

Analiza post-COVID poliradikuloneuritisa hospitaliziranih u Kliničkom bolničkom centru Split u jednogodišnjem razdoblju

Dunkić, Niko

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:802832>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

NIKO DUNKIĆ

**ANALIZA POST-COVID POLIRADIKULONEURITISA HOSPITALIZIRANIH U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U JEDNOGODIŠNJEM RAZDOBLJU**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Ivica Bilić

Split, srpanj 2022.

**SVUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

NIKO DUNKIĆ

**ANALIZA POST-COVID POLIRADIKULONEURITISA HOSPITALIZIRANIH U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U JEDNOGODIŠNJEM RAZDOBLJU**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Ivica Bilić

Split, srpanj 2022.

Srdačno zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Ivici Biliću na razumijevanju i pomoći pri pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja je bila uz mene cijelo školovanje i bez kojih bi se ovaj cilj činio nedostižnim.

Hvala kolegama i prijateljima uz kojih se svaka prepreka na ovom putu lako mimoilazila te Vam zahvaljujem na najljepšim uspomnama na studentske dane.

„What we do in life, echoes in eternity.“

Maximus Decimus Meridius

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Guillain-Barréov sindrom	2
1.1.1. Epidemiologija	2
1.1.2. Podtipovi.....	3
1.1.3. Patofiziologija.....	5
1.1.4. Uloga protutijela	7
1.1.5. Klinička prezentacija	7
1.1.6. Dijagnoza.....	9
1.1.7. Elektrofiziološki nalazi i nalazi cerebrospinalnog likvora	10
1.1.8. Diferencijalna dijagnoza	12
1.1.9. Terapija	12
1.1.10. Oporavak i ishod	13
1.2. COVID-19 bolest	14
1.2.1. Evolucija koronavirusa	15
1.2.2. Podrijetlo SARS-CoV-2 virusa.....	16
1.2.3. Fizikalno-kemijska svojstva virusa	17
1.2.4. Transmisija virusa.....	17
1.2.5. Ulazak u stanicu i patofiziologija	18
1.2.6. Rizični čimbenici.....	20
1.2.7. Klinička prezentacija	21
1.2.8. Koronavirus i neurologija.....	22
1.2.9. Dijagnoza.....	23
1.2.10. Liječenje i prevencija	24
1.2.11. Komplikacije.....	25
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE	27
2.1. Ciljevi istraživanja	28
2.2. Hipoteza	28
3. ISPITANICI I METODE	29
3.1. Ispitanici	30
3.2. Mjesto istraživanja	30
3.3. Metoda prikupljanja i obrade podataka	30
3.4. Opis istraživanja.....	30
3.5. Statistička obrada.....	31
4. REZULTATI	32

4.1. Dobna i spolna raspodjela pacijenta s Guillain-Barréovim sindromom	33
4.2. Akutni poliradikuloneuritis i COVID infekcija.....	35
4.3. Vremenski interval od preboljenja COVID infekcije do pojave prvih simptoma GBS-a .	36
4.4. Mjesečni prikaz prijema pacijenata u ovisnosti s epidemiološkim podacima COVID infekcije	37
4.5. Trajanje i oblik hospitalizacije.....	38
4.6. Terapija i ishod liječenja.....	39
5. RASPRAVA	40
6. ZAKLJUČCI	45
7. LITERATURA	47
8. SAŽETAK.....	53
9. SUMMARY.....	55
10. ŽIVOTOPIS.....	58

1. UVOD

1.1. Guillain-Barréov sindrom

Guillain-Barréov sindrom (GBS) je akutna upalna i najčešće demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija, prvi put opisana 1916. godine od strane Georges Guillaina, Jean-Alexandre Barréa i Andre Strohla. Nastaje zbog autoimunog odgovora na periferne živce i obično je karakteriziran uzlaznom simetričnom slabošću udova, osjetnim poremećajem te odsutnošću ili smanjenjem dubokim tetivnim refleksima. Nakon iskorjenjivanja poliomijelitisa postaje najčešći uzrok flakcidne paralize na svjetskoj razini (1).

U većine pacijenata pojavi progresivnih neuroloških simptoma prethode zarazne bolesti. Brojne infekcije povezane su s Guillain-Barréovim sindromom, ali ona uzrokovana bakterijom *Campylobacter jejuni* je najčešća. Kod nje postoje čvrsti dokazi koji govore u prilog postojanja molekularne mimikrije između živca i mikrobnog antigena koja je dokazana testom senzibilizacije lipooligosaharidom *C. jejuni* (2).

Klasična prezentacija simptoma koja svoj vrhunac dostigne oko četvrtog tjedna, obično ne predstavlja dijagnostičke izazove, ali vrlo lako se može pogriješiti u dijagnosticiranju ukoliko u razmatranje ne uzmemo atipične varijante. Za potvrdu dijagnoze važni su nam testovi živčane provodljivosti i nalazi cerebrospinalne tekućine s albuminocitološkom disocijacijom iako oba testa mogu biti u granicama referentnih vrijednosti u ranim fazama. Pacijent sa Guillain-Barréovim sindromom zahtijeva pomno praćenje napredovanja bolesti, posebno zbog bulbarne slabosti, autonomne disfunkcije i respiratorne insuficijencije. Do današnjeg dana jedine priznate terapijske metode su terapijska izmjena plazme i primjena intravenskih imunoglobulina. Međutim, to je i dalje vrlo ozbiljna bolest koja unatoč liječenju usmrti približno 5% ljudi, a do 20% preživjelih ne može samostalno hodati unutar prve godine, a čak četvrtini pacijenata potrebna je umjetna ventilacija (1,3).

1.1.1. Epidemiologija

Guillain-Barréov sindrom zabilježen je u mnogima zemljama i ima širok raspon prijavljenih incidencija. Studije iz Sjeverne Amerike i Europe sugeriraju da se incidencija kreće od 0,81 do 1,91 slučaja na 100 000 ljudi u jednogodišnjem razdoblju (medijan 1,11) (3).

