

Dugoročni ishodi bolesti u bolesnika s COVID-19 bolesti liječenih u jedinici intenzivnog liječenja Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Skočibušić, Elizabeta

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:105:624254>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-23**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Elizabeta Skočibušić

**Dugoročni ishodi bolesti u bolesnika s COVID-19 bolesti
liječenih u jedinici intenzivnog liječenja Klinike za
infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Vladimira Krajnovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ADHD - poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (eng. *Attention deficit hyperactivity disorder*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CCI – Charlsonin indeks komorbiditeta (eng. *Charlson comorbidity index*)

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

CT – kompjuterska tomografija (eng. *computed tomography*)

ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija

HCoV – Humani koronavirus

HFNC – nosna kanila visokog protoka (eng. *high-flow nasal cannula*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus*)

IgG – imunoglobulin klase G

IgM – imunoglobulin klase M

IL-6 – interleukin 6

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

MERS-CoV – koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (eng. *Middle-East respiratory syndrome coronavirus*)

NIV – neinvazivna ventilacija (eng. *non-invasive ventilation*)

PCR – polimerazna lančana reakcija (eng. *polymerase chain reaction*)

PICS – sindrom postintenzivne skrbi (eng. *post-intensive care syndrome*)

RNA – ribonukleinska kiselina (eng. *ribonucleic acid*)

RTG - rentgenogram

SARS-CoV – koronavirus teškog akutnog respiratornog distress sindroma (eng. *severe acute respiratory distress syndrome coronavirus*)

15D – upitnik 15 dimenzija

2019-nCoV – 2019 novi koronavirus (eng. *2019 novel coronavirus*)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. CILJ RADA	11
3. ISPITANICI I METODE	12
4. REZULTATI	14
5. RASPRAVA	19
6. ZAKLJUČAK	21
7. ZAHVALE	22
8. LITERATURA	23
9. ŽIVOTOPIS	28

SAŽETAK

Dugoročni ishodi bolesti u bolesnika s COVID-19 bolesti liječenih u jedinici intenzivnog liječenja Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Elizabeta Skočibušić

Uvod: Pandemija koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) uzrokovana SARS-CoV-2 virusom započela je krajem 2019. godine u Kini i donijela je brojne izazove kako u liječenju akutne bolesti, tako i u liječenju njezinih dugoročnih posljedica. U bolesnika koji su imali teški oblik COVID-19 i boravili u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), sa simptomima zaostalima nakon preboljenja COVID-a preklapaju se i tegobe koje se javljaju u sklopu sindroma postintenzivne skrbi. Cilj je ovoga rada ispitati tegobe zaostale u bolesnika nakon liječenja teškog oblika COVID-19 u JIL-u.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 88 bolesnika koji su uslijed teškog oblika COVID-19 bili liječeni u JIL-u. Pomoću telefonske ankete ispitana su pitanja koja su preuzeta i prilagođena iz 15D upitnika kako bi se procijenila promjena u pojedinim dimenzijama nakon boravka u JIL-u u odnosu na stanje prije bolesti. Podaci o bolesnicima i njihovom liječenju prikupljeni su iz bolničke dokumentacije. Podaci su analizirani metodama deskriptivne statistike, a Spearmanova korelacija korištena je za procjenu potencijalne korelacije među varijablama.

Rezultati: U istraživanje je ukupno uključeno 88 ispitanika, većinom muškarci (N=63, 71.6%). 80.7% ispitanika prijavilo je barem jednu poteškoću u trenutku provođenja ankete koja nije bila prisutna prije boravka u JIL-u. Najčešće su to bile poteškoće u dimenziji disanja (N=52, 59.1%), pokretljivosti (N=38, 43.2%), mentalne funkcije (N=32, 36.4%) te svakodnevne aktivnosti (N=24, 27.3%). Na uzorku ispitanika u ovom istraživanju nije uočena značajna korelacija između dobi, Charlsonina indeksa (CCI), duljine hospitalizacije, boravka u JIL-u ili na mehaničkoj ventilaciji i promjena u pojedinim dimenzijama. Pronađena je blaga pozitivna korelacija među dimenzijama disanja i svakodnevne aktivnosti (Spearmanov ρ 0.265; $p=0.013$) te disanja i mentalne aktivnosti (Spearmanov ρ 0.272; $p=0.011$).

Zaključak: U većine pacijenata koji su boravili u JIL-u uslijed teškog oblika COVID-19 bolesti, tegobe u fizičkom, kognitivnom i mentalnom funkcioniranju prisutne su mjesecima nakon otpusta i utječu na kvalitetu života tih pacijenata.

Ključne riječi: COVID-19, jedinica intenzivnog liječenja, sindrom postintenzivne skrbi, post-covid

SUMMARY

Long term outcomes in patients with COVID-19 treated in intensive care unit at the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Elizabeta Skočibušić

Introduction: COVID-19 pandemic, caused by SARS-COV-2 virus, began in China at the end of the 2019, and brought many challenges both in treatment of the acute disease and of its long-term consequences. In patients treated in the ICU for severe form of COVID-19, symptoms that persist after the disease itself overlap with symptoms of post-intensive care syndrome. The aim of this study is to examine the persisting complaints after being treated in the ICU for COVID-19.

Participants and methods: 88 participants that were previously treated in the ICU were included in this study. A telephone survey using modified questions from the 15D questionnaire was performed in order to assess the change of patient's symptoms after ICU treatment in comparison to their previous state. Information regarding patients and their treatment was gathered from hospital documentation. Data was analyzed using methods of descriptive statistics and Spearman's correlation was used in order to assess potential correlation between variables.

Results: Total of 88 participants were included in this study, mostly male (N=63, 71.6%). 80.7% of participants reported at least one complaint at the moment of the survey which was not present before ICU stay. Most common complaints were difficulties in the following dimensions: breathing (N=52, 59.1%), mobility (N=38, 43.2%), mental function (N=32, 36.4%), and usual activities (N=24, 27.3%). No significant correlation between age, CCI, length of hospitalization, length of stay in the ICU or mechanical ventilation and changes in individual dimensions were found. A slightly positive correlation (Spearman's ρ : 0.265; $p=0.013$) was found between the dimensions of breathing and daily activity and breathing and mental activity (Spearman's ρ 0.272; $p=0.011$).

Conclusion: In most patients treated in the ICU due to severe form of COVID-19, physical, cognitive and mental symptoms are present months after discharge, and they affect their quality of life.

Key words: COVID-19, intensive care unit, post-intensive care syndrome, post-covid

1. UVOD

1.1. SARS-CoV-2 i COVID-19

Humani koronavirusi (HCoV, eng. *human coronavirus*)

Koronavirusi skupina su virusa iz porodice *Coronaviridae*, potporodice *Coronavirinae*. To su virusi ovijeni lipidnom ovojnicom, čiji je genom sadržan u jednolančanoj, nesegmentiranoj, pozitivnoj ribonukleinskoj kiselini (RNA, eng. *ribonucleic acid*) (1,2).

Potporodica *Coronavirinae* sadrži četiri koljena – *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* te *Deltacoronavirus*. Dok gamakoronavirusi i deltakoronavirusi uzorkuju infekcije primarno u ptica te samo ponekad inficiraju sisavce, alfa-koronavirusi i betakoronavirusi uzrokuju infekcije samo u sisavaca (2).

