

Dugoročni utjecaj SARS-CoV-2 infekcije na plućnu funkciju

Radić, Višnja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:262591>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Višnja Radić

Dugoročni utjecaj SARS-CoV-2 infekcije na plućnu funkciju

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mateje Janković Makek, dr. med., specijalistice interne medicine, subspecijalistice pulmologije, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022. Diplomski rad izrađen je na Katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Popis kratica

6MWD – udaljenost odhodana u šest-minutnom testu opterećenja hodom (eng. 6-minute walk distance)

6MWT – šest-minutni test opterećenja hodom (eng. 6-minute walk test)

ACE2 – angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (eng. angiotensin-converting enzyme)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (eng. coronavirus disease 2019)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. computerized tomography)

DL_{CO} – difuzijski kapacitet pluća

FEV₁ – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet (eng. forced vital capacity)

HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

IL- interleukin

MERS – koronavirus povezan s bliskoistočnim respiratornim sindromom (eng. Middle East respiratory syndrome-related coronavirus)

MoAM – alveolarni makrofagi izvedeni iz monocita (eng. monocyte-derived alveolar macrophage)

MRI – magnetska rezonanca (eng. magnetic resonance imaging)

PACS – post-akutni COVID-19 sindrom

PASC – post-akutne sekvele COVID-19 bolesti

PCR – lančana reakcija polimeraze (eng. polymerase chain reaction)

R₀ – osnovni reprodukcijski broj

RAS – sustav renin-angiotenzin (eng. renin-angiotensin system)

RNA – ribonukleinska kiselina (eng. ribonucleic acid)

RTG - rendgen

SARS-CoV-1 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 1 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 1)

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SpO₂ – saturacija krvi kisikom

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. WHO – World Health Organization)

TLC – ukupni plućni kapacitet (eng. total lung capacity)

TMPRSS2 – transmembranska serinska proteaza tip 2

TMPRSS4 – transmembranska serinska proteaza tip 4

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.1.1. Epidemiologija akutne COVID-19 bolesti	1
1.1.2. Epidemiologija i prediktivni čimbenici post COVID-19 stanja.....	2
2. Patofiziologija post COVID-19 stanja.....	3
2.1. Patofiziologija plućnih manifestacija post COVID-19 stanja.....	5
2.1.1. Patofiziologija plućne fibroze nakon COVID-19 bolesti	6
3. Klinička slika post COVID-19 stanja.....	6
3.1. Klinička slika plućnih manifestacija post COVID-19 stanja.....	7
3.1.1. Plućna fibroza nakon COVID-19 bolesti	9
3.2. Kliničke manifestacije ostalih organskih sustava u sklopu post COVID-19 stanja.....	10
4. Dijagnostika plućnih manifestacija post COVID-19 stanja	12
4.1. Testovi plućne funkcije.....	12
4.2. Radiološki nalazi	14
4.3. Ostale dijagnostičke metode	16
5. Terapija post COVID-19 stanja.....	17
6. Zaključak	20
7. Zahvale	21
8. Literatura	22
9. Životopis.....	27

Koronavirusna bolest 2019 (COVID-19) je akutna zarazna bolest s pretežitom respiratornim simptomima, a uzrokuje ju teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2). Pored akutne bolesti opisuje se sve više slučajeva kroničnog oblika bolesti s dugotrajnim simptomima. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je objavila definiciju post COVID-19 stanja, po kojoj post COVID-19 stanje nastaje kod osoba s poviješću vjerojatne ili potvrđene SARS-CoV-2 infekcije, obično 3 mjeseca od početka COVID-19 bolesti sa simptomima koji traju barem 2 mjeseca i ne mogu se objasniti niti jednom alternativnom dijagnozom.

Patofiziološki mehanizmi kojima bi se moglo objasniti post COVID-19 stanje uključuju direktno oštećenje tkiva virusom, disregulaciju imunološkog odgovora domaćina i kapilarno oštećenje. Neki od glavnih perzistentnih simptoma koji se javljaju nakon akutne COVID-19 bolesti su zaduha, kašalj, mijalgija, umor i poteškoće s pamćenjem. SARS-CoV-2 infekcija može dovesti do plućnih komplikacija, poput kroničnog kašlja, fibrotske bolesti pluća, bronhiektazija, plućne vaskularne bolesti i plućne hipertenzije. COVID-19 bolest može ostaviti dugoročne posljedice i na ostale organske sustave, primjerice kardiovaskularni, neurološki, gastrointestinalni, bubrežni, endokrini i hematološki sustav.

Prilikom dijagnostike plućnih manifestacija post COVID-19 stanja važno mjesto zauzimaju testovi plućne funkcije i radiološke metode. Smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća (DL_{CO}) je najčešće zabilježeno fiziološko pogoršanje u post-akutnoj COVID-19 bolesti, dok radiološki nalazi uključuju infiltrate tipa zrnatog stakla, parenhimske trake, retikularne abnormalnosti, trakcijske bronhiektazije i mozaične atenuacije. Simptomatski možemo liječiti tegobe poput kašlja, boli i mijalgije. Rehabilitacija, koja uključuje neuromotornu i respiratornu rehabilitaciju, psihološku podršku te govornu i radnu terapiju, igra važnu ulogu u oporavku bolesnika nakon COVID-19 bolesti.

Post COVID-19 stanje je relativno nova pojava i potrebna su daljnja istraživanja i kliničko iskustvo za njeno bolje razumijevanje. Budući da post COVID-19 stanje može pogoditi razne organske sustave važna je suradnja stručnjaka iz različitih područja.

Ključne riječi: SARS-CoV-2, post COVID-19 stanje, dugoročni utjecaj, plućna funkcija

Summary

Long-term impact of SARS-CoV-2 infection on pulmonary function

Višnja Radić

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute infectious disease with predominantly respiratory symptoms. It is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In addition to acute disease, more and more cases of a chronic form of the disease with long-lasting symptoms have been described. The World Health Organization (WHO) has published a definition of post COVID-19 condition, according to which post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by any alternative diagnosis.

Pathophysiological mechanisms that could explain post COVID-19 condition include direct viral tissue damage, immune dysregulation and capillary damage. Some of the main persistent symptoms that occur after acute COVID-19 are dyspnea, cough, myalgia, fatigue, and memory impairment. SARS-CoV-2 infection can lead to pulmonary complications, such as chronic cough, fibrotic lung disease, bronchiectasis, pulmonary vascular disease, and pulmonary hypertension. COVID-19 can leave long-term consequences on other organ systems, for example cardiovascular, neurological, gastrointestinal, renal, endocrine, and hematological system.

When diagnosing pulmonary manifestation of post COVID-19 condition pulmonary function tests and radiological methods play an important role. A reduction in diffusion capacity (DL_{CO}) is the most commonly reported physiologic impairment in post-acute COVID-19, while the most common radiological findings are ground-glass opacities, parenchymal bands, reticular abnormality, traction bronchiectasis and mosaic attenuation. Symptoms such as cough, pain and myalgia can be treated symptomatically. Rehabilitation, which includes neuromotor and respiratory rehabilitation, psychological support, speech, and occupational therapy, plays an important role in the recovery of patients after COVID-19.

Post COVID-19 condition is a relatively new phenomenon, so further research and clinical experience are needed for its better understanding. Since post COVID-19 condition can affect various organ systems, the cooperation of experts from different fields is important.

Key words: SARS-CoV-2, post COVID-19 condition, long-term impact, pulmonary function

1. Uvod

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) je RNA virus koji pripada porodici *Coronaviridae* i uzrokuje koronavirusnu bolest 2019 (COVID-19). Prvi slučajevi zaraze SARS-CoV-2 su zabilježeni u prosincu 2019. godine u Wuhanu u Kini, odakle se virus proširio ostatkom svijeta te je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila pandemiju koronavirusne bolesti u ožujku 2020. godine [1,2]. Prema podacima SZO, dosada je u svijetu zabilježeno više od 596 milijuna slučajeva zaraze SARS-CoV-2 te više od 6 milijuna smrtnih ishoda ranije spomenute zaraze [3]. Iako je na početku COVID-19 pandemije prevladavajući klinički oblik bila akutna zarazna bolest s pretežito respiratornim simptomima, što više vremena prolazi opisuje se sve više slučajeva kroničnog oblika bolesti s dugotrajnim simptomima. Govoreći o dugotrajnim oblicima COVID-19 bolesti, u literaturi se koriste razni termini, poput post-akutnog COVID-19 sindroma (PACS), post-akutne sekvele COVID-19 bolesti (PASC) i dugotrajne COVID-19 bolesti. SZO je objavila definiciju post COVID-19 stanja, po kojoj post COVID-19 stanje nastaje kod osoba s poviješću vjerojatne ili potvrđene SARS-CoV-2 infekcije, obično 3 mjeseca od početka COVID-19 bolesti sa simptomima koji traju barem 2 mjeseca i ne mogu se objasniti niti jednom alternativnom dijagnozom [4].

1.1. Epidemiologija

Postoje razlike između epidemiologije akutne COVID-19 bolesti i post COVID-19 stanja koje je korisno usporediti u svrhu razumijevanja post-akutne COVID-19 bolesti, kako njenih respiratornih manifestacija, tako i kliničkih manifestacija drugih organskih sustava.

1.1.1. Epidemiologija akutne COVID-19 bolesti

Dosada je uočeno da je SARS-CoV-2 visoko zarazan i da se brzo širi te genetska analiza sekvence virusa sugerira da SARS-CoV-2 potječe o šišmiša [1,5]. Stopa prijenosa virusa s čovjeka na čovjeka je poprilično visoka (neki izvještaji navode da R_0 virusa iznosi 1.4 ili čak i više) i uglavnom se odvija u blizini zaražene osobe zbog izloženosti kašlju, kihanju, odnosno kapljicama koje potječu iz respiratornog sustava ili aerosolu [1,6]. Infekcija je zabilježena u osoba svih dobnih skupina, s najvećim morbiditetom u dobnoj skupini od 65 godina i starijoj te

najvišim mortalitetom u dobnoj skupini od 85 godina i starijoj [1]. Iako je u početku najveći mortalitet bio među starijom populacijom, dolaskom cjevica protiv COVID-19 bolesti i procjepljivanjem vulnerabilnih skupina, porastao je slučaj zaraza među mlađim dobnim grupama koje još nisu bile cijepljene [7].