Desetak studija izvijestilo je o incidenciji kod djece (0 – 15 godina) i utvrdilo godišnju incidenciju između 0,34 i 1,34/100 000 (4). Učestalost se povećava za 20% svakih 10 godina

starenje, a za razliku od drugih autoimunih bolesti, rizik od Guillain-Barréovog sindroma veći je u muškaraca nego u žena. Većina pacijenata s Guillain-Barréovim sindromom ima neki prethodni događaj koji se dogodio unutar 4 tjedna prije razvoja neuroloških simptoma. U International GBS Outcome Study (IGOS) prethodni je događaj bio zabilježen u 76% bolesnika, uglavnom u vidu infekcija gornjih dišnih puteva sa stopom od 35%, dok je gastroenteritis (27%) bio češći u Bangladešu. Guillain-Barréov sindrom također je povezan s određenim cijepljenjem te primjenom check-point inhibitora u onkologiji. Ostali manje uobičajeni okidači uključuju primjenu gangliozida te operacijske zahvate (3).

Mnogo infekcija povezano je s ovim sindromom, ali samo za neke od njih studije su potvrdile uzročno posljedičnu vezu. Dominira infekcija *C. jejuni* koja se nalazi u 25 – 50% odraslih pacijenata, s većom učestalošću u zemljama Azije. Među ostale infekcije povezane s Guillain Barréovim sindromom spadaju citomegalovirus, Epstein-Barr virus, virus influence A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* te Zika virus i ostali arbovirusi koji se pojavljuju u endemskim područjima. Danas se sve više istražuje povezanost GBS i sa Corona Virus Disease (COVID) infekcijom. Prethodna infekcija utječe na klinički fenotip i prognozu. Tako su infekcije s *C. jejuni* obično povezane s čistim motornim aksonalnim oblikom Guillain-Barréovog sindroma te kao takvi imaju i lošiji ishod (5).

1.1.2. Podtipovi

GBS je potkategoriziran u nekoliko varijanti, a sama klasifikacija se temelji na patologiji, kliničkoj prezentaciji i neurofiziološkim značajkama (Tablica 1). Najčešći podtip koji se manifestira primarno demijelinizirajućim karakteristikama i s povoljnom prognozom je akutna upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija (AIDP). Akutna motorno aksonalna neuropatija (AMAN) rjeđa je varijanta manifestirana prvenstveno ozljedom aksona, čistom zahvaćenošću motorne podjedinice i ima lošiju prognozu. Akutna motorna i senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN) dijeli sličnu patogenezu s AMAN-om s dodatnim senzornim zahvaćanjem.

Miller-Fisherov sindrom (MFS) ima drugačiju kliničku sliku od ostalih varijanti s klasičnom trijadom koja uključuje oftalmoparezu, arefleksiju i ataksiju. Bickerstaffov encefalitis moždanog debla (BBE) manifestira se slično MFS-u uz dodatni nalaz poremećaja svijesti zbog proširenja imunološkog napada na retikularnu formaciju ponsa (6). Također u

slučajevima s Bickerstaffovim encefalitisom moždanog debla u kliničkoj slici dominirala je i hiperrefleksija, kao podrška centralnoj patologiji, dok su kod MFS bolesnici bili areflektični u skladu s perifernom etiologijom (7). U jednim studijama učestalost čistog motornog GBS kretao se od 10 – 18% u Europi do čak 92% u Bangladešu, dok je učestalost MFS-a varirala od 3% u Europi do 34% u istočnoj Aziji (8). Manje uobičajene varijante uključuju faringealno-cervikalno-brahijalnu slabost i pandisautonomiju (6).

Disautonomija i disfunkcija organa ukoliko se pojavi može odmah biti po život opasno stanje. Stopa autonomne disfunkcije u jednoj studiji bila je čak 38% sa stopom smrtnosti od 6% (9). Unatoč svemu jedan od važnijih problema je što čak do 41% pacijenata koji imaju kliničku sliku nalik AIDP ili AMAN ne možemo klasificirati kao takve neurofiziološki (6).

Tablica 1. Prikaz kliničkih podtipova Guillain-Barréovog sindroma.

GBS podtipovi	Kliničke manifestacije	Napomene
AIDP	Multifokalna demijelinizacija, Sekundarna aksonalna degeneracija u malog broja pacijenata, Autonomna disfunkcija, Paraliza kranijalnih živaca, Učestao gubitak osjeta	Najčešći podtip u Europi/SAD-u, 85 – 90% slučajeva, Uglavnom uslijed infekcije Citomegalovirusom i Epstein Barr virusom, Bez pozitivnih protutijela
AMAN	Rijetko zahvaćeni kranijalni živci, Refleksi tetiva očuvani ili pojačani u 20% , Brža progresija i teži oporavak	GM1a i GD1a protutijela, Uglavnom poslije infekcije Campylobacter jejuni
AMSAN	Teži oblik AMAN-a	GM1a i GD1a protutijela
MFS	Oftalmopareza, ataksija i arefleksija, Bez promjene stanja svijesti	GQ1b i GT1a protutijela nalaze se u oko 90% pacijenata, Uglavnom poslije infekcije Campylobacter jejuni ili Haemophilus influenzae
BBE	Oftalmoplegična ataksija, Arefleksija, Bez slabosti udova	GQ1b i GT1a protutijela
Faringealno-cervikalno-brahijalna slabost	Slabost vrata, ruku i orofarinksa bez zahvaćanja donjih udova	GQ1b i GT1a protutijela

AIDP = akutna upalna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija, AMAN = akutna motorno aksonalna neuropatija, AMSAN = akutna motorna i senzorna aksonalna neuropatija, MFS = Miller-Fisher syndrome, BBE = Bickerstaff brainstem encephalitis Preuzeto i prilagođeno prema članku Jasti i suradnici (10) [citirano 22. svibnja 2022] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27292311/>