Kao uzročnici respiratornih i gastrointestinalnih bolesti u životinja koronavirusi su bili prepoznati još 1930-ih, dok su prvi humani koronavirusi identificirani 1960-ih godina; bili su to HCoV-229E i HCoV-OC43, uzročnici blagih respiratornih bolesti (1). Izbijanje epidemije koronavirusa teškog akutnog respiratornog distres sindroma (SARS-CoV, eng. *severe acute respiratory distress syndrome coronavirus*) 2002. godine, virusa koji je uzrokovao teški oblik akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i imao letalitet od približno 9,5% (3), potaknulo je brojna istraživanja vezana za koronavirus, koja su dovela do otkrića još dva tipa humanih koronavirusa - HCoV-NL63 i HCoV-HKU1. Oni su, skupa s dva prvootkrivena humana koronavirusa (HCoV-229E i HCoV-OC43) uzročnici obične prehlade u ljudi u jednoj trećini svih slučajeva, a samo iznimno u djece ili imunokompromitiranih, mogu uzrokovati bronhiolitis ili tešku pneumoniju. Također, povezuju se i s gastrointestinalnim i neurološkim bolestima (1). Nakon njih, 2012. godine identificiran je i šesti humani koronavirus, koronavirus bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV, eng. *Middle-East respiratory syndrome coronavirus*), uzročnik teškog oblika akutnog respiratornog distres sindroma s letalitetom od približno 34,4% (3).

Na osnovi dosadašnjih podataka, svi humani koronavirusi potekli su od životinja; za HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV i MERS-CoV smatra se da su potekli od šišmiša, a za HCoV-OC43 i HCoV-HKU1 da su potekli od glodavaca, a važnu ulogu imaju i domaće životinje kao intermedijarni domaćini (2). Danas se šišmiši smatraju glavnim rezervoarom alfa i beta koronavirusa (2).

Epidemiologija COVID-19

Prvi slučajevi atipične pneumonije uzrokovane tada nepoznatim uzročnikom javili su se u prosincu 2019. godine u Kini, u gradu Wuhanu, i većina slučajeva epidemiološki se mogla povezati sa tržnicom morskih plodova Huanan (3).

Iz uzoraka bronhoalveolarnog lavata (BAL) prikupljenih u pacijenata sa atipičnom pneumonijom u bolnici Jinyintan u Wuhanu krajem prosinca 2019. godine izoliran je RNA virus, čiji je genetski materijal pokazao veliku sličnost s genetskim materijalom SARS-CoV virusa (80% jednakih baza) te je virus svrstan u koljeno betakoronavirusa, a prvotno je nazvan „2019 novi koronavirus“ (2019-nCoV, eng. *2019 novel coronavirus*). Zbog svoje sličnosti sa SARS-CoV, ubrzo je preimenovan u SARS-CoV-2 virus (3).

SARS-CoV-2 virus brzo se proširio po cijeloj provinciji Hubei, na države u okolici, ali i na one udaljene (3). Prvi slučaj u Hrvatskoj zabilježen je 26. veljače kao uvezeni slučaj iz Italije (4).

Virus se najčešće prenosi kapljičnim putem, kada inficirani sekret iz dišnih puteva zaraženog čovjeka dođe u kontakt sa sluznicom usta, oka ili nosa nezaraženog čovjeka (5). Moguć je i prijenos površinama na kojima se nalazi inficirani sekret, kao što su plahte, kuhinjski pribor i medicinska pomagala (5). Prijenos putem aerosola je moguć uglavnom pri medicinskim postupcima pri kojima se stvara više aerosola, kao što su intubacija, bronhoskopija ili bronhotoaleta i reanimacija (5).

Period inkubacije traje najčešće 5-6 dana, s medijanom oko četvrtog dana (6), iako može trajati i do 14 dana (5,7). Medijan perioda inkubacije za noviji, omikron soj, pokazao se nešto kraćim i iznosi 3 dana (8).

Prema podacima prikupljenima u Kini na samom početku pandemije, u oko 81% slučajeva radilo se o blažem obliku bolesti, u oko 14% o teškom, a u 5% o kritičnom obliku, a letalitet je bio procijenjen na oko 2,3%, s tim da je viši bio u bolesnika starijih od 80 godina i s komorbiditetima (3,7).

Iako se teži oblici bolesti mogu pojaviti i u prethodno zdravih osoba bilo koje životne dobi, uočeno je da se češće javljaju u ljudi određenih karakteristika pa su prema tome identificirani faktori rizika: starija životna dob, muški spol, pripadnost vulnerabilnim skupinama (zatvorenici, pripadnici domova za starije i nemoćne), postojanje komorbiditeta (Tablica 1), genetske karakteristike, veći broj kopija virusne RNA u uzorcima iz respiratornog sustava i odrađeni laboratorijski parametri (povišeni upalni parametri, laktat dehidrogenaza, jetreni enzimi, D-dimeri, protrombinsko vrijeme, troponin, kreatin fosfokinaza; sniženi limfociti i trombociti) (7).

Tablica 1. Komorbiditeti koje Centar za kontrolu i prevenciju bolesti klasificira kao faktore rizika za teški oblik COVID-19. Podaci za tablicu preuzeti su s UpToDatea (7).

Utvrđeni, vjerojatni i mogući faktori rizika	Mogući faktori rizika (nekonzistentni dokazi)
Dob>65 godina	Deficit alfa-1-antitripsina
Astma	Bronhopulmonalna displazija
Maligna bolest	Hepatitis B
Cerebrovaskularna bolest	Hepatitis C
Kronična bubrežna bolest	Hipertenzija
Kronična plućna bolest	
Kronična bolest jetre	
Cistična fibroza	
Dijabetes melitus (tip 1 i 2)	
Poteškoće u svakodnevnom funkcioniranju (ADHD, cerebralna paraliza, ozljeda kralježnične moždine, kognitivne i intelektualne poteškoće)	
Bolesti srca	
HIV	
Mentalne bolesti (poremećaji raspoloženja, shizofrenija)	
Neurološka stanja (demencija)	
Prekomjerna tjelesna masa (BMI>25 kg/m ²)	
Fizička neaktivnost	
Trudnoća ili nedavni porod	
Primarne imunodeficijencije	
Pušenje	
Srpasta anemija ili talasemija	
Transplantacija solidnih organa ili matičnih stanica	
Ovisnost o supstancama (alkohol, droge)	
Tuberkuloza	
Imunosupresivna ili kortikosteroidna terapija	

ADHD: poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (eng. *attention deficit hyperactivity disorder*); HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus*); BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

Klinički oblici COVID-19

Spektar kliničkih oblika kojima se COVID-19 može prezentirati kreće se od asimptomatskog do kritičnog oblika bolesti (5,7).

Asimptomatski oblik očituje se odsustvom simptoma te pozitivnim brzim antigenskim ili PCR testom uzetog nazofaringealnog obriska (5). Prema metaanalizi koja je obuhvatila 95 Američkih i Kineskih studija s više od 30 milijuna testiranih ljudi, udio asimptomatskih bio je 40.5% (9). Unatoč odsutnosti simptoma, objektivni znakovi bolesti, kao što su infiltrati tipa mliječnog stakla na kompjuteriziranoj tomografiji (CT, eng. *computed tomography*) ili atipičan radiološki nalaz, mogu postojati (10,11).

Blagi oblik bolesti je najčešći i većinom se očituje povišenom tjelesnom temperaturom, upalom grla, suhim kašljem, mialgijama i artralgijama (5,7), iako se u manjem broju slučajeva može očitovati i gastrointestinalnim simptomima kao što su proljev, povraćanje, mučnina te bolovi u trbuhu (5,12). Iako nema specifičnog simptoma koji bi pouzdano razlučio COVID-19 od ostalih virusnih infekcija (13), gubitak njuha i okusa pokazao se češćim u infekciji SARS-CoV-2 virusom (14). Također, pojava dispneje otprilike tjedan dana nakon nastupa simptoma može upućivati na COVID-19 (7).

Srednje teški oblik bolesti očituje se simptomima pneumonije, ponajprije povišenom tjelesnom temperaturom i perzistentnim kašljem, ali bez prisutne hipoksemije. Na CT-u se mogu vidjeti značajne lezije na plućima (5,7).

