable clinical outcome in liver transplant patients. In addition, immunosuppressant dosage reduction does not appear to have a positive clinical effect and is thus not recommended, except under specific circumstances. Timely medical care of high quality is the most impactful factor of survival in these patients which is why the world liver societies have issued recommendations for carrying out screening programmes and check-ups under the restraints of the pandemic. On top of that, anti-COVID vaccines are readily available and vaccination is recommended for all patients with chronic liver disease and liver transplant patients.

Key words: COVID-19, chronic liver disease, liver transplantation

1. Uvod

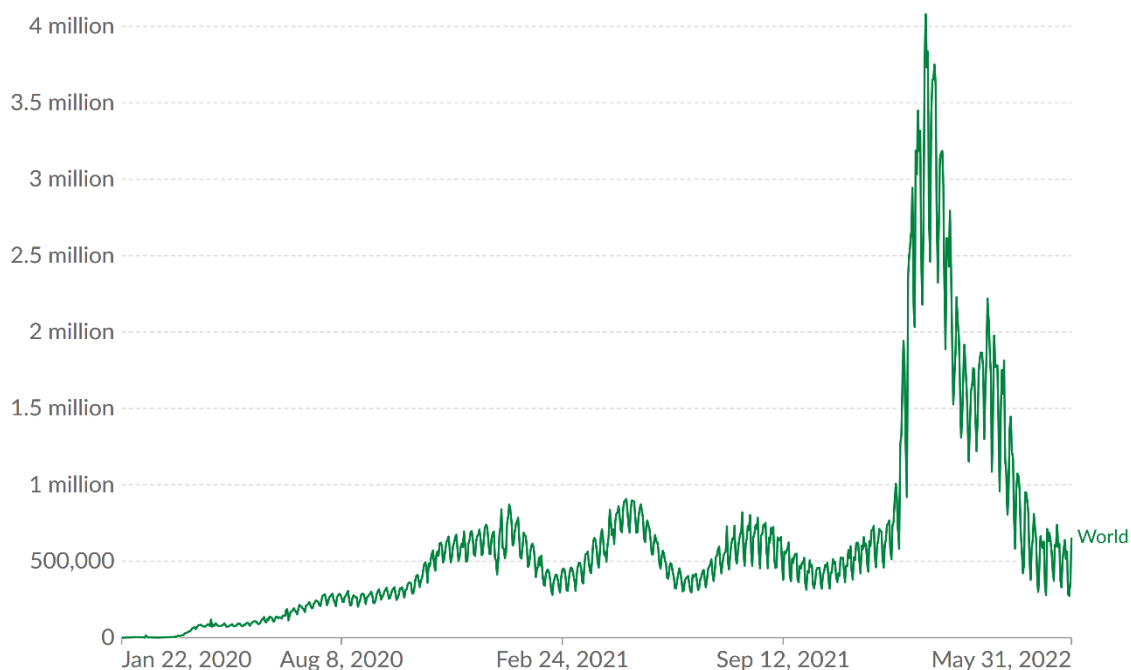
Bolest COVID-19 je viroza uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Bolest se prvi put pojavila kao skupina slučajeva virusne pneumonije nepoznatog uzročnika koncem 2019. godine u gradu Wuhanu, u Narodnoj Republici Kini [World Health Organization (WHO), 2020.].

Ubrzo je otkriveno da se radi o novom koronavirusu koji je izvorno nazvan 2019-nCoV (engl. 2019 novel coronavirus). Uzročnik se pokazao iznimno virulentnim te se posljedično tome bolest strahovitom brzinom širila i zahvatila gotovo čitav svijet u svega nekoliko mjeseci. Prvi slučaj izvan Kine potvrđen je u Tajlandu 13. siječnja [Center for Disease Control (CDC), 2020.], a nedugo nakon toga bolest se 24. siječnja po prvi put u Europi, javlja u Francuskoj [World Health Organization (WHO), 2020.]. Prvu pojavu COVID-19 u Hrvatskoj objavio je Nacionalni krizni stožer 25. veljače 2020. [Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ), 2020.]. Shodno okolnostima, 11. ožujka 2020. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je COVID-19 pandemijom [World Health Organization (WHO), 2020.].

Daily new confirmed COVID-19 cases

Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

Our World
in Data



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

Slika 1 – Dnevni broj potvrđenih slučajeva COVID-19 u svijetu (31.5.2022.).

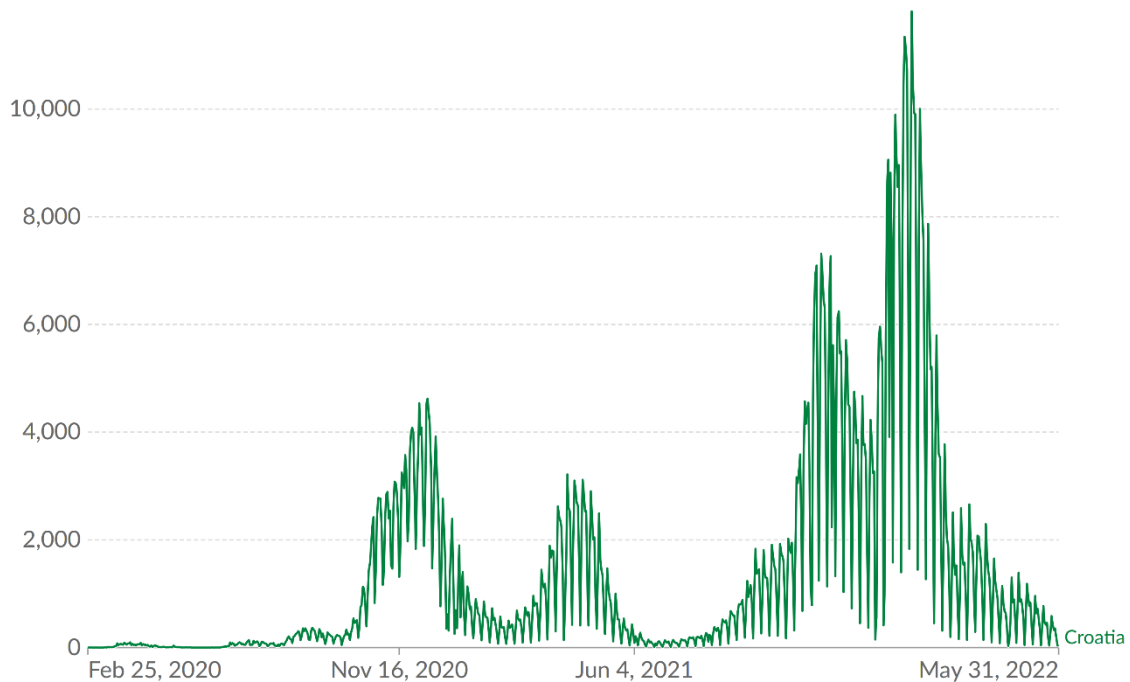
Ritchie H i sur. (14) – „Coronavirus Pandemic (COVID-19)“ OurWorldInData.org, 2021., otvoreni pristup pod [Creative Commons BY licencom](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Dostupno na: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

Na slici 1. prikazan je dnevni broj potvrđenih slučajeva COVID-19 u svijetu od 22. siječnja 2020. pa sve do 31. svibnja 2022. s napomenom autora da je broj potvrđenih slučajeva niži u odnosu na stvarni broj zaraženih zbog ograničene mogućnosti testiranja.

Daily new confirmed COVID-19 cases

Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

Our World
in Data



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

Slika 2 – Dnevni broj potvrđenih slučajeva COVID-19 u Republici Hrvatskoj (31.5.2022.).

Ritchie H i sur. (14) – „Coronavirus Pandemic (COVID-19)“ OurWorldInData.org, 2021., otvoreni pristup pod [Creative Commons BY licencom](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Dostupno na: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

Slika 2. prikazuje dnevni broj potvrđenih slučajeva COVID-19 u Hrvatskoj od prve pojave bolesti u državi, 25. veljače 2020., do 31. svibnja 2022. Na grafičkim prikazima vidi se da se isti trend pojavnosti bolesti u valovima pojavljuje i u Hrvatskoj i na globalnoj razini.