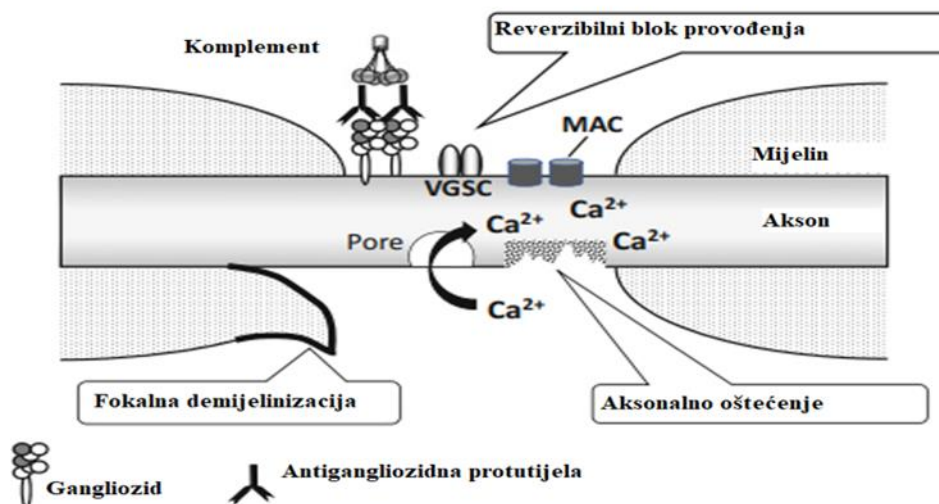
1.1.3. Patofiziologija

Do 1980. GBS se smatrao jedinstvenim entitetom uzrokovanim imunomodulirajućim napadom na komponente mijelina i posljedičnog oštećenja i samog aksona. Vrlo brzo je postalo jasno da se GBS može podijeliti u više podtipova u odnosu na ciljni antigen, a znanje toga je još više produbio pronalazak antiglikolipidnih antitijela. GBS se javlja u zdravih ljudi i obično nije povezan s autoimunim ili drugim sistemskim poremećajima. Kao takav uglavnom je humoralno posredovan, a ne T-stanični poremećaj i u tom kontekstu akutna motorna aksonalna neuropatija pojavljuje se kao napad posredovan antitijelima usred molekularne mimikrije između mikrobnih (tj. glikana) i aksolemalne površinske molekule. Molekularne imitacije su glikani izraženi na lipooligosaharidima prethodnih zaraznih organizama, posebice bakterije *C. jejuni*, koji su sposobni inducirati odgovore protutijela na njih. Anti-ugljikohidratna protutijela neovisna su o infiltraciji T-stanica i sposobna su vezati se na strukturno identične glikane prisutne na živčanim gangliozidima. Anti-gangliozid antitijela kod akutne motoričke aksonalne neuropatije su podklase IgG1 i IgG3 i uglavnom se vežu za GM1 i GD1a gangliozide. U životinjskim modelima, oni induciraju ozljedu aksona fiksiranjem komplementa, regrutiranjem makrofaga i taloženjem tog kompleksa u aksolemalnoj membrani. Ova imunološka kaskada narušava anatomske i fiziološke integritet izloženih živčanih membrana u području živčanih završetaka i Ranvierovim čvorovima, što uzrokuje blokadu provođenja koja je reverzibilna ili u teškim slučajevima rezultira teškom raširenom degeneracijom aksona sa slabim oporavkom (Slika 1). Sličan model je predložen za MFS povezan s anti-GQ1b antitijelima, u kojem je GQ1b gangliozid antigenska meta kojim su posebno obogaćeni motorni živci ekstraokularne muskulature (3).

Naprotiv, mehanizmi uključeni u AIDP manje su jasni jer postoji širok spektar imunoloških stimulansa koji ga mogu uzrokovati, od virusa, bakterija te cjepiva. Drugo, specifični biomarkeri tek se trebaju okarakterizirati, unatoč raširenom pokušaju identificiranja živčanih antigena. Postmortem studije otkrile su da je AIDP karakteriziran infiltracijom T limfocita i makrofaga te posljedičnom demijelinizacijom uzrokovanom makrofagom. Asbury i suradnici 1969. prvi put izvještavaju o segmentalnoj demijelinizaciji ograničenoj na živčane regije infiltrirane T-stanicama i makrofagima u četiri pacijenta koji su umrli od GBS-a. To otkriće dovelo je do shvaćanja da je oštećenje mijelina uzrokovano pretežno aktiviranim makrofagima koji prodiru u bazalnu membranu oko živčanih vlakana dovodeći do demijelinizacije. Nadalje, pacijenti sa akutnim GBS imaju manji periferni broj CD4+ i CD25+

T-stanica u usporedbi s kontrolama, čime se također podupire uloga T stanica u patogenezi GBS-a. Demonstracija proizvoda aktivacije komplekta na površini Schwannovih stanica i identifikacija vezikularne degeneracije mijelina dovela je do hipoteza da komplementarna aktivacija na površini Schwannove stanice dovodi do demijelinizacije. Aktivacija komplekta bila je posredovana vezanjem specifičnih antitijela na epitope Schwannove stanice praćena vezikulacijom mijelina prije invazije makrofaga. Invazija na bazalnu membranu Schwannove stanice pretpostavljena je kao posljedica povećane matrične metaloproteinaze 9 (MMP9). Makrofagi ciljaju antigene na površine Schwannovih stanica ili mijelinske ovojnice preko aktiviranih T stanica i MMP9 zajedno s otrovnim radikalima dušikovog oksida koje oslobađa aktivirani makrofag dovodeći do ozljede Schwannove stanice i naknadne invazije perifernog živca. Nadalje, upalni medijatori i stanice mogu izazvati oštećenje aksona kod teških slučajeva AIDP-a u procesu koji se naziva sekundarna degeneracija (3,5,11).

Različita temeljna patogeneza AMAN-a i AIDP-a rezultira različitim obrascima oporavka. Kod AIDP-a oporavak ovisi o procesu remijelinizacije i stupnju sekundarne aksonalne degeneracije, dok u AMAN-u oporavak ovisi o stupnju aksonskih promjena uzrokovanih taloženje antitijela. Ovaj proces je dodatno kompliciran vezanjem antitijela na aksonalne klice koje sprječava regeneraciju aksona (Slika 1). Zbog toga u malog broja tih pacijenata oporavak je brz (3,5,11).