Teški oblik COVID-19 bolesti javlja se u ljudi u kojih postoji pneumonija sa hipoksemijom ($SpO_2 < 92\%$) (5,7). U nekih se pacijenata inicijalno bolest prezentira blagim simptomima, ali oni progrediraju tijekom tjedan dana i te zahtijevaju hospitalizaciju (15,16).

Kritični oblik bolesti predstavlja oblik u kojemu je došlo do razvoja ARDS-a praćenog šokom, koagulacijskim poremećajima, encefalopatijom, zatajenjem srca ili akutnim zatajenjem bubrega (5,7).

Komplikacije akutne bolesti

U sklopu bolesti mogu se javiti različite komplikacije (7). ARDS se javlja kao komplikacija u pacijenata s teškim oblikom bolesti i može nastupiti ubrzo nakon nastupa dispneje (16). Venske tromboembolije, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju, česte su u pacijenata s teškim oblikom bolesti, posebice u onih koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) gdje 10-40% pacijenata razvije ovaj oblik komplikacije (17,18). Osim venskih, mogući su i arterijski trombotički događaji poput inzulta i ishemije udova (19,20).

Od ostalih su komplikacija moguće kardiovaskularne, koje uključuju aritmije, infarkt miokarda i miokarditis, srčano zatajenje i šok (16,21), neurološke (encefalopatija), inflamatorne te sekundarne infekcije (7).

Inflamatorne komplikacije prezentiraju se perzistentnom vrućicom, povišenim upalnim parametrima i proinflamatornim citokinima, a ovi su laboratorijski nalazi povezani i sa kritičnim oblikom bolesti i lošijim ishodom (22,23). Tu se ubrajaju i multisistemski inflamatorni odgovor koji je češće opisan u djece (7) te Guillain-Barre sindrom, koji se može javiti između petog i desetog dana od početka simptoma (24).

Sekundarne bakterijske infekcije javljaju se u manjem broju slučajeva COVID-19 bolesti. Prema podacima dobivenima iz studija, postotak bakterijskih koinfekcija je 8%, a superinfekcija, koje obično nastaju nakon 7-10 dana boravka u bolnici, 20% (25). Moguće su i virusne te gljivične superinfekcije (7).

Pacijenti koji su mehanički ventilirani imaju povećan rizik od razvoja pneumotoraksa, pneumomediastinuma i barotraume u odnosu na one koji nisu mehanički ventilirani, a i u odnosu na pacijente koji su razvili ARDS druge etiologije (26).

Dijagnostika COVID-19

Najboljim uzorcima za dijagnostiku COVID-19 bolesti pokazali su se obrisici nazofarinksa i nosa, a obrisak orofarinksa može se koristiti u nekim testovima, ali je manje osjetljiv (27,28). Virusna RNA može se detektirati u uzorku gornjeg respiratornog trakta već 6 dana prije pojave simptoma i obično postaje nedetektibilna oko 2 tjedna od početka simptoma. U uzorcima donjeg respiratornog trakta virus može biti detektabilan i kasnije. Ponekad pacijenti mogu ostati RNA-pozitivni tjednima nakon početka simptoma, ali studije su pokazale da nakon devetog dana od početka simptoma živi virusi više ne rastu u kulturi, što bi moglo značiti da se detektiraju fragmenti genoma virusa, a ne aktivno replicirajući virusi (27).

Pri testiranju se koriste tri glavne metode: molekularni testovi, brzi antigenski testovi i serološki testovi. Osim osjetljivosti i specifičnosti testa, za postavljanje točne dijagnoze važno je i vrijeme uzimanja uzorka (u odnosu na trajanje simptoma), kvaliteta uzetog brisa te način uzimanja i pravilna interpretacija rezultata (27).

Molekularni testovi, kao što je test polimeraznom lančanom reakcijom (PCR, eng. *polymerase chain reaction*) detektiraju virusnu RNA i budući da se baziraju na sekvenciranju genoma SARS-CoV-2, visoko su osjetljivi i visoko specifični te predstavljaju standard dijagnostike COVID-19 bolesti (27,29).

Brzi antigenski testovi detektiraju virusne proteine kao što su proteini šiljka i proteini nukleokapside. Iako imaju nižu granicu detekcije virusa od molekularnih testova, jeftiniji su, lakše dostupni i jednostavniji za uporabu od molekularnih testova te daju rezultate u roku od 15 do 20 minuta. Oni su korisni u trijaži pojedinaca koji su zarazni za okolinu (30,31).

Serološki testovi detektiraju protutijela domaćina nastala kao odgovor na infekciju, a koja su usmjerena na virusne proteine (većinom na proteine šiljka i proteine nukleokapside), na cijepljenje, ili na oboje. Za razliku od mnogih drugih virusnih infekcija u kojima se imunoglobulini razreda M (IgM) pojavljuju nekoliko tjedana ranije nego imunoglobulini razreda G (IgG), pri infekciji SARS-CoV-2 virusom IgM i IgG protutijela pojavljuju se gotovo istovremeno (27).

Molekularni i brzi antigenski testovi koriste se u dijagnostici akutne infekcije (27), dok se serološki testovi koriste u praćenju imunološkog odgovora i postaju pozitivni 1-2 tjedna nakon pojave simptoma (29,32).

Virusnu je RNA moguće detektirati i u uzorcima krvi, i to u simptomatskih pacijenata. Proporcija pacijenata u kojih je RNA detektabilna u krvi varira, ali je to veća što je teža klinička slika i prema istraživanjima prisutna je u 100% pacijenata s kritičnim oblikom bolesti (33). Što je više virusne RNA prisutno u krvi, to je veći rizik za teški oblik bolesti i lošiji ishod (34).

Od radioloških metoda koriste se rentgenogram (RTG) i CT prsnoga koša. Dok RTG pluća u ranim fazama ne mora pokazivati nikakve promjene, obično se kasnije mogu vidjeti konsolidacije i infiltrati tipa mliječnog stakla s distribucijom bilateralno i periferno u donjim režnjevima (7), sa ili bez pleuralnog izljeva (27). CT je specifičniji i pokazuje promjene čak i u ranim fazama bolesti u obliku bilateralnih multifokalnih infiltrata tipa mliječnoga stakla, s obilnijim zahvaćanjem donjih režnjeva pluća. Mogu se naći i pleuralni izljev, kavitacije, kalcifikacije i hilarna limfadenopatija (5,35).

Liječenje COVID-19

Pri liječenju akutne COVID-19 bolesti važno je uzeti u obzir fazu bolesti, budući da se radi o bifazičnoj bolesti kod koje je u ranoj fazi (faza viremije) dominantna intenzivna replikacija SARS-COV-2 virusa, a u drugoj je fazi (faza inflamatornog odgovora) dominantan disregulirani imunosni odgovor domaćina koji dovodi do oštećenja tkiva. Prva faza kod imunokompetentne osobe obično traje 5-6 dana, a druga faza započinje između 7. i 14. dan. (36,37). Prema tome, antivirusni su lijekovi više učinkoviti u ranim fazama bolesti, a protuupalni i imunomodulatorni u kasnijoj fazi bolesti (37).

Kod pacijenata s blagim ili srednje teškim oblikom obično su dovoljne simptomatske mjere, pri čemu se kao antipiretik preporučuje paracetamol. Onima s visokim rizikom progresije u teški COVID-19 preporučuje se davanje kombinacije lijekova nirmatrelvira i ritonavira (Paxlovid), remdesivir te molnupiravir. Terapija deksametazonom preporučuje se samo u onih pacijenata koji imaju potrebu za suplementaciju kisikom. Antibiotička terapija se ne preporučuje (37).