Države diljem svijeta, pa tako i Republika Hrvatska, bile su primorane uvesti mnogobrojne mjere od kojih su najutjecajnije na temu ovoga rada ograničavanje kretanja i javnog okupljanja, takozvani “lockdown” (poslovni.hr), te mjere restrukturiranja zdravstvenih sustava kako bi se pružila odgovarajuća zdravstvena skrb brzo rastućem broju zaraženih, ali isto tako i zaštitile ranjive skupine pacijenata

kao što su, među ostalima, pacijenti s kroničnim bolestima jetre i pacijenti s transplantatom.

Za razumijevanje dugoročnih posljedica pandemije COVID-19 te poduzetih reaktivnih mjera ključna je dimenzija vremena. U drugoj godini pandemije, mnogo toga je istraženo, ali još je više toga nepoznato. Cilj ovoga rada je prikupiti aktualna saznanja o učinku COVID-19 na pacijente s kroničnom bolesti jetre različite etiologije i na pacijente s transplantiranom jetrom te sažeti trenutne preporuke svjetskih društava za bolesti jetre za postupanje s takvim pacijentima u kontekstu pandemije COVID-19.

2. SARS-CoV-2 i mehanizam djelovanja

SARS-CoV-2 spada u porodicu *Coronaviridae*, rod *Betacoronavirus*. Ima nukleokapsidu koju čini pozitivna jednolančana RNA i fosforilirani protein nukleokapside (nucleocapside = N). Sama nukleokapsida obavijena je fosfolipidnom ovojnicom koja je prekrivena proteinima šiljka (spike = S) između kojih se nalaze proteini membrane (membrane = M) i proteini ovojnice (envelope = E) (Jin et al., 2020.). S protein, koji je ključan za prepoznavanje receptora te proces ulaska virusa u stanicu, sastoji se od dvije podjedinice, S1 i S2. Podjedinica S1 sadrži regiju zvanu RBD (engl. receptor-binding domain) koja se veže za ACE2 (engl. angiotensin-converting enzyme 2) receptore na površini domaćinovitih stanica dok podjedinica S2 posreduje u procesu fuzije membrana (Huang et al., 2020.). ACE2 je membranski enzim koji katalizira hidrolizu angiotenzina 2 u angiotenzin 1. Zastupljen je u mnogim tkivima u ljudskom organizmu, najviše u tankom crijevu, testisima, bubrezima, srcu, debelom crijevu i štitnjači, a iznenađujuće je slabo prisutan u plućima (Scialo et al, 2020.). Međutim, treba napomenuti da podaci ukazuju na to da muški spol, astma, KOPB, hipertenzija, pušenje, pretilost uzrokuju povećanu ekspresiju ACE2 u plućima (Radzikowska et al, 2020.). S druge pak strane, javljaju se podatci koji ukazuju na to da djeca mlađa od 10 godina imaju nisku razinu ekspresije ACE2 u epitelu nosne sluznice koja se povećava s dobi (Bunyavanich et al, 2020.). ACE2 je također prisutan i na većini endotelnih stanica osim onih u sinusoidama jetre, plućima, žučnim vodovima, crijevima i bubrezima (Hamming et al, 2004.). Specifično u jetri, receptor za ACE2 više je eksprimiran u kolangiocitima (59.7%) nego u hepatocitima

(2.6%) (Chai et al, 2020) što predstavlja mogući način na koji COVID-19 oštećuje jetru.

3. Akutno oštećenje jetre kod pacijenata s COVID-19

Iako se COVID-19, kao bolest koja prvenstveno zahvaća pluća, najčešće manifestira simptomima infekcije donjih dišnih puteva kao što su dispneja i kašalj, moguće je i zahvaćanje gastrointestinalnog sustava što se očituje pojavom proljeva, mučnine, povraćanja, nelagode u trbuhu te gastrointestinalnim krvarenjem (Lei et al, 2021.). Ova vrsta prezentacije bolesti dodatno je potkrijepljena prisutnošću ribonukleinske kiseline SARS-CoV-2 u fecesu (Cheung et al, 2020.) iako je još uvijek nepoznato može li aktivnost virusa u crijevnoj infekciji trajati dovoljno dugo da se uspostavi feko-oralna transmisija (Guo et al, 2021.). Kao jedan od ključnih organa pri gastrointestinalnom sustavu, i jetra može biti zahvaćena.

Na temelju dostupnih podataka, COVID-19 ne počinje jetrenom lezijom međutim, sekundarno oštećenje jetre je često i to najčešće kod teško bolesnih pacijenata koji uz to imaju dijabetes i hipertenziju (Huang et al., 2020., Chen et al., 2020.). Pacijenti s blagom kliničkom slikom rijetko kada pokazuju znakove sekundarnog oštećenja jetre čak i u slučaju prethodnog postojanja bolesti jetre.

U svom istraživanju, Guan et al. (Guan et al., 2020.) su u uzorku od 1099 pacijenata pronašli porast razine AST u serumu kod 18% pacijenata s ne-teškom varijantom COVID-19 i kod 39% pacijenata s teškim oblikom bolesti. ALT u serumu je bio povišen kod 20% pacijenata s ne-teškom varijantom te kod 28% pacijenata s teškim COVID-19. U istoj studiji, porast LDH u serumu zabilježen je kod 37% pacijenata s ne-teškom bolesti i kod 58% pacijenata s teškom bolesti. Iz toga nalaza proizlazi da je akutno oštećenje jetre uzrokovano COVID-19 primarno hepatocelularnog tipa te se očituje porastom razine AST, ALT i LDH. Od spomenutih jetrenih enzima, AST se smatra prognostičkim čimbenikom koji je najviše povezan s povećanim mortalitetom. Lei et al. u svojoj analizi tvrde da je kod pacijenata s nalazom AST-a između 40 U/L i 120 U/L rizik smrtnosti povećan oko 5 puta, a da je kod pacijenata s nalazom AST-a iznad 120 U/L rizik smrtnosti povećan gotovo 15 puta (Lei et al., 2020.). Vrijedno je istaknuti da COVID-19 može uzrokovati oštećenje i miokarda i poprečnoprugastih

mišića (Yang et al., 2020.) što također dovodi do porasta AST i LDH. Laboratorijski markeri kolestatskog oštećenja, ALP i GGT, u pravilu nisu značajno povišeni, a žutica je rijedak nalaz u kliničkoj slici (Guan et al., 2020.).

Još uvijek se ne zna na koji točno način COVID-19 oštećuje jetru, ali se pretpostavlja da se radi o nekoliko različitih mehanizama poput izravnog štetnog djelovanja virusa, oštećenja uzrokovanog disproportionalno jakim sustavnim upalnim odgovorom, hepatotoksičnosti lijekova, hipoksične ozljede te egzacerbacije već postojeće bolesti jetre (Chai et al., 2020.).

Direktni učinak nekog virusa na ciljne stanice domaćina uvijek je potencijalni mehanizam nastanka oštećenja koji se treba istražiti, neovisno o kojem je virusu riječ. Kako je ustanovljeno da SARS-CoV-2 za infiltraciju stanice treba ACE2 receptor, možemo reći da je podložnost jetrenih stanica izravnom utjecaju virusa direktno ovisna o staničnoj ekspresiji ACE2 receptora. Ekspresija ACE2 receptora je oko 20 puta veća na kolangiocitima nego na hepatocitima, a na Kupfferovim stanicama nije utvrđena (Chai et al., 2020.). To implicira da bi direktnim djelovanjem virusa trebalo nastati oštećenje kolangiocita što bi se manifestiralo jetrenom lezijom kolestatskog tipa. Unatoč tome, markeri hepatobilijarnog oštećenja, ALP i GGT, nisu povišeni kod oboljelih od COVID-19. Štoviše, obdukcija pacijenta oboljelog od COVID-19 nije pokazala virusne stanične inkluzije u tkivu jetre (Xu et al., 2020.), ali je pokazala umjerenu mikrovezikularnu steatozu i znakove blage lobularne i portalne upale što upućuje na neizravni mehanizam oštećenja jetre (Amin M., 2021.).