1.1.2. Epidemiologija i prediktivni čimbenici post COVID-19 stanja

Bolesnici kod kojih se razvije dugotrajan oblik COVID-19 bolesti nakon akutne bolesti čine raznoliku grupu. Tako se među njima nalaze oni sa slabošću i oštećenjem organa nakon boravka u jedinici intenzivne njege, zatim oni s umjereno teškom akutnom fazom COVID-19 bolesti, ali s perzistirajućim oštećenjem organa ili pak bolesnici sa spektrom dugotrajnih simptoma [8].

Kohortno istraživanje koje su proveli O. Moreno-Pérez i suradnici u rezultatima navodi da je PACS zabilježen kod 50.9% ispitanika, dok su kumulativne incidencije za podgrupe bolesnika po težini akutnog oblika bolesti slijedeće: 37.0% kod grupe bolesnika koji nisu razvili pneumoniju, 36.6% kod grupe bolesnika koji su imali blagi oblik pneumonije te 58.2% kod grupe bolesnika koji su razvili teški oblik pneumonije. Nakon multivarijantne prilagodbe, niti jedno osnovno kliničko obilježje nije detektirano kao neovisan prediktor PACS-a, jedini nezavisni prediktori PACS-a koji su identificirani su bili infiltrati na RTG-u pluća veći od 50% i povišena frekvencija srca prilikom prijema i to kod grupe bolesnika koji su razvili teški oblik pneumonije. U kontekstu utjecaja COVID-19 bolesti na plućnu funkciju, treba spomenuti da su u ukupnoj kohorti procijenjena brzina glomerularne filtracije ispod 60 ml/min/m² i muški spol istaknuti kao prediktori za abnormalnosti u spirometriji, dok je Charlson indeks ≥ 3 povezan s nižom incidencijom [9].

Prospektivno kohortno istraživanje koje su proveli A. S. Shah navodi kako je broj dana provedenih na terapiji kisikom tijekom akutne faze bio povezan s predviđenim difuzijskim kapacitetom pluća (DL_{CO}) i razinom zahvaćenosti plućnog parenhima na CT-u [10].

I. M. Tleyjeh i suradnici fokusirali su se u svom kohortnom istraživanju na bolesnike koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti. Navode da se čak 56.3% bolesnika izjasnilo kako još uvijek osjećaju simptome mjesec dana nakon otpusta. Također, istraživanje je pokazalo da su ženski spol, jetrena bolest, hipertenzija i dužina boravka u bolnici neovisno

povezani čimbenici s novim ili perzistentnim simptomima koji su zabilježeni na kontrolnim pregledima bolesnika [11].

2. Patofiziologija post COVID-19 stanja

Kada je riječ o patofiziološkim procesima koji nastaju kao posljedica zaraze SARS-CoV-2 virusom, za početak je potrebno razjasniti način na koji virus ulazi u stanice domaćina. U ovom trenutku je već poznat stanični receptor putem kojega SARS-CoV-2 inficira stanicu, a to je humani angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) receptor [12]. Proteini šiljka virusa, koji se sastoje od S₁ i S₂ podjedinice, vežu se za receptor na površni stanice domaćina. Domene S₁ podjedinice moguće je djeluju kao domene za vezanje na ciljni receptor, dok S₂ podjedinica sadrži domene potrebne za fuziju virusa u stanicu [6]. Pored toga ulazak virusa u stanicu također zahtijeva djelovanje serinskih proteaza poput TMPRSS2 i TMPRSS4 na proteine šiljka. ACE2 receptor nalazi se duž cijelog dišnog sustava, na endotelnim stanicama mozga te na stanicama glatkih mišića žila [12]. Također, pretjerana ekspresija ACE2 receptora u raznim tkivima omogućuje hematogeno širenje virusa organizmom [13].

Postoji određeni broj patofizioloških mehanizama kojima bi se mogle objasniti dugoročne komplikacije SARS-CoV-2 infekcije, što među ostalim uključuje i direktno oštećenje tkiva virusom. Naime, ACE2 receptor je izražen na epitelnim stanicama, gastrointestinalnim epitelnim stanicama, β-stanicama gušterače, stanicama bubrežnih podocita, što sugerira da bi direktno oštećenje tkiva mogao biti primarni mehanizam prezentacije SARS-CoV-2 infekcije, što moguće pridonosi dugoročnim komplikacijama [7]. Treba uzeti u obzir da bi različit opseg oštećenja organa i različito vrijeme potrebno za oporavak pojedinog organskog sustava mogli biti razlog za dugotrajnost simptoma [14].

Poremećen stanični ili humoralni imunološki odgovor smatra se primarnim krivcem za dugotrajne simptome povezane s PASC-om. Multiorganski tropizam je potencijalno objašnjenje za dugotrajne simptome COVID-19 bolesti, prilikom čega se virus ili virusne čestice mogu skrivati u rezervoarima izvan dišnog sustava, a postoji mogućnost da se ti rezervoari nalaze u imunološki privilegiranim mjestima. Ova prisutnost virusa može izazvati kroničnu upalu, što može biti temelj kroničnih COVID-19 simptoma [15]. Također, imunosupresija bi mogla olakšati produženu prisutnost SARS-CoV-2 u tkivima [12]. Rezidualna niska razina virusa može biti odgovorna za barem neke kliničke manifestacije

PASC-a, poput dugotrajnog gubitka mirisa i okusa. Imunološka iscrpljenost je fenomen koji se često veže uz kronične virusne infekcije, a definira se kao disfunkcija antigen specifičnih imunoloških stanica zbog produžene stimulacije antigenom. Smatra se da iscrpljenost T-stanica pridonosi ustrajnosti SARS-CoV-2 virusa. Također, imunološka iscrpljenost može olakšati diseminaciju virusa, što može imati dugotrajne posljedice koje dovode do PASC-a [15]. Pored toga, još jedan mehanizam putem kojeg virus može dovesti do PASC simptoma je aktivacija imunološkog odgovora domaćina koja dovodi do dugotrajne proizvodnje autoprotutijela. Primjerice, kod COVID-19 ispitanika je zabilježen dramatičan porast reaktivnosti raznih autoprotutijela u usporedbi s nezaraženim kontrolama [12]. Stanje blage upale koje nastaje zbog kontinuirane stimulacije antigenom praćeno je smanjenjem mitohondrijske funkcije. Zabilježeno je da COVID-19 bolesnici proizvode posebne podgrupe T-stanica s mitohondrijskom disfunkcijom i povećanom podložnosti staničnoj smrti. Ova mitohondrijska disfunkcija bi mogla predisponirati dugotrajne posljedice po zdravlje kod osoba koje su preboljele COVID-19 bolest [15]. Imunološka disregulacija nastala zbog infekcije SARS-CoV-2 može dovesti do kolektivne neravnoteže mikrobnog i virusnog ekosustava organizma na način koji bi mogao rezultirati s PASC simptomima [12]. Mikrobiom gastrointestinalnog sustava je bitan za ostvarenje imunološke homeostaze. Sastav crijevne mikrobiote je bio promijenjen kod bolesnika s COVID-19 bolesti te je disbioza crijevne mikrobiote potrajala do 30 dana nakon oporavka što može igrati ulogu u pojavi dugotrajnih simptoma PASC-a. Neravnoteža između ACE2/angiotenzin osi i sustava renin-angiotenzin (RAS) je upletena u multi-organska oštećenja povezana s COVID-19 bolesti. RAS neravnoteža u akutnoj fazi COVID-19 bolesti može uzrokovati znatna oštećenja organa [15].

Učinci COVID-19 bolesti na kapilare, mogu izazvati simptome i oštećenje tkiva smanjenjem lokalne tkivne oksigenacije, no simptomi mogu biti i rezultat direktne infekcije parenhimskih stanica. U plućima, izgleda da infekcija plućnog epitela i oštećenje kapilara pridonose teškim respiratornim simptomima. Stoga, upala uzrokovana SARS-CoV-2 infekcijom i kapilarno oštećenje mogu udruženo pridonijeti akutnim i dugoročnim COVID-19 simptomima utječući na oksigenaciju krvi i tkiva [16].

2.1. Patofiziologija plućnih manifestacija post COVID-19 stanja

Respiratorni sustav možemo nazvati prvom crtom SARS-CoV-2 infekcije te postoji više mehanizama kojima virus uzrokuje oštećenje plućnog tkiva. Udruženi učinak tih mehanizama rezultira oštećenom alveolarnom oksigenacijom, hipoksemijom i acidozom [17].

SARS-CoV-2 direktno napada pneumocite tipa 2 vežući se za ACE2 receptor i uništava stanicu. Stupanj oštećenja stanica ovisi o učinku virusne replikacije i o otpuštanju proinflammatoryh citokina. Ta dva učinka dovode do oštećene stanične funkcije, praćene apoptozom, eksudatima, deskvamacijom pneumocita i formacijom hijalinih membrana, koje su karakteristika difuznog alveolarnog oštećenja. Edem intersticija i upalni infiltrati također pridonose alveolarnoj disfunkciji [17]. Sve faze difuznog alveolarnog oštećenja su zabilježene u COVID-19 seriji obdukcija, prilikom čega su organizirajuća i fokalna fibroproliferativna difuzna alveolarna oštećenja zabilježena u kasnijim fazama bolesti [18]. Tipično patofiziološko obilježje COVID-19 pneumonije i akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) je narušena oksigenacija i izmjena plinova u alveolama [17].