Svim hospitaliziranim pacijentima preporučeno je dati antikoagulantnu terapiju, osim ako za to postoji kontraindikacija (38). Doza se određuje individualno – iako je u početku svim hospitaliziranim pacijentima bilo preporučeno dati profilaktičku dozu, studije su pokazale da terapijske doze mogu poboljšati ishod u hospitaliziranih pacijenata (osim u pacijenata u JIL-u) pa neke smjernice preporučuju terapijske doze. Pacijentima u JIL-u kod kojih ne postoji sumnja na tromboembolijski događaj i koji ga nisu prije imali, preporučuju se profilaktičke doze antikoagulanasa. (37,38). Pacijenti koji su antikoagulanse koristili iprije hospitalizacije u redovnoj terapiji, nastavljaju ih uzimati u tim dozama, osim ako postoji potreba za prilagodbom doze (38)

Pacijenti s teškim oblikom COVID-19, u kojih saturaciju nije moguće održati adekvatnom pomoću standardne oksigenoterapije preko maske, zahtijevaju intenzivniji nadzor i liječenje. Preporučeno je u tom slučaju oksigenoterapiju nastaviti pomoću nosne kanile visokog protoka kisika (HFNC, eng. *high-flow nasal cannula*), a ako to nije uspješno, potrebno ga je zamijeniti neinvazivnom ventilacijom (NIV, eng. *non-invasive ventilation*). Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija (MV) razmatraju se u pacijenata u kojih je saturacija u padu ili je prisutna hiperkapnija, hemodinamska nestabilnost ili multiorgansko zatajenje. U slučajevima refraktorne hipoksemije unatoč mehaničkoj ventilaciji, razmatra se ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO, eng. *extracorporeal membrane oxygenation*). Bolesnici s akutnim bubrežnim zatajenjem liječe se kontinuiranom venovesnom hemofiltracijom (5).

Od farmakoterapije, u jedinicama se intenzivne njege kao imunomodulatorna terapija ponekad dodaje i monoklonsko protutijelo tocilizumab usmjereno na interleukin 6 (IL-6) (5,37) ili baricitinib, lijek koji pripada inhibitorima janus kinaze (38). Kod kritičnih oblika koriste se prikladne mjere intenzivnog liječenja, a u sepsi i šoku koriste se antibiotici širokog spektra, nadoknada tekućine kristaloidima te hemodinamska potpora vazopresorima (5).

Prevenција COVID-19

Iako se primjenjuju brojne epidemiološke mjere socijalne distance, pojačane higijene ruku i nošenja zaštitne opreme, cijepljenje je zasad najučinkovitija mjera prevencije SARS-CoV-2 infekcije (37,39). Iako pojavom novih varijanti dolazi do ponovnih infekcija, cjepivo se pokazalo učinkovitim u sprječavanju težih oblika bolesti, te su ishodi u cijepljenih hospitaliziranih bolesnika bolji u usporedbi s necijepljenima (40). U Republici Hrvatskoj je, kao i u Europi, trenutno odobreno šest cjepiva (41).

Dva su cjepiva bazirana na jednolančanoj glasničkoj ribonukleinskoj kiselini (mRNA, eng. *messenger ribonucleic acid*), koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2, zatim rekombinantno cjepivo bazirano na adenovirusu čimpanze koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2, rekombinantno cjepivo bazirano na adenovirusu tipa 26 koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 te adjuvatno cjepivo koje je bazirano na rekombinantnom proteinu šiljka virusa SARS-CoV-2.

U imunokompromitiranih pojedinaca kod kojih se ne može dobiti zadovoljavajući imunosni odgovor na cjepivo ili kod pojedinaca kod kojih nije moguće docjepljivanje zbog teške reakcije na prethodnu dozu, odobreno je korištenje predekspozicijske profilakse monoklonskim protutijelima i to kombinacijom tixagevimaba i cilgavimaba (37).

Varijante Omikrona imaju replikacijsku prednost nad prošlim varijantama i uspijevaju izbjeći humoralni imunosni odgovor induciran infekcijom i cjepivom, ali uzrokuje uglavnom blaže kliničke slike. Danas postoje bivalentna docjepna mRNA cjepiva koja omogućuju stvaranje višeg titra protutijela na omikron varijantu od prethodnih cjepiva. Iako je cjepivo manje učinkovito u sprječavanju zaraze omikron varijantom nego što je to bio slučaj s ostalim varijantama SARS-CoV-2, i dalje je visoko učinkovito u sprječavanju teških oblika bolesti (40).

1.2. Ishod i dugoročne posljedice COVID-19; sindrom postintenzivne skrbi (PICS)

Procjenjuje se da se u 10% ljudi inficiranih SARS-CoV-2 virusom razvije neki oblik produljenog COVID-a, bilo pulmonalni, bilo ekstrapumonalni (47,48). U bolesnika koji su bili hospitalizirani tijekom COVID-19, čak i nakon 6 mjeseci javljaju se tegobe poput pojačanog umora, slabosti mišića, anksioznosti, depresije i kognitivnih poteškoća uz mnoge druge, nešto rjeđe prijavljene (48). Poznato je da se mogu javiti i poremećaji u radu bubrega, novonastali dijabetes ili venska tromboembolijska bolest (48).

Sindrom postintenzivne skrbi (PICS, eng. *Post-Intensive Care Syndrome*) označava pogoršanje kliničkog stanja i kvalitete života u ljudi koji su boravili u jedinicama intenzivnog liječenja, a javlja se kao posljedica kritičnog zdravstvenog stanja zbog kojeg je bolesnik boravio u JIL-u, kao i zbog primjenjivanih metoda liječenja. U sklopu sindroma javljaju se fizičke, kognitivne i mentalne poteškoće, čija pojava i prognoza ne ovisi samo o dijagnozi pri primitku u JIL, već i o težini stanja, komorbiditetima, ali i o socio-ekonomskom statusu pojedinog pacijenta i države u kojoj živi i liječi se (49).

Godinu dana nakon otpusta iz JIL-a, čak 50% pacijenata ima novonastale fizičke, kognitivne ili mentalne poteškoće, a pacijenti koji su preboljeli ARDS pokazuju poteškoće u gotovo svim domenama PICS-a. Od fizičkih poteškoća najčešće se radi o slabosti mišića, gubitku na tjelesnoj masi te umoru. Procjenjuje se da su ove poteškoće rjeđe, slabije i da brže prolaze u pacijenata koji su boravili u JIL-u zbog COVID-19 u odnosu na pacijente koji su ondje boravili zbog druge bolesti (49).

U pacijenata koji su boravili u JIL-u zbog ARDS-a generalizirani deficiti u kognitivnom spektru godinu dana nakon otpusta zabilježeni su u 30% do 46% pacijenata, a od poteškoća s mentalnim zdravljem najčešće su prisutni depresija, anksioznost i PTSP. I ove su poteškoće rjeđe u pacijenata koji su u JIL-u boravili zbog COVID-19, nego u ostalih JIL pacijenata (49).

Kao važan faktor u procjeni kvalitete života uzima se zaposlenost. Prema dosad dostupnim podacima, većina se onih koji su boravili u JIL-u u sklopu COVID-19 vrati na posao u prvih 6 mjeseci nakon otpusta, iako neke studije opisuju da je sposobnost obavljanja posla smanjena u odnosu na razdoblje prije bolesti. Smatra se da je otežan povratak na posao uzrokovan multifaktorijalno, a ne samo prisutnim zdravstvenim tegobama. Na primjer, ljudi iz socio-ekonomski slabije razvijenih područja imaju veću šansu oboljeti od COVID-a i od njega umrijeti, a također se procjenjuje da imaju lošije dugoročne ishode od ljudi iz socioekonomski razvijenijih područja (49,50).