Sve je više podataka koji ukazuju na to da je sindrom sistemskog upalnog odgovora u pozadini teške kliničke slike COVID-19 (Mehta et al., 2020.). Kao odgovor na infekciju, može doći do iznimno jakog otpuštanja proupalnih citokina poput TNF- α , IL-1 te IL-6 čime nastaje takozvana "citokinska oluja" koja rezultira višestrukim oštećenjem ili čak zatajenjem organa uključujući jetru (Yang et al., 2020.). Ovaj stav podržan je nalazom značajno povišenih biokemijskih parametara upale, CRP-a i feritina, kod pacijenata s teškim COVID-om (Liu et al., 2020.).

Potencijalni uzrok oštećenja jetre je i medikamentozna terapija koja se koristi u oboljelih od COVID-19, a ima hepatotoksičan učinak. Antibiotici iz skupine makrolida i kinolona, kortikosteroidi te antipiretici koji sadrže paracetamol našli su se u širokoj primjeni u liječenju COVID-19 tijekom pandemije, a imaju dobro dokumentirano

toksično djelovanje na parenhim jetre (Ortiz et al., 2021.). Iako ne postoji ciljana antiviralna terapija za SARS-CoV-2, nekoliko antiviralnih lijekova je bilo i trenutno jest u upotrebi za liječenje oboljelih. Pri početku pandemije koristila se kombinacija lopinavir/ritonavir za koju se pokazalo da izaziva klinički manifestnu leziju jetre (Ortiz et al., 2021.) i kao takva se više ne preporuča u terapiji za COVID-19. Prema smjernicama NIH (eng. National Institutes of Health) ažuriranim 23.5.2022., jedini antiviralni lijek koji je FDA (eng. Food and Drug Administration) odobrila za liječenje COVID-19 je remdesivir koji također može oštetiti jetru (Montastruc et al., 2020.).

Jedan od pretpostavljenih uzroka oštećenja je i ishemijska ozljeda jetre. Hipoksijski hepatitis, poznat i kao ishemijski hepatitis, često se razvije kao komplikacija srčanog, cirkulatornog ili respiratornog zatajenja u teško bolesnih pacijenata (Waseem & Chen, 2016.). Kada je organizam pod stresom, dolazi do preraspodjele cirkulirajuće krvi iz perifernog krvotoka i splahnhičnog bazena što rezultira hepatocelularnom hipoksijskom ozljedom (Yang et al., 2020.). Štoviše, hipoksijsku ozjedu često prati reperfuzijska ozljeda. Naime, ponovnom uspostavom fizioloških koncentracija kisika dolazi do naglog oslobađanja velikih količina reaktivnih kisikovih radikala što vodi do lipidne peroksidacije s posljedičnim oštećenjem staničnih organela te smrti hepatocita (Rosser & Gores, 1995.).

Najnovija spoznaja o potencijalnom mehanizmu oštećenja jetre u pacijenata s COVID-19 jest COVID-19 kolangiopatija koja se manifestira strikturama žučnih vodova nalik onima u sklerozirajućem kolangitisu (Ekpanyapong et al., 2022.). Ovakvi pacijenti imali su tešku kliničku sliku s cirkulatornim i ventilacijskim kolapsom.

4. COVID-19 u oboljelih od kroničnih bolesti jetre

Pacijenti s kroničnim bolestima jetre imaju inherentno smanjen funkcionalni kapacitet jetre što ih čini posebno osjetljivima. Dokazano je da COVID-19 može direktno ili indirektno uzrokovati oštećenje jetre što u toj skupini pacijenata može dovesti do egzacerbacije primarne bolesti i jetrene dekompenzacije (Sahin et al., 2020.). Treba napomenuti i činjenicu da je pandemija značajno utjecala na dostupnost medicinske skrbi kako u Hrvatskoj, tako i u ostalim državama svijeta što uvelike otežava praćenje i kvalitetno zbrinjavanje ovakvih pacijenata.

Američko kohortno istraživanje na 867 oboljelih od COVID-19 s kroničnom bolesti jetre prikazalo je povišeni rizik mortaliteta od COVID-19 u kontekstu kroničnih bolesti jetre različite etiologije (Kim et al., 2020.). Studija obuhvaća pacijente s alkoholnom bolesti jetre, nealkoholnom masnom bolesti jetre, hepatocelularnim karcinomom te one s HBV ili HCV infekcijom. Utvrdili su da su najznačajniji rizični čimbenici dekompenzirana ciroza jetre (omjer rizika [OR], 2.41; 95% CI, 1.34–4.32), alkoholna bolest jetre (OR, 2.69; 95% CI, 1.44–5.02) i hepatocelularni karcinom (OR, 3.96; 95% CI, 1.74–8.98) (Kim et al., 2020.). Ostali prediktori su rastuća dob, dijabetes, hipertenzija, KOPB i pušenje. Zasebna analiza podataka pacijenata s cirozom jetre dokazala je prijašnju hepatalnu dekompenzaciju (OR, 3.12; 95% CI, 1.68–5.79) i hepatocelularni karcinom (OR, 3.61; 95% CI, 1.58–8.25) kao čimbenike povezane s povišenim mortalitetom u toj skupini (Kim et al., 2020.).

4.1. Učinak COVID-19 na oboljele od alkoholne bolesti jetre

Kronična bolest jetre etilične etiologije pokazala je snažnu povezanost s većim rizikom smrtnosti od COVID-19 (Kim et al., 2020., Marjot et al., 2020.). Štoviše, alkoholna bolest jetre je zasebni čimbenik rizika za smrt od COVID-19 neovisno o stadiju bolesti jetre (Marjot et al., 2020.). Više je razloga zašto bi abus alkoholna i posljedično kronično oštećenje jetre bili predisponirajući čimbenici za razvoj teškog kliničkog ishoda u oboljelih od COVID-19. Prije svega, tu je disruptivni utjecaj spomenutih čimbenika na imunološki sustav gdje dolazi do ometanja sinteze te funkcije imunskih stanica prirodene i stečene imunosti (Szabo & Saha, 2015.) koje su neophodne za obranu od virusnih bolesti. Nadalje, alkoholizam rijetko kada ide s izoliranom bolesti jetre. Gotovo svi pacijenti s alkoholnom bolesti jetre imaju druge komorbiditete poput metaboličkog sindroma i kronične bubrežne bolesti (Shankar et al., 2006., Fan et al., 2008.) koji su individualno povezani s teškim kliničkim ishodima kod pacijenata s COVID-19 (Pecly et al., 2021., Costa et al., 2020.). Tu je i neizostavna posljedica pandemije na mentalno stanje ljudi. U telefonskoj anketi provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu, 17% pacijenata koji su bili apstinentni prije lockdowna doživjeli su relaps za vrijeme lockdowna (Moon et al., 2021.). Ustaljenje ovakvog trenda ozbiljan je potencijalni problem koji bi rezultirao deterioracijom zdravlja pacijenata u vrijeme kada im je adekvatna zdravstvena skrb slabije

dostupna, dodatnim opterećenjem na transplantacijski sustav te zdravstveni sustav općenito.

4.2. Učinak COVID-19 na oboljele od nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD)

NAFLD je jedan od najčešćih uzroka jetrenog oštećenja u općoj populaciji i potencijalno u oboljelih od COVID-19. Pacijenti s nealkoholnom masnom bolesti jetre ili steatohepatitisom (NASH) obično uz to imaju i dijabetes, hipertenziju i pretili su, a svi navedeni čimbenici povezani su s teškom kliničkom slikom COVID-19 (Garrido et al., 2020.). Štoviše, pretilost i NAFLD koreliraju s povećanom proizvodnjom proupalnih citokina porijeklom iz masnih stanica te Kupfferovih stanica što utječe na funkciju imunskih stanica, poglavito tkivnih makrofaga. Još uvijek nije potvrđeno može li oštećenje urođene imunosti koje se manifestira kao poremećen odnos proupalnih M1 makrofaga i antiupalnih M2 makrofaga dovesti do progresije COVID-19 (Amin M., 2021.). Ji et al. našli su da je gotovo 38% pacijenata s COVID-19 imalo i NAFLD, i da su pacijenti s NAFLD, neovisno o komorbiditetima, bili pod većim rizikom od razvoja teškog COVID-19 (Ji et al., 2020.). Također su zamijetili da je kod pacijenata s NAFLD lučenje virusa trajalo dulje nego kod pacijenata bez NAFLD (Ji et al., 2020.).