Slika 1. Blok aksonalnog provođenja na razini Ranvierova čvora uslijed interakcije protutijela i antigena prezentiranim na aksonu i naknadne aktivacije komplekta te posljedične aksonalne degeneracije uslijed utoka iona kalcija ili reverzibilnog bloka provođenja. Izvor Kaida i suradnici (12) [citirano 22. svibnja 2022] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240270/>

1.1.4. Uloga protutijela

Gangliozidi, glikosfingolipidi koji sadrže sijaličnu kiselinu (GSL), raznolike su i vrlo složene molekule smještene prvenstveno na plazma membranama živčanog sustava. Poznato je da gangliozidi igraju važnu ulogu u biološkim funkcijama, kao što su rast i diferencijacija stanica, modulacija prijenosa signala i imunoloških reakcija. Protutijela na gangliozide pronađena su u autoimunim neuropatijama, posebno u GBS. Otprilike 60% pacijenata s GBS-om imaju antigangliozidna protutijela u serumu tijekom akutne faze bolesti (12).

Temeljni mehanizam neuropatije posredovane antitijelima uključuje modulaciju ionskog kanala na Ranvierovim čvorovima, ovisna o komplementu citotoksičnost na čvorovima i završecima motornih živaca i smetnje u regeneraciji živaca. Često su povezani podtipovi Guillain-Barréovog sindroma sa specifičnim antigangliozidnim antitijelima. Na primjer, pacijenti s AMAN-om često imaju IgG protiv GM1, GD1a i GalNAc-GD1a, što može biti uzrok težeg oblika bolesti zbog slabije sposobnosti regeneracije. Bolesnici s Miller-Fisherovim sindromom imaju reaktivnost na GQ1b, koja je izražena u paranodalnim regijama ekstraokularnih motornih živaca. Unatoč svim istraživanjima antigeni za AIDP ostaju još u potpunosti nepoznati i u eksperimentalnoj fazi (3).

1.1.5. Klinička prezentacija

GBS se obično manifestira progresivnom monofaznom generaliziranom i simetričnom slabošću koja klasično uključuje obostrano gornje i donje ekstremitete. Kliničke značajke obuhvaćaju arefleksiju, slabost udova i neuobičajen gubitak osjeta koji se nastavlja na neuromuskularnu paralizu koja uključuje ličnu, bulbarnu i respiratornu funkciju s maksimalnom ozbiljnošću simptoma kroz 2 – 4 tjedna. Uobičajeni klinički obrazac je uzlazna paraliza koja se često opisuje kao „gumene noge“ koje se razvijaju tijekom nekoliko sati do nekoliko dana s trncima i disestezijama u ekstremitetima. Više su zahvaćeni donji udovi nego gornji, a pareza lica javlja se u 50% oboljelih. Osim popratnih parastezija koje se mogu javiti u 50% bolesnika postoje i drugi brojni simptomi. Oko polovica pacijenata razvija disfunkciju autonomnog živčanog sustava pri čemu su najčešće gastrointestinalne manifestacije (proljevi/zatvor) koje se javljaju u 15% bolesnika, slijedi hiponatremija (15%), sindrom neprikladnog lučenje antidiuretičkog hormona (5%), bradikardija (5%) i retencija urina (4%). Kranijalne neuropatije mogu se pojaviti u do 60% slučajeva i mogu zahvatiti više kranijalnih

živaca. Bulbarna slabost, oftalmoplegija, paraliza lica i hipoglosalna paraliza najčešća su manifestacija kranijalne neuropatija. Senzorne manifestacije u vidu parestezija mogu se javiti u 50% bolesnika, a ukočenost u 43% bolesnika. Bol je relativno rijetka, ali ipak prepoznatljiva manifestacija u približno 15% bolesnika. Prognoza je obično dobra, 90% bolesnika doživi potpuni funkcionalni oporavak ili imaju minimalne deficite unutar jedne godine od dijagnoze GBS (6,13).

Ono što u vrijeme pandemije koronavirusa može zabrinjavati je incidencija respiratornog zatajenja u odraslih pacijenata sa stopom 6 – 33% ovisno o pojedinoj zemlji. Do 30% pacijenata s GBS-om zahtijeva trahealnu intubaciju i respiratornu potporu, kao i intenzivnu njegu zbog respiratornog zatajenja. Pacijentima s AMAN-om češće može biti potrebna umjetna ventilacija nego kod onih s AIDP-om iako nije otkrivena značajna razlika (47,4%, 9/19 vs 33,8%, 22/65) (14).

Mehanizam respiratornog zatajenja povezanog s GBS-om uključuje više čimbenika: slabost respiratornih mišića, zahvaćenost autonomnih živaca i progresivna bulbarna paraliza. Slabost respiratornih mišića dovodi do hipoksemije, mikroatektaze, lošeg plućnog popuštanja i visokog rizika za infekciju i aspiraciju dok bulbarna paraliza može dovesti do disfagije, dizartrije i/ili asfiksije ili neučinkovitog kašlja, što dodatno smanjuje respiratorni kapacitet. Zanimljivo je da je prethodna studija pokazala da prisutnost IgG anti-GQ1b protutijela i zahvaćenost kranijalnih živaca mogu predvidjeti slabost respiratornih mišića u bolesnika s GBS-om, što ukazuje da pacijente s oftalmoplegijom trebamo pažljivo pratiti kako bi se izbjeglo potencijalno zatajenje disanja. To zatajenje disanja može se predvidjeti kada je ispunjen jedan od sljedećih kriterija: (a) vitalni kapacitet (VC) < 20 ml/kg, (b) maksimalni inspiracijski tlak (MIP) < 30 cm H₂O, (c) maksimalni ekspiracijski tlak (MEP) < 40 cm H₂O (14).