SARS-CoV-2 narušava dvije glavne funkcionalne komponente alveolarne izmjene plinova: integritet alveolarnog epitela te prohodnost i funkciju alveolarne mikrocirkulacije. Pri tome ACE2 receptor olakšava ulazak virusa u stanicu, ali također djeluje i kao „most“ putem kojega virus direktno nišani vaskularne endotelne stanice, što rezultira njihovom aktivacijom. Kombinirano s otpuštanjem proinflammatoryh citokina i kemokina, aktivirane endotelne stanice pokazuju up-regulaciju von Willebrandovog faktora i adhezije molekula. Ovi procesi praćeni su agregacijom trombocita i leukocita te aktivacijom sustava komplementa. Stoga se otpuštaju neutrofilne ekstracelularne zamke, koje aktiviraju direktni kontaktni put za trombozu i praćene su aktivacijom komplementa koja izaziva otpuštanje tkivnog faktora. Zatim, hipoksijom inducirani čimbenik endotelnih stanica dovodi do up-regulacije tkivnog faktora te agregacija trombocita rezultira nastankom ugruška [17]. Plućne vaskularne mikrotromboze i makrotromboze su uočene kod 20-30% bolesnika s COVID-19 bolesti [18].

Pored narušene alveolarne izmjene plinova, SARS-CoV-2 također potiče upalu dišnog puta. Povezanost pneumonije sa SARS-CoV-2 infekcijom pruža direktan dokaz da SARS-CoV-2 utječe na funkciju ventilacije dišnog puta. Izvještaji o upalnoj infiltraciji bronhiola, bronha i dušnika idu u prilog direktnom oštećenju koje virus ostavlja na dišni put [17].

2.1.1. Patofiziologija plućne fibroze nakon COVID-19 bolesti

Mnoge promjene koje nastaju kao rezultat akutne COVID-19 bolesti mogu promovirati fibrozu i rezultiraju u dugoročnim komplikacijama. Direktni ulazak virusa u stanice, posebno alveolarne epitelne stanice tipa 2, dovodi do stanične smrti, što zauzvrat dovodi do porasta proinflamatornih citokina. Difuzno alveolarno oštećenje i citokini privlače limfocite, makrofage i neutrofile, koji privlače fibroblaste, što u konačnici rezultira fibrozom [7].

Plućna fibroza može nastati u okolnostima neprilagođene rezolucije oštećenja plućnog tkiva ili pretjeranih reparativnih procesa. Jedan prepoznati put prema distorziji i remodelaciji arhitekture plućnog tkiva oslanja se na fibroblast, središnju stanicu fibrotskog procesa. Fibroblasti reagiraju na alveolarno oštećenje, migriraju u alveolarni prostor, otpuštaju i reguliraju ekstracelularni matriks i mogu se diferencirati u miofibroblaste. Fibroblasti su osjetljivi na mnoge upalne citokine, poput interleukina (IL)-1 β , IL-6 i transformirajućeg čimbenika rasta- β 1.

Drugi put fibrotskog procesa oslanja se na jedinstvenu ulogu koju profibrotski alveolarni makrofagi izvedeni iz monocita (MoAM) igraju u plućnoj fibrozi. Makrofagi luče trombocitni čimbenik rasta A kako bi stimulirali fibroblaste, a zauzvrat fibroblasti luče čimbenik stimulacije makrofagne kolonije kako bi privukli MoAM. Ovaj proces pokušava obnoviti epitelno oštećenje. Neuspješan proces omogućava ovim signalnim putevima da perzistiraju i u konačnici ispune alveolarni intersticij i alveole s proteinima matriksa i fibroblastima. Također, stope identificiranih ili često neidentificiranih sekundarnih plućnih infekcija mogu igrati ulogu u oštećenju i neuspjehu u procesima oporavka što rezultira u povećanom riziku za plućnu fibrozu [19].

3. Klinička slika post COVID-19 stanja

Dok se većina osoba koje su zadobile SARS-CoV-2 infekciju oporavi u tjednima nakon akutne faze bolesti, također se javljaju i slučajevi bolesnika koji navode perzistirajuće simptome ili pojavu raznih simptoma s različitim intenzitetom, neovisno o težini inicijalne bolesti [20]. Post-akutna sekvela COVID-19 bolesti dijagnosticirana je kod bolesnika koji su razvili teški akutni oblik COVID-19 bolesti, ali i kod onih čija je akutna faza bolesti bila blaga ili čak asimptomatska [12]. Stoga je očigledno kako borba protiv SARS-CoV-2 virusa ne završava

dijagnosticiranjem i liječenjem akutne bolesti [9]. U situaciji kada se još uvijek borimo s akutnom COVID-19 bolesti te i dalje upoznajemo sva lica post COVID-19 stanja, od pomoći mogu biti dosadašnja iskustva sa postviralnim sindromima koji su nastali kao posljedica infekcije drugim koronavirusima, poput SARS-CoV-1 i MERS-a [2].

Prospektivno kohortno istraživanje koje su proveli H.J. Chun i suradnici među ispitanicima sa perzistentnim simptomima nakon akutne COVID-19 bolesti navodi kako su najčešći zabilježeni simptomi bili dispneja (69%), kašalj (58%), vrućica (47%), umor (29%), bolovi u prsima (26%) i glavobolja (23%) [21].

Za usporedbu kohortno istraživanje koje su proveli D.L. Sykes i suradnici među bolesnicima koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 pneumonije zabilježilo je kao najčešće simptome dispneju (59.7%), mijalgiju (51.5%), anksioznost (47.8%), ekstreman umor (39.6%), slabo raspoloženje (39.6%) i poteškoće s pamćenjem (37.3%) [22].

3.1. Klinička slika plućnih manifestacija post COVID-19 stanja

SARS-CoV-2 virus ulazi u organizam čovjeka preko dišnog sustava tako da ne čudi učestalost i opseg plućnih manifestacija i nakon akutne faze COVID-19 bolesti. Iako SARS-CoV-2 utječe na mnoge organske sustave, COVID-19 je i dalje dominantno plućna bolest [7]. Pluća su organ koji će najvjerojatnije pretrpjeti teška oštećenja zbog COVID-19 bolesti. Čak i bolesnici s blagim simptomima mogu imati zabilježenu zahvaćenost pluća na CT-u i dugotrajna odstupanja u nalazima testova plućne funkcije [8]. Među osobama koje su preboljele COVID-19 bolest javlja se čitav spektar plućnih manifestacija, od dispneje (s ili bez kronične ovisnosti o oksigenoterapiji) do teškog odvikavanja od respiratora i fibrotskog oštećenja pluća [18].

Patološki dokazi prisutnosti rezidualnog virusa u plućima nakon tri uzastopna negativna nalaza PCR testa sugeriraju vjerojatnost da SARS-CoV-2 ili njegove virusne čestice perzistiraju u plućima unatoč negativnom nazofaringealnom brisu. Atipična pneumonija i ARDS povezani s COVID-19 bolesti mogu uzrokovati trajna oštećenja plućnih alveola kroz ireverzibilne ožiljkaste promjene ili fibrozu [15]. Prospektivno kohortno istraživanje koje su proveli S.A. Guler i suradnici navodi kako je četiri mjeseca nakon SARS-CoV-2 infekcije, teški oblik COVID-19 bolesti bio povezan sa značajnim radiološkim i funkcionalnim abnormalnostima koji upućuju na bolest plućnog parenhima i malih dišnih puteva [12,23]. SARS-CoV-2 infekcija

može dovesti do raznih plućnih komplikacija, kao što su kronični kašalj, fibrotska bolest pluća, bronhiektazije, plućna vaskularna bolest, pneumotoraks, sekundarne infekcije, masivna hemoptiza, strikture dišnih puteva i plućna hipertenzija [8,14]. Patološke značajke povezane s plućnim manifestacijama COVID-19 bolesti uključuju kongestivna pluća s alveolitisom, infiltrate tipa zrnatog stakla, plućne lezije, eksudat fibrina i mononuklearnih upalnih stanica, nekrotizirajući bronhiolitis, difuzno alveolarno oštećenje i formacija hijalinskih membrana [15].

Kašalj, koji pripada simptomima akutne COVID-19 bolesti, u svom kroničnom obliku je česta pojava i u sklopu post-COVID sindroma. Za razliku od kašlja koji perzistira nakon prehlade ili gripe, kronični kašalj u post-COVID sindromu je često praćen s ostalim multisistemskim manifestacijama, što bi moglo upućivati na multifaktorijalnu patogenezu ili na uobičajene mehanizme koji dovode do tih simptoma. Moguće je da u ovom slučaju kašalj nastaje zbog invazije SARS-CoV-2 u senzorne grane živca vagusa ili zbog neuroinflamatornog odgovora, ili kao posljedica oba mehanizma [24].

Kavitarne lezije su rijetka komplikacija virusnih pneumonija, no istraživanje koje su proveli Z. Zoumot i suradnici opisalo je seriju slučajeva kod kojih su kavitacije pronađene u produženom simptomatskom periodu. Svi bolesnici su imali bilateralne periferne infiltrate tipa zrnatog stakla na prvom CT nalazu, dok su konsolidacije i zračni bronhogrami detektirani kod većine bolesnika. Autori smatraju da kavitacije nastaju multifaktorijalno, odnosno u procesu sudjeluje bakterijska i gljivična koinfekcija, imunosupresivni učinak glukokortikoida i tocilizumaba, upalni odgovori specifični za SARS-CoV-2, podložnost venskim tromboembolijama povezanim s COVID-19 bolesti i mikroinfarkti ili infarkti koji uzrokuju kavitarne lezije [24,25].