4.3. Učinak COVID-19 na pacijente s hepatocelularnim karcinomom (HCC)

Pandemija SARS-CoV-2 ima višestruke posljedice na pacijente s hepatocelularnim karcinomom. Osim direktnog štetnog djelovanja virusa, pacijenti s HCC-om dodatno su ugroženi time što su preventivni i kontrolni pregledi bili dugotrajno odgađani. Vrijeme udvostručenja tumora je 4 do 8 mjeseci (Mohammed et al., 2021.) što znači da odgoda dulja od toga značajno otežava praćenje i može ozbiljno kompromitirati liječenje te prognozu pacijenta. Nadalje, inhibitorni učinak pandemije na transplantacijske programe također je značajan čimbenik. Uvijek postoji opasnost da s vremenom dođe do progresije bolesti i pogoršanja stanja zbog čega bi pacijent morao biti maknut s liste čekanja.

Preporuke za kliničkog zbrinjavanje pacijenata s HCC-om u doba pandemije COVID-19 svode se na nastavak probira rizične populacije i praćenja oboljelih što je moguće regularnije te na provedbu terapije kada je to moguće (Fix et al., 2020.). Sve je pacijente potrebno testirati na SARS-CoV-2 prije obrade (Mohammed et al., 2021., Hamid et al., 2021.). American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) i The European Association for the Study of the Liver (EASL) tvrde da je odgoda kontrolnoga pregleda za 2 do 3 mjeseca vjerojatno sigurna (Mehta et al., 2021.). Preporuča se odgađanje pregleda kod COVID pozitivnih do oporavka ili dok se ne dobiju dva uzastopna negativna RT-PCR testa na SARS-CoV-2 (Mohammed et al., 2021.). Da bi se nepotrebni kontakti sveli na minimum i time minimizirao rizik od infekcije, za praćenje mogu se primjenjivati upitnici i slične metode telemedicine, a laboratorijska obrada na tumorske markere, biokemijske parametre te testiranje na SARS-CoV-2 mogu se obaviti vanbolnički (Mohammed et al., 2021.). Za liječenje se preferiraju nekirurške terapijske metode, sukladno regionalnoj dostupnosti, u većini slučajeva kako bi se zaštitilo i osoblje i pacijente (Hamid et al., 2021.). Vrijedno je napomenuti da inhibitori tirozin kinaze i inhibitori kontrolnih točaka (engl. checkpoint inhibitors) mogu pogoršati COVID-19 posredstvom citokinske oluje i stoga, EASL preporuča odgodu primjene inhibitora kontrolnih točaka do oporavka od infekcije (Mohammed et al., 2021.). Kao zadnju terapijsku opciju, transplantaciju jetre kod oboljelih od COVID-19 poželjno je odgoditi do rezolucije infekcije ukoliko je to moguće (Hamid et al., 2021.).

4.4. Učinak COVID-19 na oboljele od HBV/HCV infekcije

Malo je podataka dostupno o utjecaju kroničnog hepatitisa uzrokovanog HBV-om ili HCV-om na klinički ishod u oboljelih od COVID-19 (Hamid et al., 2021.). U istraživanju pri početku pandemije, Guan et al., 23 pacijenta bili su pozitivni na HBV i SARS-CoV-2. Od toga, 22 ih je imalo neteški oblik bolesti, a samo 1 pacijent je razvio teški COVID (Guan et al., 2020.) što ukazuje na to da hepatitis B infekcija nije u pozitivnoj korelaciji s teškim kliničkim ishodom u oboljelih od COVID-19. Međutim, zbog prirode bolesti pacijenti s kroničnom HBV ili HCV infekcijom skloni su razvoju ciroze jetre koja jest povezana s teškim kliničkim ishodom COVID-19 (Kim et al., 2020.). Nadalje, u koinfekciji HBV-om sa SARS-CoV-2 moguća je reaktivacija HBV-a

koja može dovesti do oštećenja i akutnog zatajenja jetre. Potencijalni uzrok bi mogla biti limfocitopenija koja je čest nalaz u ovakvih pacijenata, a može utjecati na imunotoleranciju HBV-a (Yang et al., 2020.). Imunosupresivna terapija koja se koristi u liječenju COVID-19 također može dovesti do reaktivacije HBV-a (Mohammed et al., 2021., Hamid et al., 2021.), iako se čini kako je rizik nizak (Rodriguez et al., 2021.)

Profesionalna društva, AASLD i EASL, preporučuju započinjanje terapije za hepatitis B u pacijenata s COVID-19 samo ako postoji opravdana sumnja na reaktivaciju hepatitisa (Mohammed et al., 2021., Fix et al., 2020.). Preporuča se odrediti razinu HBV DNA u krvi te ukoliko je ona niska (<2000 IU/mL) ili se ne detektira, porast transaminaza se smatra posljedicom COVID-19 (Hamid et al., 2021.). Preporuka društava za pacijente koji već primaju terapiju za HBV ili HCV je da se s istom i nastavi (Fix et al., 2020., Hamid et al., 2021.). Međutim, terapiju interferonom se ne preporuča primjenjivati ni kod pacijenata s HBV-om ni kod onih s HCV-om zbog opasnosti od potenciranja kliničke slike COVID-19 (Hamid et al., 2021.). Za pacijente s aktivnom HCV infekcijom koji nisu na antiviralnim lijekovima, bilo bi poželjno odgoditi započinjanje terapije do rezolucije COVID-a (Hamid et al., 2021.).

4.5. Učinak COVID-19 na pacijente s cirozom jetre

Ciroza jetre je značajan rizični čimbenik za razvoj teške kliničke slike COVID-19 s mogućim smrtnim ishodom (Garrido et al., 2020, Russo et al., 2022.). Analizom podataka dobivenih na uzorku od 745 pacijenata s kroničnom bolesti jetre i SARS-CoV-2, od kojih je 386 imalo cirozu jetre, utvrđeno je da je mortalitet kod pacijenata s cirozom iznosio 32% dok je kod pacijenata bez ciroze bio 8% (Marjot et al., 2020.). Štoviše, mortalitet je u skupini s cirozom jetre rastao po Child-Pugh klasifikaciji [A (19%), B(35%), C(51%)], a glavni uzrok smrti bilo je respiratorno zatajenje (Marjot et al., 2020.). Mnogi pacijenti s cirozom mogu imati hepatopulmonarni sindrom, portopulmonarnu hipertenziju ili hepatski hidrotoraks koji još više povećavaju rizik od zatajenja respiracije (Karcz et al., 2012.).

Ciroza jetre putem mnogih različitih mehanizama znatno narušava funkciju imunskog sustava što vodi do povećane osjetljivosti na infekcije i poremećenog

imunološkog odgovora što se zbirno naziva imunosna disfunkcija povezana s cirozom (CAID) (Marjot et al., 2021.-45). To uključuje smanjenje količine sastavnica sustava komplementa, aktivacije makrofaga, narušenu funkciju limfocita i neutrofila, povećanu ekspresiju TLR te crijevnu disbiozu (Marjot et al., 2021.-45).

Kombinacija sustavne upale, jetrene hipoksije i poremećaja cirkulacije kod pacijenata s cirozom jetre može dovesti do akutne jetrene dekompenzacije (Yang et al., 2020.). U međunarodnom istraživanju s uzorkom od 228 pacijenata od kojih je 43 imalo cirozu jetre, primijećeno je da je čak 20% pacijenata s cirozom razvilo akutnu jetrenu dekompenzaciju, a najbolji prediktori mortaliteta u toj skupini bili su porast bilirubina te omjer AST/ALT (Sarin et al., 2020.).