Smrtnost u COVID-u prema dosadašnjim analizama iznosi 2.3%, ali kako u taj izračun nisu ubrojeni asimptomatski pacijenti kojih je značajan broj, procjenjuje se da je ona manja i da u necijepljenih iznosi između 0.5 i 1%, s varijabilnošću među rizičnim skupinama (51). Među hospitaliziranim pacijentima, necijepljeni imaju veći rizik teškog oblika bolesti i smrtnog ishoda (52), i smrtnost je hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 veća nego u onih s influencom (53). Prema studiji iz Sjedinjenih Američkih Država, smrtnost hospitaliziranih pacijenata iznosila je 11.4%, s tim da je varirala tijekom nekoliko mjeseci (54). Za pacijente s kritičnim oblikom COVID-19 prognoza je loša i smrtnost varira od 25 do 50% i najčešće je uzrokovana ARDS-om (55).

2. CILJ RADA

Opći je cilj ovoga rada ispitati promjenu kvalitete života u pacijenata koji su preboljeli teški oblik COVID-19 bolesti i bili liječeni u JIL-u Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ te eventualnu prisutnost dugoročnih tegoba.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 24. veljače do 24. ožujka 2022. godine. Tijekom navedenog razdoblja retrospektivno su prikupljeni podaci o pacijentima koji su liječeni u JIL-u Klinike radi teškog oblika COVID-19 bolesti od 11. ožujka 2020. do 31. kolovoza 2021. te su otpušteni na daljnju kućnu njegu ili u drugu ustanovu.

U istraživanje su uključeni pacijenti koji su zadovoljili sljedeće uključne kriterije:

1. Dob iznad 18 godina
2. Boravak u JIL-u uslijed teškog oblika COVID-19
3. Preživljenje akutne bolesti, odnosno otpust iz JIL-a na kućnu njegu ili u drugu ustanovu (bez smrtnog ishoda)
4. otpust iz JIL-a najmanje 6 mjeseci prije anketiranja

Isključni kriteriji bili su:

1. Smrtni ishod u prvih 30 dana nakon otpusta
2. Nemogućnost kontaktiranja bolesnika (nedostupan telefonski broj i sl.)
3. Odbijanje sudjelovanja u istraživanju.

Retrospektivno su, iz dostupne medicinske dokumentacije zabilježeni: ime i prezime bolesnika, kontakt telefon, dob, spol, komorbiditeti (koji su za potrebe statističke analize izraženi i u obliku Charlsonina indeksa (CCI, eng. *Charlson comorbidity indeks*) (56), način mehaničke ventilacije ili oksigenoterapije, duljina boravka u JIL-u te komplikacije bolesti ili liječenja.

Ispitanici su telefonski kontaktirani i svima im je na razumljiv način objašnjen razlog poziva i cilj istraživanja te im je ponuđeno sudjelovanje. S obzirom na telefonsko (dislocirano) provođenje ispitivanja, pismeni pristanak od bolesnika nije zatražen, već se usmeni smatra dostatnim. Nakon prihvaćanja sudjelovanja, provedena je kratka anketa kojom se nastojala procijeniti promjena kvalitete života u odnosu na razdoblje prije bolesti.

Telefonskim razgovorom bolesnici su upitani o pitanjima vezanima za kvalitetu života koja su preuzeta te prilagođena iz 15D standardiziranog upitnika (57) koji procjenjuje aktualnu kvalitetu života. Pitanja su preuzeta i prilagođena na način da su bolesnici zamoljeni da procijene promjenu stanja u pojedinim dimenzijama 15D upitnika u odnosu na razdoblje prije hospitalizacije u JIL-u i ocjene ih predloženom skalom za tu dimenziju iz upitnika.

Prikupljeni su podatci obrađeni u programima Excel, Jamovi (58), MedCalc statistical software. Grafički su prikazi izrađeni u programima draw.io (59) te BioRender ((60). Vrijednost pogreške tipa I (α) postavljena je na 0,05. Rezultati koji opisuju karakteristike ispitanika sažeti su odgovarajućim metodama deksriptivne statistike: rezultati kategoričkih varijabli prikazani su kao broj N te udio izražen kao postotak, a kontinuiranih varijabli kao prosječna vrijednost ($\pm$ standardna devijacija) u slučaju parametrijski, te kao medijan (donja (Q1) i gornja (Q3) kvartila) u slučaju neparametrijski distribuiranih varijabli. Procjena normalne distribucije varijabli učinjena je grafičkim prikazivanjem u obliku histograma te formalno D'Agostino-Pearsonovim testom, a potencijalna korelacija varijabli od interesa ispitana je pomoću korelacijske matrice. S obzirom na neparamterijski karakter varijabli korištena je Spearmanova korelacija.

Provedeno istraživanje odobrilo je Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (broj odobrenja: 01-327-1-2022).

4. REZULTATI

U razdoblju probira bolesnika (od 11.ožujka 2020. do 31. kolovoza 2021.) u JIL-u je bilo hospitalizirano N= 450 punoljetnih bolesnika, a od tog je uključne kriterije zadovoljilo N= 139 (30.9%) bolesnika. N=51 (36.7%) bolesnika je isključeno [N=48 (94,1%) radi nemogućnosti kontaktiranja, N=0 (0 %) radi odbijanja, N=3 (5.9%) radi smrti u prvih 30 dana nakon otpusta]. U istraživanje je stoga uključeno N= 88 bolesnika.

Ispitanici su bili većinom muškarci (N=63, 71.6%), prosječna dob ispitanika u času hospitalizacije bila je 57 (± 13) godina, a u JIL-u su boravili prosječno 9.5 dana (medijan 6-20). Mehanički je bilo ventilirano 36 bolesnika (40.1%), dok je vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji iznosilo 14.5 dana (medijan 4.5-28.5). CCI u času hospitalizacije iznosio je 2 (medijan 1-3). Deskriptivni su podatci sažeto prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz retrospektivno prikupljenih karakteristika bolesnika te opći podatci o praćenju

		Vrijednost
Broj ispitanika (N)		88
Dob (prosječan broj godina ($\pm$ SD))		57 (± 13)
Spol	Muškaraca (N (%))	63 (71.6%)
	Žena (N (%))	25 (28.4%)
Charlsonin indeks komorbiditeta (medijan (Q1-Q3))		2 (1-3)
Broj dana akutne bolesti do prijema u JIL (prosječna vrijednost ($\pm$ SD))		10 (± 3)
Boravak u JIL-u (medijan dana (Q1-Q3))		9.5 (6-20)
Mehanička ventilacija (N (%))		36 (40.1%)
Duljina mehaničke ventilacije (medijan dana (Q1-Q3))*		14.5 (4.5-28.5)
Kortikosteroidi u terapiji		74 (84.1%)

*u obzir uzeti samo bolesnici na mehaničkoj ventilaciji

Tablica 2. Poteškoće koje su ispitanici prijavili (neovisno o intenzitetu promjene).

Ispitanici koji su prijavili barem jednu poteškoću (N (%))	Muškarci (N(%))	71 (80.7%)	50 (70.4%)
	Žene (N(%))		21 (29.6%)
Ispitanici na MV (N (% od svih MV ispitanika))	28 (77.8%)		
Ispitanici bez MV (N (% od svih ispitanika bez MV)	41 (78.8%)		
Pokretljivost (N (% od svih ispitanika))	38 (43.2%)		
Vid (N (% od svih ispitanika))	1 (1.1%)		
Sluh (N (% od svih ispitanika))	3 (3.4%)		
Disanje (N (% od svih ispitanika))	52 (59.1%)		
Spavanje (N (% od svih ispitanika))	12 (13.6%)		
Hranjenje (N (% od svih ispitanika))	2 (2.3%)		
Govor (N (% od svih ispitanika))	4 (4.5%)		
Ekskrecija (N (% od svih ispitanika))	2 (2.3%)		
Svakodnevne aktivnosti (N (% od svih ispitanika))	24 (27.3%)		
Mentalna funkcija (N (% od svih ispitanika))	32 (36.4%)		
Nelagoda (N (% od svih ispitanika))	2 (2.3%)		
Depresija (N (% od svih ispitanika))	10 (11.4%)		
Uznemirenost (N (% od svih ispitanika))	14 (15.9%)		
Vitalnost (N (% od svih ispitanika))	2 (2.3%)		
Seksualna aktivnost (N (% od svih ispitanika))	0 (0%)		

MV: mehanička ventilacija

Poteškoće je prijavio 71 (80.7%) ispitanik, od čega su se podjednako pojavile u uzorku žena (N=21, 84%) i muškaraca (N=50, 79.4%), ali kako ispitanicima dominiraju muškarci, u dijelu ispitanika koji su razvili poteškoće također dominiraju muškarci (70.4%). Među mehanički ventiliranim pacijentima poteškoće je prijavilo 28 ispitanika (77.8%), a među onima koji nisu bili na mehaničkoj ventilaciji 41 ispitanik (78.9%) (Tablica 2).