Razvoj bolesti malih dišnih puteva relativno je novi klinički oblik u sklopu post-COVID sindroma. Pored toga, i slučajevi plućne hipertenzije se dovode u vezu s COVID-19 bolesti, za vrijeme koje stijenka plućne arterije zadebljava, zbog čega bi bolesnici koji se oporavljaju od COVID-19 bolesti mogli biti skloni razvoju plućne hipertenzije i zatajenja desnog srca [24].

3.1.1. Plućna fibroza nakon COVID-19 bolesti

Plućna fibroza karakterizirana je ožiljkastim promjenama pluća. Bolest može biti stabilna i nastati kao odgovor na oštećenje tkiva ili infekciju, no može biti i progresivna te obilježena razdobljima brze egzacerbacije. Stabilna, kao i progresivna plućna fibroza rezultiraju pretjeranim odlaganjem molekula ekstracelularnog matriksa, npr. fibronektina, kolagena i laminina, u parenhim pluća. To dovodi do epitelnog/endotelnog oštećenja i zadebljanja alveolarnih pregrada, što može ometati izmjenu plinova u plućima i pojačati simptome umora, dispneje i nepodnošenja napora [12].

Plućna fibroza je najteža manifestacija post-infektivnog oštećenja pluća, odnosno najteža komplikacija COVID-19 u dišnom sustavu i ima ozbiljan dugoročni utjecaj na zdravlje dišnog sustava bolesnika [19]. Fibrotske promjene mogu biti detektirane već tri tjedna nakon nastupa simptoma, neovisno o težini akutne faze bolesti. Potencijalni prediktori za nastanak plućne fibroze u sklopu COVID-19 bolesti uljučuju stariju dob, težinu bolesti, povišene razine D-dimera, ARDS, osobnu anamnezu plućne ili kardiovaskularne bolesti, produženu mehaničku ventilaciju, pušenje i kronični alkoholizam [8].

Oštećenje alveolarnog epitela smatra se primarnim inicirajućim mehanizmom nastanka plućne fibroze, dok se aktivirani fibroblast smatra primarnim efektorom bolesti [1]. Na molekularnoj razini, faktori koji igraju ulogu u razvoju plućne fibroze su opseg retikulacije i povećana ekspresija ACE2 kod visokorizičnih osoba [26].

Plućna fibroza prezentira se sa simptomima poput suhog kašlja, umora, dispneje, no također može doći i do pogoršanja fizičke kondicije i gubitka tjelesne mase, što itekako utječe na kvalitetu života bolesnika. Radiološki znakovi plućne fibroze su parenhimske trake, distorzija arhitekture tkiva i trakcijske bronhiektazije [27].

J.J. Doane i suradnici opisali su slučaj progresivne plućne fibroze nakon ne-kritične COVID-19 bolesti. Radi se o 42-godišnjem muškarcu sa osobnom anamnezom hipertenzije i od prije liječene latentne tuberkuloze. Hospitaliziran je zbog COVID-19 bolesti, za vrijeme koje je razvio dispneju i vrućicu. Liječen je oksigenoterapijom, remdesivirom i deksametazonom te je otpušten iz bolnice 15 dana nakon postavljanja dijagnoze. Već slijedeći dan se javlja u bolnicu zbog dispneje u naporu i nelagode u prsima, bio je afebrilan i hipoksemičan te je liječen oksigenoterapijom. CT toraksa pokazao je ekstenzivne i izraženije bilateralne infiltrate tipa zrnatog stakla i konsolidaciju, u usporedbi s prijašnjim CT nalazom. Ponovo je primljen u

bolnicu 27 dana nakon postavljanja dijagnoze zbog dispneje koja je ograničavla njegov hod i svakodnevne aktivnosti. Liječen je oksigenoterapijom, no ovog puta je CT ukazao na ekstenzivne periferne retikulacije koje su zamijenile prijašnje infiltrate tipa zrnatog stakla. Hospitaliziran je ponovo, 56 dana nakon postavljanja dijagnoze, zbog dispneje koja se nastavljala te je pri prijemu frekvencija disanja bila 52/min i saturacija kisikom 88% pri oksigenoterapiji 5L/min. Primjenjena je neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom, a kasnije terapija visokim protokom putem nosne kanile. Također je liječen metilprednizolonom, pokušana je terapija mikofenolat mofetilom, ali bolesnik nije mogao tolerirati štetne učinke. Ovog puta CT je pokazao bitno izraženije infiltrate tipa zrnatog stakla, periferne retikulacije i trakcijske bronhiektazije. Bolesnik se oporavio uz terapiju kortikosteroidima. Na kontrolnim CT-ovima, učinjenim 127 i 151 dan nakon postavljanja dijagnoze, nalaz je i dalje upućivao na perzistentnu plućnu fibrozu i blagu progresiju [28].

3.2. Kliničke manifestacije ostalih organskih sustava u sklopu post COVID-19 stanja

Budući da SARS-CoV-2 infekcija može ostaviti dugoročne posljedice na razne organske sustave, sve je veća potreba razumijeti čitav spektar bolesti i predvidjeti dugoročnu skrb za bolesnike koji su preboljeli COVID-19 bolest [29].

Jedan od tih organskih sustava je kardiovaskularni sustav. Prema post-akutnoj COVID-19 kineskoj studiji bolovi u prsima zabilježeni su tijekom praćenja nakon 60 dana u do otprilike 20% bolesnika koji su preboljeli COVID-19 bolest dok su stalne palpitacije zabilježene kod 9%, a bolovi u prsima kod 5% bolesnika tijekom praćenja nakon 6 mjeseci [18]. Upalni odgovor moguće uzrokuje oštećenje i smrt kardiomiocita u akutnoj fazi bolesti, no u kroničnoj fazi miokardijalna fibroza i kardiomiopatija bi mogli pridonijeti nastanku aritmija. Studija koja je uključila 100 bolesnika 71 dan nakon otpusta, navodi prevalenciju abnormalnosti u srčanoj magnetskoj rezonanci od 78%, dok je 60% nalaza sugeriralo miokardijalnu upalu [30].

Najčešći neurološki simptomi nakon COVID-19 bolesti uključuju glavobolju, vrtoglavicu, anosmiju/ageuziju/hipogeuziju/disgeuziju, nesanicu, poteškoće s pamćenjem i koncentracijom. Manje učestale kasne manifestacije su ishemični moždani udar, intrakranijalno krvarenje, encefalitis, encefalopatija, periferna neuropatija. Simptomi središnjeg i perifernog živčanog sustava pripisuju se SARS-CoV-2 neurotropizmu, postviralnim imunološki posredovanim procesima ili neurološkim manifestacijama sustavnih i nespecifičnih upalnih učinaka [8].

Gastrointestinalni simptomi su česti za vrijeme akutne COVID-19 bolesti, a također se javljaju i kasnije, u fazi oporavka. U jednom sistematskom pregledu postakutnih COVID-19 manifestacija, proljev je bio među prvih deset najčešćih simptoma, s prevalencijom od 6%. Ostali dugoročni simptomi uključuju mučninu, povraćanje, abdominalnu bol i gubitak apetita [7]. SARS-CoV-2 može perzistirati u crijevima tjednima nakon inicijalne dijagnoze COVID-19 bolesti, čak i bez istaknutih gastrointestinalnih simptoma, što bi moglo objasniti neke od dugoročnih simptoma, poput dispepsije i post-infektivnih manifestacija iz spektra sindroma iritabilnog crijeva [8].

Akutno bubrežno zatajenje je najčešća bubrežna komplikacija u teškom obliku COVID-19 bolesti te bubrežna disfunkcija nakon otpusta iz bolnice može prezistirati kod dijela bolesnika. Stope unutarbolničkog akutnog bubrežnog zatajenja variraju, međutim, s obzirom na broj bolesnika koji prežive teški oblik COVID-19 bolesti, porast post-COVID-19 bubrežnih bolesti bi mogao biti zabilježen [8]. U jednoj od studija, kod 35% bolesnika koji su preboljeli COVID-19 bolest zabilježena je bubrežna disfunkcija tijekom praćenja nakon 6 mjeseci, a kod 13% bolesnika je ustanovljena novonastala bubrežna disfunkcija, nakon normalne funkcije bubrega za vrijeme inicijalne bolesti [7]. Podaci sugeriraju da COVID-19 bolest može uzrokovati makro i mikro tromboembolijsku bubrežnu disfunkciju i izazvati mikrovaskularnu opstrukciju i infarkt tkiva [13].

Pored tjelesne bolesti, pandemija COVID-19 bolesti dovela je do pojačanih psihosocijalnih stresora, što uključuje društvenu izolaciju, neizvjesnu budućnost, strah od stigmatizacije, otežan pristup zdravstvenoj skrbi, manjak društvene potpore i financijsko opterećenje. Poremećaji spavanja, anksioznost, posttraumatski stresni poremećaj, depresija, zloupotreba alkohola i droga, smanjena kvaliteta života i nemogućnost povratka uobičajenoj dnevnoj rutini zabilježeni su kod osoba koje se oporavljaju od akutne COVID-19 bolesti [8]. Prijem bolesnika s teškim simptomima u jedinicu intenzivne njege s mehaničkom ventilacijom povećava šansu za razvoj neurokognitivnih bolesti stečenih u jedinici intenzivne njege, kao i za razvoj psiholoških bolesti, poput anksioznosti, depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja [15].

Akutna COVID-19 bolest je povezana s povećanim rizikom za trombotske događaje, posebno kod teško bolesnih bolesnika [7]. Retrospektivne studije iz Ujedinjenog Kraljevstva navode stopu venskih tromboembolija od otprilike 3% [8]. Etiologija ove koagulopatije je multifaktorijalna, uključujući mikrovaskularnu disfunkciju, povećanu ekspresiju tkivnih faktora, kao i učinak hipoksije na up-regulaciju hipoksijom induciranih transkripcijskih čimbenika [7]. Također, teški oblik COVID-19 bolesti karakteriziran je limfopenijom,

povišenim upalnim indeksima i hiperkoagulabilnim stanjem [8].