Kod pacijenata s dekompenziranom cirozom, preporuča se nastaviti liječenje komplikacija koje su direktna posljedica ciroze poput portalne hipertenzije, ascitesa, hepatalne encefalopatije, spontanog bakterijskog peritonitisa i ostalih (Boettler et al., 2020.).

5. COVID-19 kod pacijenata s transplantiranom jetrom

Pacijenti s transplantiranom jetrom smatraju se pod potencijalno većim rizikom od teških kliničkih ishoda od COVID-19 poglavito zbog potrebe za kroničnom imunosupresijom te pridruženih komorbiditeta (Fraser et al., 2020.). Štoviše, na životinjskim modelima zamijećena je povećana ekspresija ACE-2 nakon parcijalne hepatektomije što se pripisalo povećanoj aktivnosti kolangiocita u vidu stanične proliferacije te diferencijacije u hepatocite (Sahin et al., 2020.). Povećana ekspresija ACE-2 potencijalno čini pacijente više podložnima ravoju infekcije SARS-CoV-2. Ovaj je fenomen izrazito važan čimbenik u ranom postoperativnom razdoblju kod transplantacije jetre sa živog donora gdje dolazi do ozljede jetre te posljedične hepatalne regeneracije i kod donora i kod primatelja (Sahin et al., 2020.).

Veliko kohortno istraživanje (SETH kohorta) provedeno na pacijentima s transplantatom jetre pokazalo je veću incidenciju COVID-19 u transplantiranih pacijenata, ali je stopa mortaliteta bila manja u odnosu na opću populaciju (Ekpanyapong et al., 2022., Colmenero et al., 2021.). Colmenero i suradnici (Colmenero et al., 2021.) su u svome istraživanju našli da su primatelji presađka

jetre imali gotovo dvostruko veću standardiziranu stopu incidencije COVID-19. Štoviše, zamijetili su da kronična terapija imunosupresivima nije rezultirala povećanom standardiziranom stopom mortaliteta. Međutim, njihovi podatci upućuju na to da bi mikofenolat, osobito u dozama iznad 1000 mg dnevno, mogao povećati rizik od razvoja teškog COVID-a u hospitaliziranih pacijenata s transplantiranom jetrom.

Kohortno istraživanje Becchetti i suradnika (Becchetti et al., 2020.) također je pokazalo da nema značajne razlike u kliničkome tijeku COVID-19 između pacijenata s transplantiranom jetrom i onih bez. Primijetili su da su pacijenti muškoga spola više skloni razvoju ARDS-a i teških kliničkih posljedica. Iako su kardiovaskularni i metabolički komorbiditeti bili visoko učestali u njihovoj kohorti, nisu bili previše zastupljeni kod pacijenata s teškim ishodima. Prijašnji ili aktivni malignomi u anamnezi, kao na primjer HCC zbog kojega je pacijent transplantiran ili prisutstvo malignog tumora za vrijeme trajanja COVID-19 povezani su s teškim ishodima.

Webb i suradnici (Webb et al., 2020.) usporedili su posljedice COVID-19 u skupini od 151 odraslog pacijenta s transplantiranom jetrom i skupinu od 627 pacijenata bez transplantacije. Među skupinama nije bilo razlike u udjelu hospitaliziranih. Međutim, prijem u jedinice intenzivnog liječenja (JIL) te invazivna ventilacija bili su češći u skupini s transplantiranom jetrom. Daljnjom analizom, nakon prilagodbe po dobi, spolu, koncentraciji kreatinina, pretilosti, hipertenziji, dijabetesu i etnicitetu, dobili su da transplantacija jetre nije značajno povećala rizik smrtnosti u pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Čimbenici koji su se u istraživanju pokazali povezanima sa smrtnim ishodom kod transplantiranih su dob, koncentracija kreatinina u serumu i prisutstvo nejetrenog malignog tumora.

Iskustvo s transplantacijom jetre u pacijenata koji su pozitivni na COVID-19 je iznimno ograničeno. Međutim, opisana su dva slučaja COVID pozitivnih pacijenata s HCC-om koji su, unatoč produljenom postoperativnom tijeku te komplikacijama infekcije, preživjeli i oporavili se (Hamid et al., 2021.).

S druge strane, postoje naznake da je stopa smrtnosti od COVID-19 povećana kod dugoročno transplantiranih pacijenata na niskoj imunosupresivnoj terapiji koji uz to imaju metaboličke komorbiditete asocirane s transplantacijom (Sharma et al., 2021.). Bhoori i suradnici (Bhoori et al., 2020.) objavili su svoja zapažanja o kliničkom toku

te smrtnom ishodu od COVID-19 trojice pacijenata koji su primili presadak jetre prije više od 10 godina. Sva trojica bili su muškoga spola, stariji od 65 godina, na antihipertenzivnoj terapiji, pretili ($BMI > 28\text{kg/m}^2$), s hiperlipidemijom i dijabetesom. Sva trojica umrli su nakon prijema u bolnicu zbog vanbolničke pneumonije. Po dolasku u bolnicu bio im je potreban suplementarni kisik ali ubrzo nakon toga razvijaju ARDS zbog čega im je bila potrebna mehanička ventilacija. Pacijenti su preminuli između 3 i 12 dana od početka pneumonije. Iako na temelju inherentnih ograničenja ovakvog prikaza slučajeva nije moguće doći do nekog velikog zaključka (Bhoori et al., 2020.), vrijedi istaknuti da je dugoročna transplantacija jetre potencijalni rizični čimbenik za smrtni ishod od COVID-19.

Klinička slika COVID-19 u transplantiranih pacijenata pokazala se relativno atipičnom u usporedbi s općom populacijom. Webb i suradnici (Webb et al., 2020.) su u svojoj studiji našli da su transplantirani pacijenti češće (30%) manifestirali gastrointestinalne simptome poput boli u abdomenu, povraćanja i/ili proljeva u usporedbi s pacijentima bez transplantacije (12%). Štoviše, pacijenti s jetrenim presatkom su češće pogođeni komplikacijama proljeva (Hu et al., 2022.). Shodno tome, kod svih transplantiranih pacijenata koji prezentiraju gastrointestinalne simptome treba uzeti u obzir i testiranje na SARS-CoV-2 (Webb et al., 2020.). Glavne kliničke karakteristike COVID-19 to jest, vrućica, kašalj i dispneja koji se javljaju oko 7 dana od infekcije SARS-CoV-2, iste su kao i kod pacijenata bez transplantirane jetre (Marjot et al., 2021.). U transplantiranih česti su nalazi opsežnog oštećenja pluća na CT-u i limfopenija te povišena razina CRP-a i sedimentacije eritrocita (Hu et al., 2022.).

Po pitanju imunosupresivne terapije, na temelju podataka dobivenih iz dva velika kohortna istraživanja, Becchetti et al. i istraživanje Španjolskog društva za transplantaciju jetre (SETH), čini se da nema koristi od potpunog prekidanja imunosupresije u transplantiranih pacijenata s COVID-19 (Rodriguez-Peralvarez et al., 2021.). Pacijenti na terapiji mikofenolatom ili oni kod kojih je imunosupresija prekinuta više su skloni razvoju teškog COVID-19, dok standardna terapija kalcineurinskim inhibitorima (takrolimus i ciklosporin) ili mTOR inhibitorima (everolimus) nije pokazala statističku značajnost u tom kontekstu (Hu et al., 2022., Colmenero et al., 2021.). Štoviše, režim imunosupresivne terapije koji je u sebi

sadržavao takrolimus asociran je s trendom smanjenog rizika od razvoja teškog COVID-19 (Rodriguez-Peralvarez et al., 2021.). Čini se da kalcineurinski inhibitori pridonose inhibiciji replikacije SARS-CoV-2 (Hu et al., 2022.), dok se potencijalnim objašnjenjem za štetno djelovanje mikofenolata smatra sinergistički učinak virusa i lijeka na T-limfocitnu depleciju s porastom omjera CD4+/CD8+ što je povezano s težim kliničkim ishodima (Rodriguez-Peralvarez et al., 2021.). Na temelju ovih nalaza može se argumentirati u korist promjene imunosupresivne terapije kod transplantiranih pacijenata oboljelih od COVID-19 u svrhu poboljšanja kliničkog ishoda (Rodriguez-Peralvarez et al., 2021., Colmenero et al., 2021.). Redukcija imunosupresije za sada nije preporučena osim u slučaju pojave iatrogene limfopenije te bakterijske ili gljivične superinfekcije u pacijenata s teškom kliničkom slikom (Hamid et al., 2021., Boettler et al., 2021., Sharma et al., 2021.).