Ova bolest i dalje je potencijalno teško stanje, a prognostički čimbenici bolesnika s GBS-om su dob, težina bolesti i brzina progresije (15).

U jednom istraživanju 15 (2,8%) od 527 pacijenata s GBS-om umrlo je unutar 6 mjeseci, s medijanom vremena od pojave slabosti do smrti od 76 dana. U 356 bolesnika s produženim praćenjem od 12 mjeseci, smrtnost je bila 3,9%. Samo 3 bolesnika umrla su tijekom akutne progresivne faze i 2 pacijenta umrli su tijekom faze platoa. Od svih umrlih čak 67% pacijenata, odnosno 10 pacijenata umrlo je tijekom faze oporavka nakon neurološkog poboljšanja, najčešće zbog respiratornih ili kardiovaskularnih komplikacija. Otvara se pitanje

ako ih toliko puno premine nakon oporavka može li se ta smrtnost smanjiti pojačanim praćenjem ili prepoznavanjem rizika (16).

1.1.6. Dijagnoza

U nedostatku dovoljno osjetljivih i specifičnih biomarkera bolesti, dijagnoza GBS temelji se na kliničkoj anamnezi i pregledu, a podupiru je pomoćne pretrage kao što su pregled cerebrospinalne tekućine i elektrodijagnostičke studije. Dva najčešća skupa dijagnostičkih kriterija razvili su National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 1978. godine (revidirano 1990. godine) i Brighton Collaboration iz 2011. godine (Tablica 2). Oba skupa kriterija osmišljena su za istraživanje epidemiološke povezanosti između GBS i cijepjenja, ali se od tada koriste u drugim kliničkim ispitivanjima. NINDS kriterije smatramo prikladnije kliničaru jer predstavljaju kliničke značajke tipičnih i atipičnih oblika GBS (17). S druge strane, NINDS kriteriji nisu jako strogi u smislu unaprijed definiranog kliničkog obilježja te ne kategoriziraju simptome po tome da li oni podržavaju dijagnozu ili samo pobuđuju sumnju. Stoga do pojave Brighton kriterija u kliničke analize i istraživanja uzimali su pacijente s vrlo raznolikom simptomatologijom. Važne prednosti Brightonovih kriterija su eksplicitne definicije slučajeva i klasifikacija u četiri razine dijagnostičke sigurnosti ovisno o karakteristikama bolesnika (18).

Dijagnoza Guillain-Barréovog sindroma zahtijeva prisustvo simetrične mlohave slabosti i smanjene reflekse ukoliko su diferencijalno dijagnostički odbačeni ostali mogući uzroci. Brighton kriteriji također smatraju zasebnim entitetom Miller-Fisherov sindrom, koji zahtijeva prisutnost kliničke trijade u vidu bilateralne oftalmoplegije, smanjenih refleksa te ataksije. Kako bi bili sigurni da se radi o Guillain-Barréovom i Miller-Fisherovom sindromu treba uz prisutnost monofazne bolesti koja svoj vrhunac doseže unutar 28 dana imati i nalaze cerebrospinalne tekućine u vidu albuminocitološke disocijacije te elektrodijagnostički dokaz neuropatije. U praksi, kliničke karakteristike Guillain-Barréova sindroma vrlo su varijabilne. Iako nije uključen kao dijagnostički kriterij čak se u 76% bolesnika može dokazati postojanost prethodne bolesti unatrag 4 tjedna. Također uzorak slabosti kod Guillain-Barréovog sindroma nije ograničen samo na udove nego se može proširiti i uključiti kranijalno inervirane mišiće, respiratorne mišiće te zahvatiti autonomni živčani sustav (3).

Tablica 2. Modificirani NINDS i Brighton Collaboration dijagnostički kriteriji

	Modificirani NINDS kriteriji		Brighton Collaboration (dijagnostička vjerojatnost)			
	Potrebno	Podupiruće	Razina 1 (najveća)	Razina 2	Razina 3	Razina 4
Guillain-Barréov sindrom						
Klinička obilježja						
bilateralna i flakidna slabost udova	Da	..	Da	Da	Da	..
arefleksija ili smanjeni refleksi	Da	..	Da	Da	Da	..
odsutnost alternativne dijagnoze	Da	..	Da	Da	Da	Da
Dodatna klinička obilježja						
monofazični tijek bolesti, vrijeme od početka do platoa od 12 sati do 28 dana	..	Da	Da	Da	Da	..
relativna simetrija	..	Da
slabi senzorni simptomi	..	Da
progresija (obično 2-4 tjedna nakon platoa)	..	Da
začvršćenost kranijalnih živaca	..	Da
disfunkcija autonomnog živčanog sustava	..	Da
nedostatak vrućice u trenutku prvih neuroloških simptoma	..	Da
CSF analiza						
broj bijelih stanica < 50	..	Da	Da	Da
porast proteina u CSF (nakon jednog tjedna)	..	Da	Da	Da
Elektrofiziološka dijagnostika						
blok/usporenje provođenja	..	Da	Da	Da

NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke, CSF = cerebrospinal fluid
 Izvor Shahrizaila i suradnici (3) [citirano 22. svibnja 2022] Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647239/>

1.1.7. Elektrofiziološki nalazi i nalazi cerebrospinalnog likvora

Elektrofiziološke studije su važne u potpori dijagnoze Guillain-Barréovog sindroma i zbog uspostave elektrodijagnostičke klasifikacije demijelinizacijskih ili aksonalnih podtipova. U ranoj fazi bolesti, provodljivost živaca može biti normalna, ali u većine bolesnika postoje dokazi o neuropatiji (3).

U toj fazi mogu postojati samo suptilne promjene demijelinizacije, kao što je produženje ili odsutnost F-valova i H-refleksa. Kako se bolest razvija, klasične značajke multifokalne demijelinizirajuće poliradikuloneuropatije mogu evoluirati pokazujući produljenu distalnu motoričku latenciju, smanjenu brzinu provođenja, produljenu latenciju F-vala, povećanu vremensku disperziju te provodne blokove. Dok aksonalni oblici sindroma uključuju gubitak aksona sa smanjenim složenim mišićnim akcijskim potencijalima (CMAP), blokom motorne provodljivosti (CB) sa ili bez naknadnog reverzibilnog prekida provođenja ili izoliranom odsutnosti F-vala (19).