Dijabetiča ketoacidoza uočena je kod bolesnika, bez otprije poznatog dijabetesa, tjednima i mjesecima nakon oporavka od COVID-19 bolesti [18]. Direktna ulazak SARS-CoV-2 u stanice gušterače pridonosi oštećenju tkiva gušterače i hiperglikemiji, što može biti dodatno pogoršano terapijom kortikosteroidima. Govoreći o reproduktivnom sustavu, iako trudnoća nije jasan rizičan čimbenik za teški oblik COVID-19 bolesti, meta-analiza ukazuje na povećan rizik preuranjenih porođaja kao dugoročnu komplikaciju COVID-19 bolesti [8]. Također, subakutni tireoiditis s kliničkom tireotoksikozom je zabilježen tjednima nakon oporavka od respiratornih simptoma. COVID-19 bolest može potencirati i latentnu tiroidnu autoimunost koja se manifestira kao novonastao Hashimotov tireoiditis ili Gravesova bolest [18].

4. Dijagnostika plućnih manifestacija post COVID-19 stanja

Postavljanje dijagnoze post COVID-19 stanja, kao i u mnogim drugim područjima medicine, započinje uzimanjem detaljne anamneze i fizikalnog pregleda. Govoreći o dugoročnom utjecaju SARS-CoV-2 infekcije na pluća i plućnu funkciju na raspolaganju su nam pojedini dijagnostički postupci, poput plinske analize arterijske krvi, ispitivanja plućne funkcije, šest-minutnog test opterećenja hodom (6MWT), kao i radiološke metode, primjerice RTG snimka srca i pluća i CT toraksa.

4.1. Testovi plućne funkcije

Skrining promjena plućne funkcije zbog bolesti uzrokovanih drugim koronavirusima daju nam predodžbu o tome kako pristupiti skriningu tijekom trenutačne COVID-19 pandemije. Britansko torakalno društvo preporuča prikupljanje testova plućne funkcije 3 mjeseca nakon otpusta iz bolnice kod svih koji su preboljeli kritičan oblik COVID-19 bolesti te preporuča prikupljanje testova plućne funkcije kod onih s blago ili umjereno teškom bolesti ukoliko su imali abnormalan radiološki nalaz, a slične smjernice daje i Švicarsko društvo za pulmologiju [19].

H.K. Kooner i suradnici proveli su istraživanje među ispitanicima s potvrđenom dijagnozom PACS-a i ispitanicima koji nisu preboljeli COVID-19 bolest, pri čemu je grupa

ispitanika s PACS-om podijeljena na osnovu toga jesu li bili hospitalizirani ili ne. Među ostalim, mjereni su parametri plućne funkcije, točnije forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1), forsirani vitalni kapacitet (FVC), njihov omjer tj. FEV_1/FVC i difuzijski kapacitet pluća (DL_{CO}). Rezultati istraživanja za pojedine grupe ispitanika izraženi su u obliku aritmetičke sredine. FEV_1 iznosio je 101% kod ispitanika koji nisu oboljeli, 77% kod onih koji su bili hospitalizirani te 88% kod onih koji nisu bolnički liječeni. FVC iznosio je 103% kod ispitanika koji nisu oboljeli, 80% kod onih koji su bolnički liječeni te 92% kod onih koji nisu bili hospitalizirani. FEV_1/FVC bio je 0.81 kod ispitanika koji nisu preboljeli COVID-19 bolest, 0.75 kod onih koji su bili hospitalizirani te 0.77 kod onih koji nisu bolnički liječeni. DL_{CO} iznosio je 75% kod onih ispitanika koji su bili hospitalizirani te 95% kod nehospitaliziranih [31].

O. Moreno-Pérez i suradnici proveli su prospektivno kohortno istraživanje među bolesnicima koji su preboljeli COVID-19 bolest. Standardna spirometrija i radiološke pretrage su provedene kod 269 bolesnika. Abnormalnosti nalaza spirometrije, nakon isključenja bolesnika s plućnim bolestima u osobnoj anamnezi, bile su prisutne kod 9.3% ispitanika, s jasnom prevagom opstruktivnog nalaza, koji je bio blag kod 63.6% ispitanika [9].

S.A. Guler i suradnici proveli su prospektivno kohortno istraživanje 4 mjeseca nakon akutne COVID-19 bolesti. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: grupa s blagim i umjerenim oblikom akutne bolesti i grupa s teškim i kritičnim oblikom akutne bolesti. Sveukupno, prosječna plućna funkcija je bila uredna kod bolesnika s blagom/umjerenom COVID-19 bolesti. Bolesnici nakon teške/kritične COVID-19 bolesti su općenito imali niže plućne volumene, koji su još uvijek bili u granicama urednog, dok je prosječan DL_{CO} bio snižen. Ukupni plućni kapacitet (TLC), FVC, FEV_1 i DL_{CO} bili su značajno niži kod bolesnika nakon teške/kritične COVID-19 bolesti u usporedbi s bolesnicima nakon blage/umjerene bolesti. Nadalje, bolesnici nakon blage/umjerene COVID-19 bolesti imali su niži FEV_1/FVC omjer nego oni nakon teške/kritične bolesti. Zaključeno je kako viši FEV_1/FVC omjer kod teške/kritične podgrupe sugerira tendenciju prema restriktivnoj fiziologiji. Također, pretpostavljeni DL_{CO} 4 mjeseca nakon akutne bolesti pokazao se kao najvažniji nezavisni korelat teške inicijalne bolesti [23]. Nevezano za ranije spomenuto istraživanje, smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća je najčešće zabilježeno fiziološko pogoršanje u post-akutnoj COVID-19 bolesti, sa značajnim smanjenjem direktno povezanim s težinom akutne bolesti [18].

J.R. Blanco i suradnici proveli su prospektivno istraživanje među bolesnicima koji su hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti, a ispitanike su podijelili u blagu (blaga i umjerena akutna bolest) i tešku grupu (teška akutna bolest). Akutna COVID-19 bolest je bila teška kod

47% ispitanika. FVC je bio uredan ($\geq 80\%$) kod 92%, FEV₁ je bio uredan ($\geq 80\%$) kod 94%, FEV₁/FVC omjer je bio uredan (≥ 0.7) kod 100%, a DL_{CO} je bio uredan ($\geq 80\%$) kod 48% ispitanika. Multivarijantna analiza je pokazala da je DL_{CO} <80% bio povezan s teškim oblikom COVID-19 bolesti tijekom boravka u bolnici. Također, razine laktat dehidrogenaze su bile značajno niže kod bolesnika čiji je zabilježen DL_{CO} bio ispod 80% [32].

R. Torres-Castro i suradnici objavili su sustavni pregled i meta-analizu studija koje su proučavale plućnu funkciju nakon COVID-19 bolesti. Navode kako je uočena vrlo visoka prevalencija izmjenjenog difuzijskog kapaciteta pluća (66%) kod bolesnika koji su imali teški oblik akutne bolesti. Prevalencija restriktivnog uzorka je iznosila 15%, a opstruktivnog 7%. S obzirom na heterogenost kliničke prezentacije COVID-19 bolesti, važno je imati jednostavne metode kojima se mogu procijeniti i pratiti učinci simptoma na plućnu funkciju [33].

A.S. Shah i suradnici proveli su prospektivno kohortno istraživanje među bolesnicima koji su hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti, pri čemu su proučavali respiratorne ishode 12 tjedana nakon početka simptoma. Barem jedan parametar testova plućne funkcije je bio abnormalan kod 58% ispitanika, abnormalan DL_{CO} je bio prisutan kod 52% ispitanika, dok je 45% tih ispitanika također imalo abnormalan TLC, ukazujući na restriktivni deficit ventilacije. Opstrukcija protoka zraka, definirana kao FEV₁/FVC <0.70, je bila prisutna kod 11% ispitanika [10].

4.2. Radiološki nalazi

Detaljan CT visoke rezolucije (HRCT) trebalo bi provesti kod svih bolesnika sa dispnejom nakon SARS-CoV-2 infekcije. Najčešće abnormalnosti na nalazu su infiltrati tipa zrnatog stakla, parenhimske trake, retikularne abnormalnosti, trakcijske bronhiektazije i mozaične atenuacije. Prevalencija odstupanja na CT nalazu varira te ovisi o inicijalnoj plućnoj zahvaćenosti i vremenskom intervalu nakon infekcije [34]. Skrining za plućnu fibrozu među bolesnicima s dugotrajnom zaduhom nakon akutne COVID-19 bolesti je nužan, uz pomno medicinsko praćenje, testove pućne funkcije i radiološke pretrage [19].

S.A. Guler i suradnici proveli su prospektivno kohortno istraživanje među bolesnicima 4 mjeseca nakon akutne COVID-19 bolesti, prilikom čega su ispitanici podijeljeni u blagu/umjerenu grupu i tešku/kritičnu grupu. Tipičan radiološki nalaz tijekom praćenja

uključuje unilobularna ili multilobularna hipoatenuirana područja s ili bez izbočenja lobularnih margina, infiltrati tipa zrnatog stakla s uzorkom mozaične atenuacije, linearna/kurvilinearna područja gustoće, retikulacije, uzorak saćastih pluća, traksijske bronhiektazije s distorzijom arhitekture tkiva na raznim lokacijama, kao i pneumatocele. Radiološki nalazi koji su bili značajno češći nakon teške/kritične akutne bolesti uključuju uzorak mozaičnih atenuacija s hipoatenuiranim područjima, retikulacije i distorziju arhitekture tkiva [23].