Indijsko društvo za transplantaciju jetre (LTSI) naglasilo je da se SARS-CoV-2 može prenijeti s donora na primatelja (Sahin et al., 2021.). Za zdravstvene djelatnike koji rade s transplantiranim pacijentima vrijedno je istaknuti da prisutstvo virusa može biti prikriveno u imunosuprimiranih pacijenata zbog čega su dulje zaraženi što povećava rizik za prijenos virusnih čestica kontaktom (Hu et al., 2022.). Shodno tome, preporučeno je pridržavati se mjera zaštite u radu s ovakvim pacijentima.

6. Cijepljenje protiv COVID-19 kod pacijenata s kroničnom bolesti jetre i pacijenata s transplantiranom jetrom

Kao što je već utvrđeno, pacijenti s kroničnom bolesti jetre, a pogotovo oni s cirozom jetre i/ili HCC-om smatraju se rizičnom skupinom s povećanom incidencijom SARS-CoV-2 i višim mortalitetom od COVID-19 (Garrido et al., 2020, Russo et al., 2022., Marjot et al., 2020.). Stoga je svaku mjeru prevencije koja bi mogla zaštititi tu skupinu vrijedno istražiti i primjeniti. U jeku pandemije COVID-19 koja se munjevitom proširila svijetom, rekordnom se brzinom razvijaju i cjepiva protiv SARS-CoV-2. Tri su cjepiva najzastupljenija i ujedno najispitivanija - Pfizer i Moderna svoja su cjepiva razvili na bazi mRNA tehnologije, dok je AstraZeneca svoje cjepivo koncipirala na adenovirusnom vektoru. Sva tri imaju odličan sigurnosni profil i učinkovitost prevencije simptomatskog COVID-19 u rasponu od 62-95% (Marjot et al., 2021.).

S jedne strane, pacijenti s uznapredovalom bolesti jetre imaju kompromitiranu urođenu te humoralnu imunost dok su, s druge strane, pacijenti s transplantiranom jetrom na doživotnoj imunosupresivnoj terapiji zbog čega imaju dobro dokumentiran smanjen imunski odgovor na ne-COVID cjepiva kao što su cjepivo protiv gripe, hepatitisa A, hepatitisa B te pneumokoka (Marjot et al., 2021., Moon et al., 2022.). Moon i suradnici (Moon et al., 2022.) napravili su analizu na uzorku od 342 SARS-CoV-2 pozitivna pacijenta s kroničnom bolesti jetre ili presatkom jetre. Od toga, 40 je pacijenata prethodno primilo barem jednu dozu cjepiva, a 14 ih je primilo obje doze. U skupini pacijenata koji su primili obe doze nije bilo slučajeva COVID-19 koji su rezultirali prijemom u JIL, mehaničkom ventilacijom ili smrti.

Nuspojave cijepljenja relativno su česte, ali blage i samoograničavajuće. Od 70-90% ispitanika u kliničkim istraživanjima prijavilo je pojavu bolnosti u području primjene cjepiva, a 40-70% ispitanika prijavilo je vrućicu i zamor (Fix et al., 2021.). Izuzetno rijetka ali potencijalno smrtonosna nuspojava vektorskih cjepiva poput onoga od Astrazenecae jest sindrom tromboze s trombocitopenijom (engl. TTS=Thrombosis with thrombocytopenia syndrome). TTS se može manifestirati kao tromboza venskih sinusa u mozgu, plućna tromboembolija te kao tromboza abdominalnih ili perifernih krvnih žila. Iako je venska tromboza znatno češća, moguća je pojava i arterijske tromboze, poglavito intracerebralno i u unutarnjoj karotidi (See et al., 2022.). Učestalost pojave sindroma je u rasponu od 1.82 do 10.60 po milijun primjenjenih doza, a najveća incidencija je kod žena u dobi od 30-39 godina (See et al., 2022.). Međutim, mora se istaknuti da korist cjepiva daleko nadilazi izrazito nisku šansu od razvoja TTS-a (Bahrami et al., 2022.).

Iako su podatci o učinkovitosti cjepiva protiv COVID-19 specifično kod pacijenata s kroničnom bolesti jetre ili s transplantiranom jetrom oskudni (Sharma et al., 2021.), zbog povišenog rizika smrtnosti od COVID-19 u takvih pacijenata (Sahin et al., 2020., Marjot et al., 2020.) svjetska društva za bolesti jetre preporučuju cijepljenje protiv COVID-19 za sve pacijente s kroničnom bolesti jetre te pacijente s transplantiranom jetrom, a prioritet se daje pacijentima s cirozom jetre i/ili HCC-om, imunosuprimiranim pacijentima i živim donorima jetrenog presatka (Sharma et al., 2021., Fix et al., 2021.). Treba naglasiti da transplantirani pacijenti, zbog imunosupresije, mogu imati slabiji odgovor na cjepivo te se stoga preporuča cjepivo primijeniti prije transplantacije kada je to moguće (Fix et al., 2021., Marjot et al.,

2021.). Ukoliko nije moguće pacijenta cijepiti prije transplantacije, preporuka je odgoditi cijepljenje dok se imunoterapija smanji na razinu održavanja (Marjot et al., 2021.), odnosno 3 do 6 mjeseci nakon transplantacije (Fix et al., 2021.).

7. Zaključak

Iako je COVID-19 bolest koja prvenstveno zahvaća respiratorni sustav, i drugi organski sustavi poput gastrointestinalnog sustava, a time i jetra, mogu biti zahvaćeni. Mehanizam oštećenja jetre je multifaktorijalan, a smatra se da može nastati kao posljedica direktnog djelovanja virusa na stanice jetre, neprimjereno jakog imunološkog odgovora na infekciju SARS-CoV-2, hepatotoksičnosti lijekova, hipoksične ozljede jetre i/ili egzacerbacije već postojeće bolesti jetre. U većini slučajeva, jetrena lezija je samoograničavajuća i očituje se asimptomatskim porastom jetrenih enzima. U osoba s kroničnom bolesti jetre kod kojih je funkcionalna rezerva reducirana može doći do akutnoga zatajenja jetre. Pacijenti s kroničnom bolesti jetre svih etiologija te pacijenti s transplantiranom jetrom su pod povećanim rizikom od razvoja COVID-19, a oni s cirozom jetre te hepatocelularnim karcinomom imaju značajno veći rizik smrtnosti od COVID-19. Zbog inherentnog stanja imunosupresije i potencijalnih neželjenih interakcija lijekova s virusom, transplantirani pacijenti zahtijevaju poseban pristup u uvjetima pandemije. U aktualnim okolnostima pandemije, za pacijente s kroničnom bolesti jetre i one s transplantiranom jetrom najvažnije je održati kontinuitet zdravstvene skrbi. Naime, u početku pandemije gotovo svi nehitni medicinski postupci bili su odgođeni do daljnega, prvenstveno kontrolni pregledi te programi probira što je izravno narušilo kvalitetu zdravstvene skrbi kroničnih bolesnika. U tu svrhu, svjetska društva za bolesti jetre objavila su preporuke za probir i kontrolne preglede pacijenata s kroničnim bolestima jetre u uvjetima pandemije, s naglaskom na pacijente s cirozom jetre i hepatocelularnim karcinomom kao visokorizičnim skupinama. Također, sva svjetska društva za bolesti jetre preporučuju cijepljenje protiv SARS-CoV-2 svim osobama s kroničnom bolesti jetre te osobama s transplantiranom jetrom.

8. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Tajani Filipec-Kanižaj, dr.med., na pomoći s pisanjem diplomskog rada.

9. Literatura

- 1) Alagheband Bahrami, A., Azargoonjahromi, A., Sadraei, S., Aarabi, A., Payandeh, Z., & Rajabibazl, M. (2022). An overview of current drugs and prophylactic vaccines for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cellular & molecular biology letters*, 27(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00339-3>
- 2) Amin M. (2021). COVID-19 and the liver: overview. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 33(3), 309–311. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001808>
- 3) Becchetti, C., Zambelli, M. F., Pasulo, L., Donato, M. F., Invernizzi, F., Detry, O., Dahlqvist, G., Ciccarelli, O., Morelli, M. C., Fraga, M., Svegliati-Baroni, G., van Vlierberghe, H., Coenraad, M. J., Romero, M. C., de Gottardi, A., Toniutto, P., Del Prete, L., Abbati, C., Samuel, D., Pirenne, J., ... COVID-LT group (2020). COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut*, 69(10), 1832–1840. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321923>
- 4) Bhoori, S., Rossi, R. E., Citterio, D., & Mazzaferro, V. (2020). COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(6), 532–533. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30116-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30116-3)
- 5) Boettler, T., Newsome, P. N., Mondelli, M. U., Maticic, M., Cordero, E., Cornberg, M., & Berg, T. (2020). Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*, 2(3), 100113. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
- 6) Bunyavanich, S., Do, A., & Vicencio, A. (2020). Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*, 323(23), 2427–2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>
- 7) Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., Han, W., Lu, Z., Ke, A., Zhou, J., Shi, G., Fang, N., Fan, J., Cai, J., Fan, J., & Lan, F. (2020). Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
- 8) Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia

- in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- 9) Cheung, K. S., Hung, I., Chan, P., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T., Tam, A. R., Yip, C., Leung, K. H., Fung, A. Y., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A., To, K., Chan, K. H., Yuen, K. Y., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- 10) Costa, F. F., Rosário, W. R., Ribeiro Farias, A. C., de Souza, R. G., Duarte Gondim, R. S., & Barroso, W. A. (2020). Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(5), 809–814. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.016>
- 11) Ekpanyapong, S., Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2022). COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *Journal of viral hepatitis*, 29(1), 4–20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13590>
- 12) Fan, A. Z., Russell, M., Naimi, T., Li, Y., Liao, Y., Jiles, R., & Mokdad, A. H. (2008). Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(10), 3833–3838. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2788>
- 13) Fix, O. K., Blumberg, E. A., Chang, K. M., Chu, J., Chung, R. T., Goacher, E. K., Hameed, B., Kaul, D. R., Kulik, L. M., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., Price, J. C., Reau, N. S., Reddy, K. R., Reynolds, A., Rosen, H. R., Russo, M. W., Schilsky, M. L., Verna, E. C., ... AASLD COVID-19 Vaccine Working Group (2021). American Association for the Study of Liver Diseases Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent Coronavirus Disease 2019 Infection in Patients With Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(2), 1049–1064. <https://doi.org/10.1002/hep.31751>
- 14) Fix, O. K., Hameed, B., Fontana, R. J., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., Pratt, D. S., Russo, M. W., Schilsky, M. L., Verna, E. C., Loomba, R., Cohen, D. E., Bezerra, J. A., Reddy, K. R., & Chung, R. T. (2020). Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During

the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(1), 287–304.

<https://doi.org/10.1002/hep.31281>

- 15) Fraser, J., Mousley, J., Testro, A., Smibert, O. C., & Koshy, A. N. (2020). Clinical Presentation, Treatment, and Mortality Rate in Liver Transplant Recipients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *Transplantation proceedings*, 52(9), 2676–2683. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.07.012>
- 16) Garrido, I., Liberal, R., & Macedo, G. (2020). Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 52(2), 267–275. <https://doi.org/10.1111/apt.15813>
- 17) Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 18) Guo, M., Tao, W., Flavell, R.A. Flavell, Zhu, S. Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **18**, 269–283 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00416-6>
- 19) Hamid, S., Alvares da Silva, M. R., Burak, K. W., Chen, T., Drenth, J., Esmat, G., Gaspar, R., LaBrecque, D., Lee, A., Macedo, G., McMahon, B., Ning, Q., Reau, N., Sonderup, M., van Leeuwen, D. J., Armstrong, D., & Yurdaydin, C. (2021). WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 55(1), 1–11. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001459>
- 20) Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- 21) Hu, X., Sun, L., Guo, Z., Wu, C., Yu, X., & Li, J. (2022). Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Annals of hepatology*, 27(1), 100653. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100653>

- 22)Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 23)Huang, Y., Yang, C., Xu, X. F., Xu, W., & Liu, S. W. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141–1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
- 24)Ji, D., Qin, E., Xu, J., Zhang, D., Cheng, G., Wang, Y., & Lau, G. (2020). Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *Journal of hepatology*, 73(2), 451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>
- 25)Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- 26)Karcz, M., Bankey, B., Schwaiberger, D., Lachmann, B., & Papadakos, P. J. (2012). Acute respiratory failure complicating advanced liver disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 33(1), 96–110. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301738>
- 27)Kim, D., Adeniji, N., Latt, N., Kumar, S., Bloom, P.P., Aby, E.S., Perumalswami, P., Roytman, M., Li, M., Vogel, A.S., Catana, A.M., Wegermann, K., Carr, R.M., Aloman, C., Chen, V.L., Rabiee, A., Sadowski, B., Nguyen, V., Dunn, W., Chavin, K.D., Zhou, K., Lizaola-Mayo, B., Moghe, A., Debes, J., Lee, T.-H., Branch, A.D., Viveiros, K., Chan, W., Chascsa, D.M., Kwo, P., Dhanasekaran, R. (2020). Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, volume 19, Issue 11, November 2021, Pages 2450-2451.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.027>
- 28)Lei, H. Y., Ding, Y. H., Nie, K., Dong, Y. M., Xu, J. H., Yang, M. L., Liu, M. Q., Wei, L., Nasser, M. I., Xu, L. Y., Zhu, P., & Zhao, M. Y. (2021). Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 133, 111064. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>

- 29) Lei, F., Liu, Y. M., Zhou, F., Qin, J. J., Zhang, P., Zhu, L., Zhang, X. J., Cai, J., Lin, L., Ouyang, S., Wang, X., Yang, C., Cheng, X., Liu, W., Li, H., Xie, J., Wu, B., Luo, H., Xiao, F., Chen, J., ... Yuan, Y. (2020). Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(2), 389–398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>
- 30) Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., Li, W., Tong, Q., Yi, J., Zhao, L., Xiong, L., Guo, C., Tian, J., Luo, J., Yao, J., Pang, R., Shen, H., Peng, C., Liu, T., Zhang, Q., ... Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55, 102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
- 31) Marjot, T., Moon, A.M., Cook, J.A., Abd-Elsalam, S., Aloman, C., Armstrong, M.J., Pose, E., Brenner, E.J., Cargill, T., Catana, M.-A., Dhanasekaran, R., Eshraghian, A., Garcia-Juarez, I., Gill, U.S., Jones, P.D., Kennedy, J., Marshall, A., Matthews, C., Mells, G., Mercer, C., Perumalswami, P.V., Avitabile, E., Qi, X., Su, F., Ufere, N.N., Wong, Y.J., Zheng, M.-H., Barnes, E., Barritt, A.S. IV, Webb, G.J. (2020). Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *Journal of Hepatology*, volume 74, issue 3, P567-577, March 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>
- 32) Marjot, T., Webb, G. J., Barritt, A. S., 4th, Moon, A. M., Stamataki, Z., Wong, V. W., & Barnes, E. (2021). COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(5), 348–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
- 33) Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- 34) Mehta, N., Parikh, N. D., Kelley, R. K., Hameed, B., & Singal, A. G. (2021). Surveillance and Monitoring of Hepatocellular Carcinoma During the COVID-19 Pandemic. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical*

- practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(8), 1520–1530. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.072>
- 35)Montastruc, F., Thuriot, S., & Durrieu, G. (2020). Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(12), 2835–2836. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.050>
- 36)Moon, A. M., Curtis, B., Mandrekar, P., Singal, A. K., Verna, E. C., & Fix, O. K. (2021). Alcohol-Associated Liver Disease Before and After COVID-19-An Overview and Call for Ongoing Investigation. *Hepatology communications*, 5(9), 1616–1621. <https://doi.org/10.1002/hep4.1747>
- 37)Moon, A. M., Webb, G. J., García-Juárez, I., Kulkarni, A. V., Adali, G., Wong, D. K., Lusina, B., Dalekos, G. N., Masson, S., Shore, B. M., Barnes, E., Barritt, A. S., 4th, & Marjot, T. (2022). SARS-CoV-2 Infections Among Patients With Liver Disease and Liver Transplantation Who Received COVID-19 Vaccination. *Hepatology communications*, 6(4), 889–897. <https://doi.org/10.1002/hep4.1853>
- 38)Ortiz, G. X., Lenhart, G., Becker, M. W., Schwambach, K. H., Tovo, C. V., & Blatt, C. R. (2021). Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. *World journal of hepatology*, 13(9), 1143–1153. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1143>
- 39)Pecly, I., Azevedo, R. B., Muxfeldt, E. S., Botelho, B. G., Albuquerque, G. G., Diniz, P., Silva, R., & Rodrigues, C. (2021). COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 43(3), 383–399. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203>
- 40)Radzikowska, U., Ding, M., Tan, G., Zhakparov, D., Peng, Y., Wawrzyniak, P., Wang, M., Li, S., Morita, H., Altunbulakli, C., Reiger, M., Neumann, A. U., Lunjani, N., Traidl-Hoffmann, C., Nadeau, K. C., O'Mahony, L., Akdis, C., & Sokolowska, M. (2020). Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*, 75(11), 2829–2845. <https://doi.org/10.1111/all.14429>

- 41)Rodriguez-Peralvarez, M., Salcedo, M., Colmenero, J., & Pons, J. A. (2021). Modulating immunosuppression in liver transplant patients with COVID-19. *Gut*, 70(7), 1412–1414. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322620>
- 42)Rodríguez-Tajes, S., Miralpeix, A., Costa, J., López-Suñé, E., Laguno, M., Pocurull, A., Lens, S., Mariño, Z., & Forns, X. (2021). Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *Journal of viral hepatitis*, 28(1), 89–94. <https://doi.org/10.1111/jvh.13410>
- 43)Rosser, B. G., & Gores, G. J. (1995). Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*, 108(1), 252–275. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90032-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90032-2)
- 44)Russo, F.P., Burra, P. & Zanetto, A. COVID-19 and liver disease: where are we now?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 19, 277–278 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00607-9>
- 45)Sahin, T. T., Akbulut, S., & Yilmaz, S. (2020). COVID-19 pandemic: Its impact on liver disease and liver transplantation. *World journal of gastroenterology*, 26(22), 2987–2999. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2987>
- 46)Sarin, S. K., Choudhury, A., Lau, G. K., Zheng, M. H., Ji, D., Abd-Elsalam, S., Hwang, J., Qi, X., Cua, I. H., Suh, J. I., Park, J. G., Putcharoen, O., Kaewdech, A., Piratvisuth, T., Treeprasertsuk, S., Park, S., Wejnaruemarn, S., Payawal, D. A., Baatarkhuu, O., Ahn, S. H., ... APASL COVID Task Force, APASL COVID Liver Injury Spectrum Study (APCOLIS Study-NCT 04345640) (2020). Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology international*, 14(5), 690–700. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10072-8>
- 47)Scialo, F., Daniele, A., Amato, F., Pastore, L., Matera, M. G., Cazzola, M., Castaldo, G., & Bianco, A. (2020). ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*, 198(6), 867–877. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00408-4>
- 48)See, I., Lale, A., Marquez, P., Streiff, M. B., Wheeler, A. P., Tepper, N. K., Woo, E. J., Broder, K. R., Edwards, K. M., Gallego, R., Geller, A. I., Jackson, K. A., Sharma, S., Talaat, K. R., Walter, E. B., Akpan, I. J., Ortel, T. L., Urrutia, V. C., Walker, S. C., Yui, J. C., ... Shay, D. K. (2022). Case Series of

- Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination- United States, December 2020 to August 2021. *Annals of internal medicine*, 175(4), 513–522. <https://doi.org/10.7326/M21-4502>
- 49) Shankar, A., Klein, R., & Klein, B. E. (2006). The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *American journal of epidemiology*, 164(3), 263–271. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj173>
- 50) Sharma, P., Kumar, A., Anikhindi, S., Bansal, N., Singla, V., Shivam, K., & Arora, A. (2021). Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know?. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 11(4), 484–493. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.12.006>
- 51) Sharma, A., Patnaik, I., Kumar, A., & Gupta, R. (2021). COVID-19 Vaccines in Patients With Chronic Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 11(6), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.06.013>
- 52) Szabo, G., & Saha, B. (2015). Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), 159–170. PMID: [26695755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695755/)
- 53) Waseem, N., & Chen, P. H. (2016). Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *Journal of clinical and translational hepatology*, 4(3), 263–268. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00022>
- 54) Webb, G. J., Marjot, T., Cook, J. A., Aloman, C., Armstrong, M. J., Brenner, E. J., Catana, M. A., Cargill, T., Dhanasekaran, R., García-Juárez, I., Hagström, H., Kennedy, J. M., Marshall, A., Masson, S., Mercer, C. J., Perumalswami, P. V., Ruiz, I., Thaker, S., Ufere, N. N., Barnes, E., ... Moon, A. M. (2020). Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(11), 1008–1016. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)
- 55) Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- 56) Yang, R. X., Zheng, R. D., & Fan, J. G. (2020). Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World journal of gastroenterology*, 26(32), 4753–4762. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i32.4753>

- 57) CDC Museum COVID-19 Timeline, CDC, pristupljeno 31.5.2022., dostupno na: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>
- 58) 2019-nCoV outbreak: first cases confirmed in Europe, WHO, pristupljeno 31.5.2022., dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/pages/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe>
- 59) COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja, HZJZ, pristupljeno 31.5.2022., dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvog-slucaja/>
- 60) Kronologija koronakrize u Hrvatskoj: Uvertira u recesiju, Poslovni dnevnik, pristupljeno 31.5.2022., dostupno na: <https://www.poslovni.hr/hrvatska/kronologija-koronakrize-u-hrvatskoj-uvertira-u-recesiju-4234819>
- 61) Listings of WHO's response to COVID-19, WHO, pristupljeno 31.5.2022., dostupno na: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>

10. Životopis

OSNOVNI PODACI

Ime i prezime: Leo Bezdrov

Datum rođenja: 15.8.1997.

Mjesto rođenja: Split

OBRAZOVANJE

2004.-2012.: OŠ Split 3, Split

2012.-2016.: III. gimnazija, Split

2016.-2022.: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

DODATNO OBRAZOVANJE

2006.-2016.: Centar za strane jezike, program engleskoga jezika (C1 Advanced)

AKTIVNOSTI

2015.-2016: kao koordinator medicinskog dijela EU projekta “Health and injury prevention in young athletes” (HIP Ya!), nositelj projekta – Atletski sportski klub “ASK” Split (<https://www.sss.hr/index.php/342-hip-ya>)

ZNANJA I VJEŠTINE

- detaljno poznavanje te aktivna upotreba engleskog jezika u verbalnoj i pismenoj formi
- poznavanje i iskustvo rada sa sastavnicama MS Office paketa te rad na računalu općenito
- poznavanje i praktično iskustvo s računalnim komponentama i sastavljanjem računala