Studije provodljivosti osjetnih živaca mogu pokazati karakterističnu poštedu suralnih živaca. Kada se primijeti, ovaj nalaz je snažan argument za razmatranje dijagnoze GBS-a. Ovi elektrofiziološki testovi provode se oko četvrtog tjedna bolesti ili kasnije, kada je vjerojatnost

pronalaženja aktivne denervacije najjača te za povećanje dijagnostičke vrijednosti trebaju se ispitati najmanje četiri motorna živca, F-valovi, tri osjetna živca i H-refleksi (20).

Neki pacijenti mogu imati prolazne blokove vodljivosti ili usporavanje koje se brzo oporavlja tokom bolesti, a naziva se RCF (reversible conduction failure). Ovaj fenomen mogao bi u početku sugerirati demijelinizacijske promjene umjesto akutne motoričke aksonalne, što ukazuje na potrebu serijskih testiranja tokom tjedana da možemo pouzdano razlikovati ova dva entiteta. Prijelazni blokovi su vjerojatno uzrokovani poremećenom provodljivošću u čvoru Ranvier, zbog učinaka anti-gangliozid antitijela. Iako je predložen prije skoro dva desetljeća sam koncept mu je i dalje nepoznat. Pokušava se objasniti činjenicom da oštećenje uzrokovano anti-gangliozidnim protutijelima u nodalnoj regiji uključuje opsežno paranode koje induciraju elektrofiziološke promjene koje oponašaju učinak paranodalne demijelinizacije i konfiguriranje sive dijagnostičke zone (21).

Međutim, oko jedne trećine pacijenata sa GBS ne zadovoljavaju nijedan od ovih kriterija i označeni su kao „dvosmisleni“. Studije su pokazale da ponavljanje elektrodijagnostičkih studija tri do osam tjedana nakon početka bolesti može pomoći u elektrodijagnostičkoj klasifikaciji i reklasifikaciji krivo opisanih dijagnoza (17).

U aktualnoj kliničkoj praksi vrijednost podtipizacije elektrofiziologijom je veoma upitna (18). Ipak ovi nalazi mogu biti prognostički važni jer pacijenti s demijelinacijom češće zahtijevaju mehaničku ventilaciju, a niski mišićni potencijali su najdosljedniji nalazi koji predviđaju loš ishod (11).

Pregled cerebrospinalne tekućine može biti koristan u slučajevima kliničke nesigurnosti o dijagnozi, posebno kako bi se isključili drugi uzroci povezani s pleocitozom likvora, kao što je infektivni poliradikulitis i akutni poliomijelitis. Klasični nalaz u GBS je kombinacija povišenog broja proteina i normalnog broja stanica, poznato kao albumino-citološka disocijacija. Međutim, razine proteina su normalne u 30 – 50% pacijenata u prvom tjednu nakon pojave bolesti i u 10 – 30% bolesnika u drugom tjednu, stoga normalne razine proteina ne isključuju dijagnozu. Iako je za GBS karakterističan porast proteina i normalan broj stanica ipak u oko 15% bolesnika nalazi se umjerena pleocitoza (5 – 50 stanica), što ukazuje da je blaga pleocitoza kompatibilna s dijagnozom GBS-a (17,18).

1.1.8. Diferencijalna dijagnoza

Laboratorijsko ispitivanje provodi se u svrhu isključivanja drugih stanja koja potencijalno mogu imitirati simptome GBS. Naravno kao i kod svih pacijenata tako i kod ovih pri sumnji na GBS treba učiniti kompletnu krvnu sliku i krvne pretrage za glukozu, elektrolite, funkciju bubrega i jetrene enzime kako bi odbacili infekcije, metaboličke ili elektrolitne disfunkcije (20).

Najčešći uzroci maskiranja GBS su kritične neuropatije i miopatije, krpeljna paraliza, akutna intermitentna porfirija i HIV infekcija. Važno je uspjeti prepoznati uzroke koji slične na GBS da se osobu ne bi neprimjereno liječilo lijekovima za GBS i slali ih na potencijalno opasni zahvat lumbalne punkcije. Stoga treba biti vrlo oprezan i kritičan prilikom postavljanja dijagnoze (22).

1.1.9. Terapija

GBS je potencijalno po život opasna bolest koja zahtijeva rano prepoznavanje, brzu dijagnozu i sveobuhvatan tretman. To uključuje medicinsku i potpurnu njegu te imunološko liječenje. Praćenje respiratornog zatajenja i disfunkcije autonomnog sustava je kritična, osobito u ranoj fazi bolesti uz prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja. Profilaksa duboke venske tromboze (DVT) subkutanom heparinom ili enoksaparinom i mehaničke kompresijske čarape su prikladna terapija, osobito ako pacijent nije u mogućnosti hodati. Ako pacijent ima autonomnu disfunkciju, druge mjere potpore mogle bi se razmotriti. Na primjer, ako pacijent ima teške srčane simptome pacemaker može biti potreban, retencija mokraće može tražiti kateterizaciju kao i problemi s gutanjem koji mogu zahtijevati potrebu za nazogastričnom sondom. Rana fizikalna terapija i rehabilitacija važni su za sprječavanje kontraktura i održavanje raspona pokreta. U bolesnika s GBS-om također treba riješiti bol na odgovarajući način primjenom nekih od lijekova kao što su gabapentin ili karbamazepin. Opioidi se mogu davati, ali s krajnjim oprezom zbog rizika od supresije disanja i zadržavanja mokraće. Oralni ili intravenski steroidi se više ne preporučuju za liječenje GBS. Nekoliko studija je pokazalo da nema koristi od kortikosteroida u usporedbi sa samo potpurnom njegu. Nasuprot tome, mnoge studije pokazale su prednost intravenskog imunoglobulina (IVIg) i terapijske izmjene plazme (PLEX) (23,24).