Od svih dimenzija 15D upitnika ispitanici su najčešće navodili promjene u obliku tegoba zaostalih nakon hospitalizacije u dimenzijama disanja (N=52, 59.1% ispitanika), pokretljivosti (N=38, 43.2% ispitanika), mentalne funkcije (N=32, 36.4% ispitanika) te svakodnevnih aktivnosti (N=24, 27.3% ispitanika) (Tablica 2).

Promjene u odnosu na stanje prije hospitalizacije najviše je ispitanika prijavilo u dimenziji disanja. Tegobe su se javljale u obliku bržeg zamaranja te kratkog daha pri sportskoj aktivnosti (N=10, 19.2%), dugom hodaњу ili penjanju uz stube (N=40, 76.9%), a kod nekih i pri hodaњу po ravnom ili vršenju svakodnevnih aktivnosti (N=2, 3.8%). U ispitanika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji poteškoće s disanjem javile su se u njih 19 (52.8%), a u onih koji nisu bili mehanički ventilirani u 65.4% (N=34) (Tablica 3).

Tegobe koje su ispitanici prijavljivali u dimenziji pokretljivosti kretale su se od onih koje dozvoljavaju samostalno kretanje po kući dok je pomoć potrebna pri penjanju ili silasku sa stuba (N=32, 84.2%), do onih pri kojima je pomoć ortopedskog pomagala ili druge osobe bila nužna već i u kući (N=6, 15.8%) (Tablica 3).

Od promjena u kognitivnim funkcijama najčešće su prijavljivane blaže poteškoće u pamćenju i manjak koncentracije koji ne utječu na normalno funkcioniranje (N=30, 93.8%), ali u 2 su pacijenta (6.2%) poteškoće s pamćenjem bile značajne u toj mjeri da su morali promijeniti posao (Tablica 3).

U dimenziji svakodnevnih aktivnosti 24 su ispitanika (27.3%) navela da ih uglavnom uspijevaju obaviti, ali uz blaže poteškoće, da se ne osjećaju kao prije hospitalizacije.

Od ostalih dimenzija, 12 je ispitanika (13.6%) prijavilo poteškoće sa spavanjem (nemogućnost usnivanja ili održavanja sna), a od toga njih 6 (50.0%) svakodnevno koristi tablete za spavanje (Tablica 3). Sniženo raspoloženje kao poteškoću je navelo 10 ispitanika (11.4%), a uznemirenost i razdražljivost njih 14 (15.9%).

Tablica 3. Detaljniji opis promjena u određenim dimenzijama prema prijavljenim stupnjevima poteškoća.

DISANJE	
Ispitanici na MV (N, (%))	19 (52.8%)
Ispitanici bez MV (N (%))	34 (65.4%)
Poteškoće pri sportskoj aktivnosti (N (%))	10 (19.2%)
Poteškoće pri penjanju uz stube (N (%))	40 (76.9%)
Poteškoće pri hodanju po ravnom (N (%))	2 (3.8%)
POKRETLJIVOST	
Samostalni, pomoć pri penjanju uz stube (N (%))	32 (84.2%)
Pomoć nužna pri kretanju po kući (N (%))	6 (15.8%)
KOGNITIVNE FUNKCIJE	
Blaže poteškoće, normalno funkcioniranje (N (%))	30 (93.8%)
Značajne poteškoće (N (%))	2 (6.2%)
SPAVANJE	
Teško usnivanje ili održavanje sna, ne koriste lijekove (N (%))	6 (50.0%)
Značajne poteškoće i uz lijekove (N (%))	6 (50.0%)

MV: mehanička ventilacija

Tablica 4. Podaci dobiveni praćenjem. Ocijenjene su promjene na skali od 0 (nema promjene) do 4 (promjene značajnog intenziteta) prema dimenzijama. U tablici su izdvojene samo one dimenzije u kojima je uočena promjena.

Prosječno vrijeme praćenja ($\pm$ SD) u mjesecima	14.8 ($\pm$ 4.19)
Broj umrlih tijekom praćenja	0 (0%)
Zbroj unutar 15 dimenzija (medijan zbroja (Q1-Q3))	3 (1-5.75)
Pokretljivost (medijan (Q1-Q3))	0 (0-2)
Disanje (medijan (Q1-Q3))	1 (0-2)
Svakodnevne aktivnosti (medijan (Q1-Q3))	0 (0-1)
Mentalna funkcija (medijan (Q1-Q3))	0 (0-1)

Tablica 5. Korelacijska matrica za varijable od interesa.										
		Disanje	Zbroj promjena u dimenzijama	CCI	Trajanje MV	Dob	Duljina hospitalizacije	Broj dana u JIL-u	Svakodnevne aktivnosti	Mentalna aktivnost
Disanje	Spearmanov ρ	—								
	p-vrijednost	—								
Zbroj promjena u dimenzijama	Spearmanov ρ	0.656	—							
	p-vrijednost	< .001	—							
CCI	Spearmanov ρ	-0.029	0.064	—						
	p-vrijednost	0.790	0.559	—						
Trajanje MV	Spearmanov ρ	-0.080	0.059	-0.047	—					
	p-vrijednost	0.460	0.588	0.664	—					
Dob	Spearmanov ρ	-0.060	0.033	0.808	-0.010	—				
	p-vrijednost	0.580	0.759	< .001	0.928	—				
Duljina hospitalizacije	Spearmanov ρ	0.190	0.135	-0.043	0.595	0.078	—			
	p-vrijednost	0.079	0.216	0.694	< .001	0.475	—			
Broj dana u JIL-u	Spearmanov ρ	0.104	0.108	-0.147	0.702	-0.090	0.720	—		
	p-vrijednost	0.338	0.321	0.172	< .001	0.404	< .001	—		
Svakodnevne aktivnosti	Spearmanov ρ	0.265	0.571	0.114	0.064	0.026	-0.065	-0.030	—	
	p-vrijednost	0.013	< .001	0.291	0.558	0.809	0.553	0.783	—	
Mentalna aktivnost	Spearmanov ρ	0.272	0.539	-0.028	0.009	-0.019	0.047	0.016	0.141	—
	p-vrijednost	0.011	< .001	0.796	0.938	0.862	0.670	0.883	0.192	—

CCI, Charlsonin indeks (eng. *Charlson comorbidity indeks*)

5. RASPRAVA

Rezultati ovoga ispitivanja pokazali su da je većina ispitanika imala barem neku poteškoću u trenutku anketiranja. Za neke je trenutak anketiranja bio 6 mjeseci nakon otpusta, za neke godinu dana, a za neke i nakon godinu i pol dana od otpusta, tako da je uzorak bio dosta heterogen, ne samo zbog različitog trenutka u odnosu na otpust u kojemu su bili anketirani, već i zato što su pripadali različitim valovima pandemije i bili pogođeni različitim sojevima virusa. Ipak, uzorak ispitanika nije se pokazao dovoljno velikim za dodatne analize pojave tegoba u odnosu na valove pandemije i sojeve.