A.S. Shah i suradnici proveli su prospektivno kohortno istraživanje među bolesnicima koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti, 12 tjedana nakon početka simptoma. Većina bolesnika (55%) su imali više od 10% plućnog volumena zahvaćenog infiltratima tipa zrnatog stakla ili retikulacijama na CT nalazu. Infiltrati tipa zrnatog stakla su bili učestaliji nego retikulacije, točnije kod 83% ispitanika zabilježeni su infiltrati tipa zrnatog stakla, kod 65% retikulacije dok kod 12% ispitanika nije bilo radioloških odstupanja. Abnormalan DLco i infiltrati tipa zrnatog stakla na CT-u toraksa bili su najčešće zabilježna odstupanja prilikom praćenja bolesnika i bili su povezani s trajanjem nadomjesne terapije kisikom [10].

S.M.H. Tabatabaei i suradnici proveli su retrospektivnu studiju među bolesnicima koji su preboljeli COVID-19 pneumoniju i imali barem dva nalaza CT toraksa, pri čemu je prosječan interval između inicijalnog CT nalaza i CT nalaza za vrijeme praćenja iznosio 3 mjeseca. Najčešći radiološki nalaz na inicijalnom CT nalazu su bili infiltrati tipa zrnatog stakla (46.2%), zatim konsolidacije (26.9%) i mješani uzorak (26.9%). Na naknadnom CT nalazu kod 57.7% ispitanika zabilježena je potpuna rezolucija plućnih parenhimskih lezija dok su kod 42.3% ispitanika zabilježeni ostaci bolesti. Najčešći radiološki nalazi kod bolesnika kod kojih su zaostali znakovi bolesti bili su infiltrati tipa zrnatog stakla (54.5%), zatim miješani infiltrati tipa zrnatog stakla i subpleuralne parenhimske trake (31.8%) i subpleuralne parenhimske trake (13.7%) [35].

C. Huang i suradnici proveli su kohortno istraživanje među bolesnicima koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti, 6 mjeseci nakon nastupa simptoma akutne bolesti. Infiltrati tipa zrnatog stakla su bili najčešći HRCT nalaz prilikom praćenja ispitanika, sljedeće po učestalosti su bile nepravilne linije. Za vrijeme praćenja uočena je gotovo potpuna rezolucija konsolidacija koje su zabilježene u akutnoj fazi bolesti. Bilateralne konsolidacije, subpleuralna linija i infiltrati tipa zrnatog stakla zabilježeni prije otpusta su bili gotovo sasvim apsorbirani otprilike 5 mjeseci nakon otpusta iz bolnice [36].

B. Safont i suradnici zaslužni su za prospektivno kohortno istraživanje 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 bolesti. Radiološke sekvele COVID-19 bolesti na CT nalazu bile su prisutne u 66% ispitanika. Dvije trećine bolesnika koji su zahtjevali respiratornu podršku u obliku terapije kisikom visokim protokom ili u obliku mehaničke ventilacije (invazivne ili neinvazivne) imali su infiltrate tipa zrnatog stakla na CT nalazu. Retikulacije, bronhiektazije i parenhimske trake, što može upućivati na ranu progresiju prema fibrozi, uočene su kod više od jedne trećine ispitanika [37].

Već spomenuto istraživanje koje su proveli H.K. Kooner i suradnici među ispitanicima koji jesu i onima koji nisu preboljeli COVID-19 bolest, također je proučavalo CT nalaze i defekte ventilacije uz pomoć hiperpolariziranog ^{129}Xe MRI. Kod ispitanika koji nisu oboljeli od COVID-19 bolesti zabilježena je homogena ventilacija i ventilacijski defekt je iznosio manje od 1%. Kod ispitanika koji su preboljeli COVID-19 bolest uočena je heterogenost ventilacije ili defekti ventilacije. Na CT nalazima su zabilježeni infiltrati tipa zrnatog stakla, atelektaze, čvorići i bronhiektazije. Prosječan ventilacijski defekt za skupinu ispitanika koja je bila hospitalizirana je iznosio 7.8%, dok je kod skupine koja nije hospitalizirana bio 4.4% [31].

4.3. Ostale dijagnostičke metode

Jedan od testova kojima možemo utvrditi kako bolesnik podnosi napor je šest-minutni test opterećenja hodom. Primjerice, u istraživanju koje su proveli S.A. Guler i suradnici, udaljenost odhodana u šest-minutnom testu opterećenja hodom (6MWD) je bila 120m kraća u teškoj/kritičnoj grupi bolesnika, s prosječnim smanjenjem saturacije krvi kisikom (SpO_2) od $5.6 \pm 3.8\%$ u teškoj/kritičnoj grupi u usporedbi s $2.6 \pm 3.1\%$ u blagoj/umjerenom grupi bolesnika [23]. U istraživanju koje su proveli H.K. Kooner i suradnici, u grupi bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti 6MWD je prosječno iznosila 405m, dok je prosječna SpO_2 nakon napora iznosila 95%, dok je u grupi bolesnika koji su preboljeli COVID-19 bolest, ali nisu zahtjevali hospitalizaciju prosječna 6MWD iznosila 471m, a prosječna SpO_2 nakon napora je bila 98% [31]. Također, u istraživanju koje su proveli B. Safont i suradnici prosječna 6MWD 2 mjeseca nakon otpusta iz bolnice je iznosila 529.18m, dok je prosječna 6MWD 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice bila 542.78m [37].

U spektru od akutne do kronične COVID-19 bolesti, neki bolesnici mogu razviti brzo fulminantno oštećenje plućnog tkiva i fibrozu. Histološki pregled anatomskih uzoraka

pribavljenih nakon ekspantacije pluća, kako bi se obavila transplantacija pluća, pružaju dokaze produženog i opsežnog fibrotskog oštećenja pluća. Bharat i suradnici prikazali su opsežno oštećenje tkiva i fibrozu kod tri bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji pluća zbog završnog stadija plućne fibroze koja je nastala sekundarno COVID-19 bolesti i kod dvije obdukcije bolesnika s COVID-19 bolesti koji su bili na produženoj mehaničkoj ventilaciji. Pluća koja su bila eksplantirana su bila edematozna i teška. Neka zajednička obilježja plućnih tkiva proučavanih u ovom istraživanju su područja difuznog alveolarnog krvarenja kao i akutna bronhopneumonija zbog sekundarne bakterijske infekcije, zatim različiti stadiji akutnog intersticijskog pneumonitisa, organizirajuća pneumonija s fibroblastima u dišnim putevima i intersticijska ekspanzija, također, rijetki mikrotrombi su zabilježeni, neki s rekanalizacijom [19,38].

5. Terapija post COVID-19 stanja

Liječenje bolesnika s dugotrajnom COVID-19 bolesti zahtjeva multidisciplinarni pristup, što uključuje evaluaciju stanja bolesnika, simptomatsko liječenje, liječenje temeljnih zdravstvenih problema, fizioterapiju, radnu terapiju i psihološku potporu. Simptomi poput kašlja, boli, mijalgije mogu se liječiti simptomatski paracetamolom, sredstvima za suzbijanje kašlja i oralnim antibioticima, ukoliko se sumnja na sekundarnu bakterijsku infekciju. Etiologija u podlozi simptoma, poput plućne embolije, cerebrovaskularnog incidenta, bolesti koronarnih arterija treba zbrinuti prema standardnom protokolu. Fizioterapija prsnog koša i neurološka rehabilitacija su važne kod bolesnika s plućnim i neurološkim sekvelama bolesti. Budući da je riječ o relativno novoj bolesti, znanje o dugotrajnim učincima na pojedine organske sustave i opcijama liječanja još uvijek se razvija i nadopunjuje. Pogoršanje komorbiditetnih bolesti, poput dijabetesa, hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti može se javiti nakon SARS-CoV-2 infekcije, što zahtjeva optimizaciju terapije [14].

Idealna učestalost i trajanje praćenja bolesnika nije jasno definirana. Neki kod bolesnika koji su razvili COVID-19 intersticijsku pneumoniju u prvih 12 mjeseci preporučaju 7 interakcija sa zdravstvenim djelatnicima, kao i četiri HRCT-a, četiri 6MWT-a, četiri nalaza krvi te dva testa na SARS-CoV-2 protutijela. Bolesnici s teškim simptomima i progresivnim pogoršanjem zahtjevaju češće preglede [14].

Rehabilitacija služi kao važna spona u kontinuumu njege i oporavka, posebno bolesnika koji su preboljeli teški oblik bolesti i starijih osoba s kroničnim bolestima [39]. Budući da post COVID-19 stanje uzrokuje šarolike simptome i može pogoditi razne organske sustave važno je uključiti multidisciplinarni tim, koji se sastoji od primarne zdravstvene zaštite, pulmologa, kardiologa, infektologa, neuropsihijatra, socijalnog radnika i ostalih stručnjaka [29]. Rehabilitacija treba biti prilagođena potrebama svakog pojedinog bolesnika, zbog čega je važno detaljno sagledati bolesnika prije njezinog početka. Ovisno o potrebama bolesnika program rehabilitacije može obuhvaćati neuromotornu rehabilitaciju (pasivna mobilizacija, aktivne vježbe, jačanje mišića, lagane aerobne vježbe prilagođene kondiciji bolesnika), respiratornu rehabilitaciju, psihološku podršku te govornu i radnu terapiju. Respiratorna rehabilitacija pokušava kontrolirati polagane, duboke udisaje kako bi se ojačala učinkovitost dišnih mišića, posebno dijafragme. Govorna terapija je namjenjena osobama koje su razvile probleme s gutanjem ili govorom zbog produžene intubacije ili fokalnih neuroloških oštećenja. Radna terapija je prikladna posebno za starije osobe koje su izgubile svoju autonomiju i imaju ograničenja u izvođenju svakodnevnih aktivnosti, a psihološka podrška se nudi bolesnicima s anksioznošću, depresijom ili posttraumatskim stresnim poremećajem. Također, treba uzeti u obzir i rizike fizičke rehabilitacije jer je moguće da rehabilitacija nije prikladna za bolesnike koji su preboljeli kritičan oblik COVID-19 bolesti s teškim plućnim i srčanim posljedicama [2,39].