Sjevernoameričko ispitivanje pokazalo je učinak izmjene plazme kada se primijeni unutar prva 4 tjedna nakon pojave slabosti. Najveći učinak je međutim uočen kada je PLEX započela unutar prva 2 tjedna od početka bolesti (25). Nakon objave ovog istraživanja, većina randomiziranih studija potvrdila je tezu da je izmjena plazme najkorisnija u prva dva tjedna od pojave slabosti i nemogućnosti hodanja bez pomoći. Trenutno, intravenski imunoglobulin i razmjena plazme pokazali su se jednako učinkoviti u poboljšanju ishoda bolesti ubrzavanjem oporavka (25). Nažalost ne zaustavljaju napredovanje bolesti niti mijenjaju opseg oštećenja živca. Oba tretmana su povezana s malo štetnih posljedica. Rijetko, disfunkcija jetre i tromboembolijski događaji mogu se pojaviti kod primjene intravenskih imunoglobulina, dok u bolesnika s autonomnom nestabilnosti treba izbjegavati izmjenu plazme jer veliki pomaci u tekućini dovode do hipotenzivnog stanja (3).

Primjena intravenskih imunoglobulina (0,4 g/kg tjelesne težine dnevno tijekom 5 dana) i izmjena plazme (200 – 250 ml plazme/kg tjelesne težine u pet ponavljanja) pokazali su se kao jednako učinkoviti tretmani za GBS. Kako je IVIg vrlo vjerojatno povezan s manjim brojem nuspojava, a također je lakši za primjenu i općenito je dostupniji od izmjene plazme, obično je tretman izbora (17). IVIg je bio prvi izbor liječenja u 92% liječenih GBS-a bolesnika. Većina pacijenata primila je preporučenu dozu 2 g/kg tjelesne težine u 5 dana, ali neki su dobili dvodnevni režim. Objektivno gledano od trenutka uvođenja imunomodulirajućih lijekova došlo je do funkcionalnog poboljšanja kod pacijenata zahvaćenim GBS-om. Pacijenti se brže i bolje oporavljaju, a ovi tretmani posljedično su postali standard u terapiji ljudi s funkcionalnim poremećajem u ranoj fazi bolesti (26).

1.1.10. Oporavak i ishod

Većina pacijenata s GBS-om, čak i oni koji su bili tetraplegičari ili kojima je bila potrebna mehanička ventilacija, pokazuju opsežan oporavak, osobito u prvoj godini nakon pojave bolesti. Oko 80% pacijenata s GBS-om sposobno je samostalno prohodati nakon 6 mjeseci od pojave bolesti. Vjerojatnost povratka sposobnosti hodanja može se izračunati pojedinačno za svakog pacijenta koristeći se modificiranim Erasmus GBS (mEGOS) prognostičkim alatom. Unatoč općenito pozitivnim izgledima za pacijente kod GBS-a smrt se javlja najčešće u 3 – 10% slučajeva zbog kardiovaskularnih i respiratornih komplikacija, što se može dogoditi i u akutnoj fazi i u fazi oporavka. Čimbenici rizika za smrtnost uključuju stariju dob i teški komorbiditet prije početka same bolesti. Dugotrajne su tegobe također česte i mogu

uključivati neuropatsku bol, umor i slabost te oporavak od njih može trajati više od pet godina. Ponavljajuće epizode GBS-a su rijetke i zahvaćaju 2 – 5% pacijenata, ali je taj postotak još uvijek znatno veći od primarne epizode GBS-a u općoj populaciji koja iznosi 0,1%. Danas mnoga cjepiva nose upozorenje o GBS-u te prethodni GBS nije stroga kontraindikacija za cijepljenje (17).

1.2. COVID-19 bolest

Koronavirusi koji uzrokuju respiratorne i crijevne infekcije, kako kod životinja tako i kod ljudi, nisu se smatrali vrlo patogenim sve do izbijanja teškog akutnog respiratornog sindroma, poznatijeg kao SARS 2002. godine te MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) 2012. godine (27).

Ukupna stopa smrtnosti SARS-a bila je oko 10%, ali se jako razlikovala u odnosu na dob pacijenta. U pedijatrijskoj populaciji ta je bolest vrlo rijetko dovođila do težih simptoma, a stopa smrtnosti kod starijih osoba iznosila je čak 50% (28).

Krajem 2019. godine, novi soj virusa označen kao SARS-CoV-2 pojavio se u gradu Wuhanu u Kini i izazvao je izbijanje neobične virusne upale pluća, a zbog sposobnosti lakog prijenosa ubrzo je zahvatio cijeli svijet dovodeći do pandemije (29). Od prvog skupa slučajeva prijavljenih u Kini 31. prosinca 2019. godine do 28. travnja 2020. godine, na međunarodnoj razini bilo je prijavljeno više od 3 000 000 slučajeva u više od 185 zemalja te 207 265 smrtnih slučajeva (30).

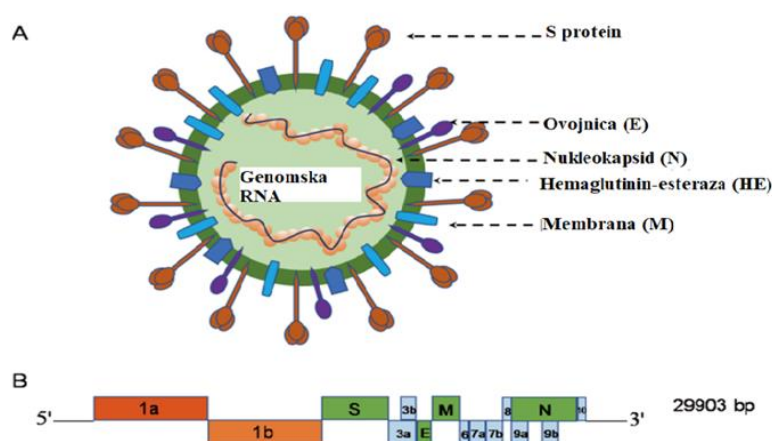
Bolesnici oboljeli od infekcije SARS-CoV-2 obično se manifestiraju groznicom, suhim kašljem, začepljenjem gornjih dišnih puteva, stvaranjem sputuma i nedostatkom daha te rijetko glavoboljom, hemoptizom i proljevom. Također su prijavljeni simptomi kao gubitak mirisa (anosmija) i gubitak okusa (ageuzija). Unatoč hitnoj potrebi učinkovitih strategija liječenja, još uvijek ne postoji specifičan antivirusni tretman, a također smjernice za liječenje COVID-19 infekcije razlikuju se od zemlje do zemlje (31).