Najčešće prijavljivane tegobe bile su u dimenziji disanja, a ostale tri dimenzije s najčešće prijavljenim poteškoće bile su mentalno funkcioniranje, kognitivne sposobnosti i svakodnevne aktivnosti. Dimenzije u kojima su se tegobe javile odgovaraju onima koje su se razvile u pacijenata nakon preboljelog ARDS-a u sklopu sindroma postintenzivne skrbi (61) te u bolesnika koji su bili hospitalizirani u sklopu COVID-19 (48,62,63).

U studiji Huanga i suradnika, koja je pratila pacijente koji su bili hospitalizirani u sklopu COVID-19, 76% ispitanika prijavilo je barem jednu tegobu 6 mjeseci nakon otpusta, i to češće žene (48). U našoj je studiji taj postotak bio nešto veći (80.7% ispitanika) s tim da je i veličina uzorka višestruko manja (N=88 naspram N=1733). Kako u našoj studiji uzorkom ispitanika prevladavaju muškarci (71.6%), u sličnom postotku prevladavaju i među ispitanicima koji su prijavili tegobe. U uzorku žena i u našoj su studiji nešto češće bile prijavljene tegobe (84% naspram 79.4% u muškaraca), ali uzorak je žena malen, dok su u velikom uzorku ispitanika Huanga i suradnika i žene i muškarci bili približno jednako zastupljeni (48). Razlika prema toj studiji je u tome što su kog Huanga i suradnika bili obuhvaćeni svi odjeli, dok su u ovo istraživanje uključeni samo pacijenti iz JIL-a.

Prema Huangu i suradnicima, među najčešćim tegobama koje su ispitanici prijavili bili su slabost ili mišićna slabost (63%) te poteškoće sa spavanjem (26%) te anksioznošću i depresijom. U ovom istraživanju nismo imali dimenziju slabosti ili mišićne slabosti kao zasebne, već su ispitanici opisivali slične tegobe u području dvaju dimenzija – pokretljivosti i disanja, gdje su najčešće prijavljene tegobe. U dimenziji pokretljivosti 43.2% ispitanika prijavilo je poteškoće koje nisu imali prije hospitalizacije i preboljenja COVID-a 19, a razlozi su bili, osim slabosti mišića, mialgije i artralgijske, neuropatije, ili amputacije dijelova uda. U dimenziji disanja tegobe je prijavilo 59.1% ispitanika, a pojavile su se u obliku pojačanog i bržeg zamaranja, kratkog daha ili suhog kašlja. Ova je dimenzija pokazala blagu korelaciju i

s dimenzijom svakodnevnih aktivnosti, što je očekivano jer brže zamaranje koje su ispitanici navodili utječe na sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

U prospektivnoj kohortnoj studiji Gamberinija i suradnika, koja je pratila mehanički ventilirane pacijente koji su u JIL-u boravili u sklopu COVID-19 do godinu dana nakon otpusta, dispneja je opisana kao najčešća tegoba te je godinu dana nakon otpusta bila prisutna u 58.4% ispitanika (62). Razlika je ovog istraživanja prema studiji Gamberinija i suradnika u tome što su ovim istraživanjem bili obuhvaćeni i pacijenti koji nisu bili mehanički ventilirani. Ako izdvojimo samo one ispitanike koji su bili na mehaničkoj ventilaciji, njih 52.8% navelo je probleme s disanjem, što je sličan postotak, iako je naš uzorak mehanički ventiliranih pacijenata bio značajno manji (N=36 prema N=178). Druga najčešće prijavljena tegoba u njihovoj studiji bila je artromialgija (34.8%).

Poteškoće u dimenziji kognitivnih sposobnosti javljaju se u više od polovice pacijenata koji su preživjeli ARDS.(61) U prospektivnoj multicentričnoj studiji koja je pratila 174 pacijenta s ARDS-om, uočeno je da je 36% pacijenata imalo značajne kognitivne poteškoće 6 mjeseci nakon otpusta iz JIL-a, a 25% nakon godine dana (63). U našem je istraživanju taj postotak 36.4%, s tim da u većine ispitanika ove poteškoće ne ograničavaju normalno funkcioniranje.

Na uzorku ispitanika u našem istraživanju nije uočena korelacija između dobi, CCI-ja, duljine hospitalizacije, boravka u JIL-u ili na mehaničkoj ventilaciji i promjena u pojedinim dimenzijama. Pronađena je blaga pozitivna korelacija među dimenzijama disanja i svakodnevne aktivnosti te disanja i mentalne aktivnosti. U studij Huanga i suradnika pronađena je pozitivna korelacija između dobi i poremećaja plućne difuzije, slabosti i mišićne slabosti, dok nije pronađena korelacija s razvojem anksioznosti ili depresije (48).

Provedeno istraživanje ima nekoliko nedostataka. Budući da se radilo o presječnom istraživanju, pacijenti su anketirani samo jednom i to svatko u različitom periodu svojega oporavka (neki 6 mjeseci nakon otpusta, neki i godinu i pol nakon), istraživanje ne pokazuje dinamiku pojave, pogoršanje ili poboljšanja stanja u određenim dimenzijama. Radi se o unicentričnoj studiji i uzorak ispitanika je malen te bi za detaljnije analize trebalo ispitivanje provesti na većem uzorku pacijenata. Također, rezultati u dimenziji seksualne aktivnosti, gdje nema niti jedne prijavljene poteškoće, nisu realan pokazatelj stanja, budući da se pretpostavlja da je mnogima zbog prirode pitanja bilo nelagodno dati iskren odgovor, a dijelu ispitanika ovo pitanje nije bilo niti postavljeno (dislocirano telefonsko provođenje ankete, nestrpljivost ispitanika i slično).

6. ZAKLJUČAK

Pacijenti liječeni u JIL-u uslijed teškog COVID-19 izdvajaju se među ostalima oboljelima od ove bolesti, kako po težini bolesti, tako i po intenzivnim metodama liječenja kojima su bili podvrgnuti. Kod njih se uz tegobe koje se dugoročno javljaju nakon infekcije SARS-CoV-2 javljaju i tegobe koje su posljedica intenzivnih metoda liječenja. Ovim se istraživanjem pokazalo da su u većine tih pacijenata tegobe u fizičkom, kognitivnom i mentalnom funkcioniranju prisutne mjesecima nakon otpusta te da utječu na kvalitetu njihova života.

7. ZAHVALE

Prije svega, želim zahvaliti svom mentoru, doc.dr.sc. Vladimiru Krajnoviću, na svim pruženim prilikama, predanom trudu, motivaciji prilikom izrade ovoga rada i doista beskonačnom strpljenju. Doc. Krajnović mi je, u razdoblju pandemije i kada je to bilo otežano, omogućio izradu znanstvenog rada i uvijek je bio dostupan za pitanja i otvoren za prijedloge. Zaista sam sretna sam što sam imala ovako pristojnog i smirenog mentora s kojim sam mogla iskreno komunicirati i od njega učiti.

Veliko hvala i svim ispitanicima koji su izdvojili svoje vrijeme, spremno odgovarali na pitanja i dijelili informacije o svojem stanju, ali i misli i dojmove o iskustvu boravka na odjelu i o životu. Bez njih ovo istraživanje ne bi bilo moguće, a svojim su me riječima često i motivirali i uljepšali mi dan!

Zahvaljujem i doc. dr.sc. Marku Kutleši koji je podijelio sa mnom tablice s prikupljenim podacima te je na taj način uvelike olakšao moj zadatak, kao i cijelom osoblju Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju koje me ugostilo prilikom izrade ovog istraživanja.