K.P. Mayer i suradnici objavili su prikaz slučaja 37-godišnje bolesnice koja je razvila post-COVID sindrom, prilikom čega su opisali kliničku prezentaciju i fizikalnu terapiju. Bolesnica je razvila blagi oblik COVID-19 bolesti i nije zahtijevala oksigenoterapiju niti hospitalizaciju. Fizikalna rehabilitacija, u bolnici kao i za vrijeme akutnog oporavka, preporuča se za poboljšanje fizičke kondicije i kvalitete života bolesnika koji su razvili teški oblik COVID-19 bolesti s akutnom respiratornom insuficijencijom. Stavljajući naglasak na potrebe rehabilitacije za bolesnike koji se oporavljaju od blagih prezentacija COVID-19 bolesti, koji možda nikada neće zahtijevati oksigenoterapiju ili hospitalizaciju. Na inicijalnom pregledu, 62 dana nakon početka bolesti, dispneja je bila glavni simptom, a bolesnica je također navela poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, nemogućnost sudjelovanja u rekreativnim aktivnostima te kako u tom trenutku radi pola radnog vremena. Rehabilitacija koja je provedena uključivala je aerobni trening, vježbe snage i tehnike disanja, a uz to je osmišljen dodatni plan za vježbanje kod kuće. Aerobni trening prilagođen je rezultatima 6MWT-a, a uključivao je vježbe na biciklističkom ergometru, hodanje i trčanje na pokretnoj traci i plesanje. Vježbe snage

fokusirale su se na glavne grupe mišića i vježbe koje aktiviraju više zglobova. Tehnike disanja su se usredotočile na kontrolirano disanje dijafragmom s osvrtom na opuštanje i sabranost kako bi se smanjila anksioznost i poboljšalo raspoloženje. Bolesnica je provela i vježbe kod kuće koje su uključivale hodanje, vježbe s otporom i tehnike disanja. Nakon rehabilitacije, uočena je veća mišićna snaga i poboljšana kondicija, 6MWD se povećao za 199m, dok se kognitivno funkcioniranje malo poboljšalo ili ostalo isto [33].

R. Khajotia opisao je tri slučaja transplantacije pluća nakon COVID-19 bolesti. Jedna od najčešćih dugoročnih komplikacija koja se susreće kod osoba koje su se oporavile od COVID-19 bolesti uključuju teško parenhimsko i intersticijsko oštećenje pluća koje rezultira u razvoju plućne fibroze. Histološki na eksplantiranim plućima nađeni su znaci pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom, pneumotoraksa, hematotoraksa i značajnog smanjenja popustljivosti pluća. Svi bolesnici su primili tri imunosupresivna lijeka nakon operacije: kortikosteroid, antimetabolit i inhibitor kalcineurina. Opis ovih slučajeva sugerira da se uspješna transplantacija pluća može provesti u odabranih bolesnika [41].

U ovom trenutku nema specifičnog lijeka za PASC, ali prepoznavanje sindroma je ključno za bolje razumijevanje stanja, sveobuhvatno liječenje i pronalazak ciljanog lijeka [29]. Skupina lijekova koja bi mogla poslužiti u borbi protiv plućne fibroze su inhibitori histonske deacetilaze, budući da se pokazalo kako pojačana ekspresija histonske deacetilaze potiče diferencijaciju fibroblasta u miofibroblaste, što zauzvrat povećava stvaranje ekstracelularnog matriksa [26].

6. Zaključak

Uzimajući u obzir pandemijsko širenje COVID-19 bolesti, zdravstveno stanje milijuna ljudi može biti dugoročno pogodeno [8]. Širom svijeta dio ljudi koji dožive SARS-CoV-2 infekciju razvijaju širok raspon dugotrajnih simptoma koji ne prolaze tijekom više mjeseci [12]. Dugotrajni oblici COVID-19 bolesti predstavljaju relativno novo i još ne sasvim razjašnjeno stanje koje može pogoditi bolesnike koji su preboljeli COVID-19 bolest, neovisno o dobi ili težini akutne faze bolesti [2]. Stoga je važno provoditi istraživanja i prikupljati klinička iskustva. Budući da različiti biološki faktori mogu pridonijeti razvoju PASC-a, istraživanja među bolesnicima trebaju uključiti stručnjake iz područja patologije, virologije, imunometabolizma, neuroznanosti i rehabilitacije. Individualizirana priroda PASC-a također zahtjeva različite terapijske pristupe, kako bi bolesnici imali što veće šanse za oporavak, što podrazumijeva suradnju raznih specijalista [12].

7. Zahvale

Zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima Marini i Ognjenu, sestrama Uršuli i Magdi, bakama Ivi i Višnji te djedovima Borisu i Jozi na neizmjerne ljubavi i podršci kroz život i sve godine studiranja.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr.sc. Mateji Janković Makek, dr. med. na ukazanom povjerenju i stručnom vođenju kroz izradu ovog rada.

8. Literatura

- [1] L.T. McDonald, Healing after COVID-19: Are survivors at risk for pulmonary fibrosis?, *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* 320 (2021) L257–L265.
- [2] S.J. Yong, Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments, *Infect. Dis. (Auckl)*. 53 (2021) 737–754.
- [3] Svjetska zdravstvena organizacija, dostupno na: <https://covid19.who.int/>, datum pristupa 25.08.2022.
- [4] J.B. Soriano, M. Allan, C. Alsokhn, N.A. Alwan, L. Askie, H.E. Davis, J. V Diaz, T. Dua, W. de Groote, R. Jakob, M. Lado, J. Marshall, S. Murthy, J. Preller, P. Relan, N. Schiess, A. Seahwag, A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, WHO/2019-NCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. (2021).
- [5] S. Muralidar, S.V. Ambi, S. Sekaran, U.M. Krishnan, The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2, *Biochimie*. 179 (2020) 85–100.
- [6] M. Khan, S.F. Adil, H.Z. Alkathlan, M.N. Tahir, S. Saif, M. Khan, S.T. Khan, COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*, *Molécules*. 26 (1) (2021) 1–25.
- [7] A.D. Desai, M. Lavelle, B.C. Boursiquot, E.Y. Wan, Long-term complications of COVID-19, *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* (n.d.).
- [8] E. Korompoki, M. Gavriatopoulou, R.S. Hicklen, I. Ntanasis-Stathopoulos, E. Kastritis, D. Fotiou, K. Stamatelopoulos, E. Terpos, A. Kotanidou, C.A. Hagberg, M.A. Dimopoulos, D.P. Kontoyiannis, Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review, *J. Infect.* (2020).
- [9] O. Moreno-Pérez, E. Merino, J.-M. Leon-ramirez, M. Andres, J.M. Ramos, J. Arenas-Jiménez, S. Asensio, R. Sanchez, P. Ruiz-Torregrosa, I. Galan, A. Scholz, A. Amo, P. González-delaAleja, V. Boix, J. Gil, Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study, *J. Infect.* 82 (2021) 373–378.

- [10] A.S. Shah, A.W. Wong, C.J. Hague, D.T. Murphy, J.C. Johnston, C.J. Ryerson, C. Carlsten, A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations, *Thorax*. 76 (2021) 402–404.
- [11] I.M. Tleyjeh, B. Saddik, N. AlSwaidan, A. AlAnazi, R.K. Ramakrishnan, D. Alhazmi, A. Aloufi, F. AlSumait, E. Berbari, R. Halwani, Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up, *PLOS One*. 16 (2021) 1–15.
- [12] A.D. Proal, M.B. VanElzakker, Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms, *Front. Microbiol.* 12 (2021) 1–24.
- [13] B.S. Andrade, Sérgio Siqueira, W.R. de A. Soares, F. De Souza Rangel, N.O. Santos, A. dos S. Freitas, P. Riberio da Silveria, S. Tiwari, K.J. Alzahrani, A. Goes-Neto, V. Azevedo, P. Ghosh, D. Barh, Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms, *Viruses*. 13 (2021).
- [14] A.V. Raveendran, R. Jayadevan, S. Sashidharan, Long COVID: An overview, *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* (2020).
- [15] R.K. Ramakrishnan, T. Kashour, Q. Hamid, R. Halwani, I.M. Tleyjeh, Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19, *Front. Immunol.* 12 (2021) 1–16.
- [16] L. Østergaard, SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation, *Physiol. Rep.* 9 (2021) 1–12.
- [17] F. Wang, R.M. Kream, G.B. Stefano, Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19, *Med. Sci. Monit.* 26 (2020) 1–10.
- [18] A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta, M. V. Madhavan, C. McGroder, J.S. Stevens, J.R. Cook, A.S. Nordvig, D. Shalev, T.S. Sehrawat, N. Ahluwalia, B. Bikdeli, D. Dietz, C. Der-Nigoghossian, N. Liyanage-Don, G.F. Rosner, E.J. Bernstein, S. Mohan, A.A. Beckley, D.S. Seres, T.K. Choueiri, N. Uriel, J.C. Ausiello, D. Accili, D.E. Freedberg, M. Baldwin, A. Schwartz, D. Brodie, C.K. Garcia, M.S. V. Elkind, J.M. Connors, J.P. Bilezikian, D.W. Landry, E.Y. Wan, Post-acute COVID-19 syndrome, *Nat. Med.* 31

(2022) 601–615.

- [19] R.J. Mylvaganam, J.I. Bailey, J.I. Sznajder, M.A. Sala, Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection, *Eur. Respir. Rev.* 30 (2021) 210194.
- [20] D. Castanares-Zapatero, P. Chalon, L. Kohn, M. Dauvrin, J. Detollenaere, C. Maertens de Noordhout, C. Primus-de Jong, I. Cleemput, K. Van den Heede, Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review, *Ann. Med.* 54 (2022) 1473–1487.
- [21] H.J. Chun, E. Coutavas, A.B. Pine, A.I. Lee, V.L. Yu, M.K. Shallow, C.X. Giovacchini, A.M. Mathews, B. Stephenson, L.G. Que, P.J. Lee, B.D. Kraft, Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection, *JCI Insight.* 6 (2021) 1–9.
- [22] D.L. Sykes, L. Holdsworth, N. Jawad, P. Gunasekera, A.H. Morice, M.G. Crooks, Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?, *Lung.* 199 (2021) 113–119.
- [23] S.A. Guler, L. Ebner, C. Aubry-Beigelman, P.O. Bridevaux, M. Brutsche, C. Clarenbach, C. Garzoni, T.K. Geiser, A. Lenoir, M. Mancinetti, B. Naccini, S.R. Ott, L. Piquilloud, M. Prella, Y.A. Que, P.M. Soccac, C. Von Garnier, M. Funke-Chambour, Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: First results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study, *Eur. Respir. J.* 57 (2021).
- [24] D. Esendağlı, A. Yilmaz, Ş. Akçay, T. Özlü, Post-COVID syndrome: pulmonary complications, *Turkish J. Med. Sci.* 51 (2021) 3359–3371.
- [25] Z. Zoumot, M.F. Bonilla, A.S. Wahla, I. Shafiq, M. Uzbek, R.M. El-Lababidi, F. Hamed, M. Abuzakouk, M. ElKaissi, Pulmonary cavitation: an under-recognized late complication of severe COVID-19 lung disease, *BMC Pulm. Med.* 21 (2021) 1–8.
- [26] K.M. P, K. Sivashanmugam, M. Kandasamy, R. Subbiah, V. Ravikumar, Repurposing of histone deacetylase inhibitors: A promising strategy to combat pulmonary fibrosis promoted by TGF- β signalling in COVID-19 survivors, *Life Sci.* (2020).
- [27] C.M. Rumende, E.C. Susanto, T.P. Sitorus, The Management of Pulmonary Fibrosis in COVID-19, *Acta Med. Indones.* 53 (2021) 233–241.

- [28] J.J. Doane, K.S. Hirsch, J.O. Baldwin, M.M. Wurfel, S.N. Pipavath, T.E. West, Progressive Pulmonary Fibrosis After Non-Critical COVID-19: A Case Report, *Am. J. Case Rep.* 22 (2021) 1–5.
- [29] S. Vehar, M. Boushra, P. Ntiamoah, M. Biehl, Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the ‘long-haulers,’ *Cleve. Clin. J. Med.* 88 (2021) 267–272.
- [30] F.J. Carod-Artal, Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and the pathogenic mechanisms involved, *Rev. Neurol.* 72 (2021) 384–396.
- [31] H.K. Kooner, M.J. McIntosh, A.M. Matheson, C. Venegas, N. Radadia, T. Ho, E.A. Haider, N.B. Konyer, G.E. Santyr, M.S. Albert, A. Ouriadov, M. Abdelrazek, M. Kirby, I. Dhaliwal, J.M. Nicholson, P. Nair, S. Svenningsen, G. Parraga, 129 Xe MRI ventilation defects in ever-hospitalised and never-hospitalised people with post-acute COVID-19 syndrome, *BMJ Open Respir. Res.* 9 (2022) e001235.
- [32] J.-R. Blanco, M.-J. Cobos-Ceballos, F. Navarro, I. Sanjoaquin, F.A. de las Revillas, E. Bernal, L. Buzon-Martin, M. Viribay, L. Romero, S. Espejo-Perez, B. Valencia, D. Ibañez, D. Ferrer-Pargada, D. Malia, F.-G. Gutierrez-Herrero, J. Olalla, B. Jurado-Gamez, J. Ugedo, Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge, *Clin. Microbiol. Infect.* (2020).
- [33] R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy, L. Solis-Navarro, F. Burgos, H. Puppo, J. Vilaró, Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Pulmonology.* (2020).
- [34] J.J. Solomon, B. Heyman, J.P. Ko, R. Condos, D.A. Lynch, CT of Postacute Lung Complications of COVID-19, *Radiology.* 2019 (2019) 55–60.
- [35] S.M.H. Tabatabaei, H. Rajebi, F. Moghaddas, M. Ghasemiadl, H. Talari, Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up?, *Emerg. Radiol.* 27 (2020) 711–719.
- [36] C. Huang, L. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, X. Gu, L. Kang, L. Guo, M. Liu, X. Zhou, J. Luo, Z. Huang, S. Tu, Y. Zhao, L. Chen, D. Xu, Y. Li, C. Li, L. Peng, Y. Li, W. Xie, D. Cui, L. Shang, G. Fan, J. Xu, G. Wang, Y. Wang, J. Zhong, C. Wang, J. Wang, D. Zhang, B. Cao, 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study, *Lancet.* 397 (2020) 19–21.

- [37] B. Safont, J. Tarraso, E. Rodriguez-Borja, E. Fernández-Fabrellas, J.N. Sancho-Chust, V. Molina, C. Lopez-Ramirez, A. Lope-Martinez, L. Cabanes, A.L. Andreu, S. Herrera, C. Lahosa, J.A. Ros, J.L. Rodriguez-Hermosa, J.B. Soriano, I. Moret-Tatay, J.A. Carbonell-Asins, A. Mulet, J. Signes-Costa, Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge, *Arch. Bronconeumol.* (2020).
- [38] A. Bharat, M. Querrey, N.S. Markov, S. Kim, C. Kurihara, R. Garza-Castillon, A. Manerikar, A. Shilatifard, R. Tomic, Y. Politanska, H. Abdala-Valencia, A. V. Yeldandi, J.W. Lomasney, A. V. Misharin, G.R.S. Budinger, Lung transplantation for patients with severe COVID-19, *Science Transl. Med.* 161 (2022) 169–178.
- [39] M. Asly, A. Hazim, Rehabilitation of post-COVID-19 patients, *Pan Afr. Med. J.* 36 (2020) 1–4.
- [40] K.P. Mayer, A.K. Steele, M.K. Soper, J.D. Branton, M.L. Lusby, A.G. Kalema, E.E. Dupont-Versteegden, A.A. Montgomery, Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report, *Oxford Univ. Press.* 101 (2021).
- [41] R. Khajotia, Increasing incidence of lung transplantation in patients with post-covid-19 pulmonary fibrosis, *Pan Afr. Med. J.* 40 (2021).

9. Životopis

Višnja Radić, studentica šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rođena sam 02.03.1997. u Zagrebu, gdje sam odrasla i završila osnovnu (2003.-2011.) i srednju školu (2011.-2015.). Iste sam godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam bila članica Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta „Lege artis“. U sklopu izrade diplomskog rada i želje za znanstveno-stručnim usavršavanjem, uključila sam se u nekoliko projekata u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“. Taj je rad rezultirao i sudjelovanjem na 12. kongresu Hrvatskog torakalnog društva (TORAKS 2022) s pet sažetaka.

Reference

1. Radić V., Barešić R., Seiwerth F., Jakopović M., Janković Makek M., Samaržija M., Diseminirana intravaskularna koagulacija kao pokazatelj progresije adenokarcinoma pluća (poster). U: TORAKS 2022: 12. kongres Hrvatskog torakalnog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 25. - 28. 5. 2022. (Sažeci i e-posteri kongresa dostupni na <https://web.penta-pco.com/toraks2022/sazeci/>)
2. Barešić R., Radić V., Madžarac G., Jalušić T., Muršić D., Rnjak D., Moćan A., Miculinić N., Glodić G., Hrabak Paar M., Samaržija M., Janković Makek M., Nastanak obostranih pneumatocela kao rijetka komplikacija nakon preboljele COVID-19 pneumonije (poster). U: TORAKS 2022: 12. kongres Hrvatskog torakalnog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 25. - 28. 5. 2022. (Sažeci i e-posteri kongresa dostupni na <https://web.penta-pco.com/toraks2022/sazeci/>)
3. Darapi D., Samaržija M., Pavliša G., Popović F., Baričević D., Pevec B., Tolić E., Radić V., Doder F., Batarilo M., Muršić D., Štajduhar A., Vukić Dugac A., COVID-19 related mortality in Clinic for Respiratory Diseases “Jordanovac”, University Hospital Centre Zagreb (poster). U: TORAKS 2022: 12. kongres Hrvatskog torakalnog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 25. - 28. 5. 2022. (Sažeci i e-posteri kongresa dostupni na <https://web.penta-pco.com/toraks2022/sazeci/>)
4. Tolić E., Darapi D., Samaržija M., Pavliša G., Vukić Dugac A., Popović F., Baričević D., Pevec B., Muršić D., Basara L., Štajduhar A., Budimir B., Radić V., Doder F., Janković Makek M., COVID-19 mortality among fully vaccinated and unvaccinated

hospitalized patients (poster). U: TORAKS 2022: 12. kongres Hrvatskog torakalnog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 25. - 28. 5. 2022. (Sažeci i e-posteri kongresa dostupni na <https://web.penta-pco.com/toraks2022/sazeci/>)

5. Tolić E., Basara L., Janković Makek M., Hećimović A., Butorac-Petanjek B., Jalušić Glunčić T., Mušić D., Boras Z., Darapi D., Doder F., Radić V., Vukić Dugac A., Pavliša G., Samaržija M., Prevalence of pulmonary function disorders in the first 12 months after acute COVID-19 disease (poster). U: TORAKS 2022: 12. kongres Hrvatskog torakalnog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 25. - 28. 5. 2022. (Sažeci i e-posteri kongresa dostupni na <https://web.penta-pco.com/toraks2022/sazeci/>)