Budući da ovaj rad predstavlja završetak mog studija, ovdje želim zahvaliti i svim kolegama koje sam upoznala na fakultetu i cimericama koje sam imala u studentskom domu. Također, želim zahvaliti i svim onim profesorima, nastavnicima i liječnicima koji su bili spremni podijeliti svoja znanja i vještine i kojima je stalo do obrazovanja budućih liječnika.

Mojim divnim prijateljima, od kojih sam neke upoznala na ovome studiju, a neke puno prije, najveće hvala za strpljenje, razumijevanje, podršku i ljubav.

Naposlijetku, želim zahvaliti svojim roditeljima Ivi i Mandici, braći Davoru i Ivanu, kao i ostatku obitelji na kontinuiranoj ljubavi i podršci koju su mi pružali tijekom studiranja i koju mi pružaju kroz život.

8. LITERATURA

1. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Vol. 85, *Infection, Genetics and Evolution*. Elsevier B.V.; 2020.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Feb 6];17(3):181–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/>
3. Kumar A, Singh R, Kaur J, Pandey S, Sharma V, Thakur L, et al. Wuhan to World: The COVID-19 Pandemic. Vol. 11, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
4. Lazić N, Lazić V, Kolarić B. First three months of COVID-19 in Croatia, Slovenia, Serbia and Federation of Bosnia and Herzegovina – comparative assessment of disease control measures. *Infektoloski Glasnik*. 2020 Nov 1;40(2):43–9.
5. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Vol. 97, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 312–20.
6. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
7. Kenneth McIntosh M. COVID-19: Clinical features. In: UpToDate, Martin S Hirsch, MD (Ed), UpToDate, Milana Bogorodskaya, MD (Ed). (Accessed on September 15, 2022.). 2022.
8. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*. 2021 Dec 16;26(50).
9. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections among the Tested Population and Individuals with Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2021.
10. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May 1;63(5):706–11.
11. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jun 1;221(11):1770–4.
12. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020 Jun 1;69(6):1002–9.
13. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings

- has COVID-19 disease. Vol. 2020, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
14. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020 Oct 1;22(9):481–8.
 15. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. Vol. 95, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2020. p. 1124–6.
 16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
 17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:145–7.
 18. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 1;46(6):1089–98.
 19. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683–90.
 20. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1366–72.
 21. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ.* 2020 Mar 26;368.
 22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
 23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1033–4.
 24. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine.* 2020 Jun 25;382(26):2574–6.
 25. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2021 May 1;16(5 May).
 26. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, et al. High Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 Infection on Invasive Mechanical Ventilation SARS-Severe Acute Respiratory Syndrome MERS-Middle East Respiratory Syndrome EMR-Electronic Medical Record PEEP-Positive end-expiratory pressure ARDS-Acute Respiratory Distress Syndrome DAD-Diffuse Alveolar Damage.

27. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. Vol. 399, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2022. p. 757–68.
28. Kimberly Hanson AE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, et al. Last updated December 23, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing [Internet]. Available from: www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx.
29. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of COVID-19-Frequently-Asked Questions.
30. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Aug 26;2020(8).
31. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses-Wisconsin, September-October 2020 [Internet]. Available from: <https://cdn.ymaws.com/www.cste>.
32. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for severe acute respiratory syndrome–related Coronavirus 2: A narrative review. Vol. 173, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2020. p. 450–60.
33. Jacobs JL, Bain W, Naqvi A, Staines B, Castanha PMS, Yang H, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viremia Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Severity and Predicts Clinical Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 May 1;74(9):1525–33.
34. Prebensen C, Myhre PL, Jonassen C, Rangberg A, Blomfeldt A, Svensson M, et al. SARS-CoV-2 RNA in plasma is associated with ICU admission and mortality in patients hospitalized with COVID-19.
35. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Ji BA, Choi W, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.
36. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Vol. 39, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier USA; 2020. p. 405–7.
37. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 1.9.2022. COVID-19 Treatment Guidelines 2 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
38. Arthur Y Kim MFRTGMF. COVID-19: Management in hospitalized adults, In: UpToDate, Martin S Hirsch, MD (Ed); Allyson Bloom, MD (Ed).
39. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
40. Kathryn M Edwards MWAOM. COVID-19: Vaccines; In: UpToDate, Martin S Hirsch, MD (Ed), Allyson Bloom, MD (Ed). 2022.

41. HALMED; <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/>. 2022.
42. European Medicines Agency (EMA); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>. 2022.
43. European Medicines Agency (EMA); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>. 2022.
44. European Medicines Agency (EMA); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>. 2022.
45. European Medicines Agency (EMA); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>. 2022.
46. European Medicines Agency (EMA); <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>. 2022.
47. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *The BMJ*. 2020 Aug 11;370.
48. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
49. Rasulo FA, Piva S, Latronico N. Long-term complications of COVID-19 in ICU survivors: What do we know? *Minerva Anestesiol*. 2022 Jan 1;88(1–2):72–9.
50. McPeake J, Shaw M, Mactavish P, Blyth KG, Devine H, Fleming G, et al. Long-Term outcomes following severe COVID-19 infection: A propensity matched cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2021 Dec 1;8(1).
51. Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1469–88.
52. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults with COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 2195–8.
53. Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *The BMJ*. 2020 Dec 15;371.
54. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends among U.S. Adults Hospitalized with COVID-19, March to December 2020. Vol. 174, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2021. p. 1409–19.
55. George L Anesi MMM. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult, In: UpToDate, Scott Manaker, MD, PhD (Ed), Geraldine Finlay, MD (Ed), Allyson Bloom, MD (Ed). 2022.
56. Austin SR, Wong YN, Uzzo RG, Beck JR, Egleston BL. Why summary comorbidity measures such as the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser score work. *Med Care*. 2015;53(9):e65–72.

57. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: Properties and applications. In: *Annals of Medicine*. Royal Society of Medicine Press Ltd; 2001. p. 328–36.
58. The-jamovi-project. JAMOVİ [Internet]. 2020. Dostupno na: <https://www.jamovi.org>.
59. diagrams.net [Internet]. 2021. Dostupno na: <https://app.diagrams.net/>.
60. BioRender.com [Internet]. 2021. Dostupno na: <https://app.biorender.com/>.
61. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016 May 1;42(5):725–38.
62. Gamberini L, Mazzoli CA, Prediletto I, Sintonen H, Scaramuzzo G, Allegri D, et al. Health-related quality of life profiles, trajectories, persistent symptoms and pulmonary function one year after ICU discharge in invasively ventilated COVID-19 patients, a prospective follow-up study. *Respir Med*. 2021 Nov 1;189.
63. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, et al. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: Prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ (Online)*. 2013 Apr 20;346(7904).

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. lipnja 1996. u Đakovu, gdje sam završila osnovnu školu „Vladimir Nazor“ i opću gimnaziju „Antun Gustav Matoš“.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Tijekom studija volontirala sam u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi u Gornjoj Bistri te u Udruzi Krijesnica.

U akademskoj godini 2020./2021. sudjelovala sam u projektu „Volontiraj na Zaraznoj“ Studentske sekcije za infektologiju, u kojem sam kao student volontirala na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom pandemije. Za taj sam projek, skupa s ostalim studentima volonterima, dobila Rektorovo priznanje.

Iduće sam godine bila i dio vodstva Studentske sekcije za infektologiju gdje sam se pridružila organizaciji radionica i predavanja te nastavila sudjelovati u organizaciji volontiranja i samom volontiranju.

Tijekom kolovoza 2022. boravila sam na stručnoj praksi na odjelu infektologije u CHU Saint-Étienne (*Centre Hospitalier Universitaire De Saint-Etienne*) u Francuskoj.

Aktivno se služim engleskim i ruskim jezikom te pasivno njemačkim.