1.2.1. Evolucija koronavirusa

Koronavirusi, pozitivni jednolančani RNA virusi s najvećim inkapsuliranim virusnim genomom među RNA virusima (27 do 33 kb), na površini svoje membrane nose šiljaste proteine osiguravajući tipičnu strukturu nalik kruni (krunska korona) koju vidi elektronska mikroskopija (32). Pripadaju pod obitelji Coronavirinae iz obitelji Coronaviridae, u redu Nidovirales. Podobitelj Coronavirinae sastoji se od četiri roda: Alfakoronavirus, Betakoronavirus, Deltakoronavirus i Gamakoronavirus, pri čemu je soj SARS-CoV-2 klasificiran u rod Betakoronavirusa na temelju analize genoma (33). Samo virusi iz roda Alfakoronavirus i Betakoronavirus inficiraju sisavce i odgovorni su za infekcije respiratornih i gastrointestinalnih organa (34).

Do danas je identificirano sedam ljudskih CoV (HCoV) koji su sposobni zaraziti ljude. Neki od HCoV-a identificirani su sredinom 1960-ih godina, dok su drugi otkriveni tek u novom tisućljeću. Općenito, procjene govore da je 2% populacije zdravi nositelji CoV-a i da su ti virusi odgovorni za oko 5 – 10% akutnih respiratornih infekcija (35).

Virion SARS-CoV-2 s veličinom genoma od 29,9 kb posjeduje nestrukturane proteine (nsp), strukturne proteine kao što su šiljak (S), ovojnica (E), membrana (M), nukleokapsid (N) te pomoćne proteine. Nukleokapsid se nalazi unutar fosfolipidnih dvoslojeva prekrivenih s dvije različite vrste šiljastih proteina: trimer glikoproteina, S protein koji postoji u svim CoV-ima i hemaglutinin-esteraza (HE) koju dijeli samo neke CoV. Protein membrane (M) i protein ovojnice (E) su smješten među S proteinima u virusnoj ovojnici (Slika 2) (36).



Slika 2. Prikaz strukturalnih proteina virusa i njegovog genoma. Izvor Jin i suradnici (36) [citirano 22. svibnja 2022] Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372>

Genetski slijed SARS-CoV-2 pokazao se identičan u 80% uspoređujući ga sa SARS-CoV i u 50% u odnosu na MERS-CoV infekciju. Glavni ulazni receptor za vezanje SARSCoV-1 i SARS-CoV-2 je angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) na stanicama domaćina u kontrastu s MERS-CoV koji koristi dipeptidil peptidazu 4 ili CD26 za ulaz. SARS-CoV-2 se veže sa ACE2 preko svog spike proteina (S proteina) koji se sastoji se od 2 podjedinice, S1 i S2, od kojih svaka podjedinica čini trimer. Upravo on je zaslužan za tropizam i raznolikost koronavirusa (37).

SARS-CoV-2 virus vrlo je sklon genetskim promjenama, a dugo je u svijetu prevladavala D614G varijanta koju karakterizira lako prenošenje, ali bez mogućnosti uzrokovanja teškog oblika bolesti. Nastankom brojnih izmjena u genomu pojavljuje se sve veći broj tipova ovoga virusa te je WHO uspostavio sustav klasifikacije prema kojem novonastale varijante virusa SARS-CoV-2 možemo svrstati u zabrinjavajuće varijante (engl. variants of concern – VOCs) i varijante od interesa (engl. variants of interest – VOIs). Zabrinjavajuće varijante obilježene su: pojačanom virulencijom, smanjenom neutralizacijom protutijelima dobivenim infekcijom ili cijepljenjem, sposobnosti izbjegavanja imunog sustava te smanjenjem učinkovitosti terapije ili cijepljenja. Najpopularnije zabrinjavajuće varijante danas su delta i omikron soj koji je donio više od trideset mutacija S proteina. Varijante od interesa definirane su kao virusi sa specifičnim genskim biljezima koje imaju predispozicije za razvoj karakteristika zabrinjavajućih varijanti, ali to još same po sebi nisu (35).

1.2.2. Podrijetlo SARS-CoV-2 virusa

Prva naznaka izvora SARS-CoV bila je otkrivanje virusa u maskiranim palminim cibetkama, rakunskom psu, devama te kineskom jazavcu, međutim, te su životinje bile samo slučajni domaćini jer nije bilo dokaza za cirkulaciju virusa sličnih SARS-CoV u palminim cibetkama u divljini ili u uzgojnim objektima. Šišmiši, iako to do danas još nije potvrđeno, bili su okrivljeni kao primarni prijenosnik i rezervoar za širok raspon virusa, uključujući i koronavirus, a zbog svoje velike brojnosti te okupljanja oko zajednica ljudi i sposobnosti putovanja na velike udaljenosti, čine se vrlo izvjesnim izvorom virusa koji je omogućio prelazak barijere između životinjskih i ljudskih vrsta (38). Također filogenetska analiza novog koronavirusa u Wuhanu pokazala je genetsku sličnost (96%) s dva soja izoliranih iz šišmiša: bat-SL-CoVZC45 i bat-SL-CoVZXC21, a osam od devet pacijenata iz kojih su izolirali taj soj potvrdili su konzumaciju hrane na ribarnici Huanan u Wuhanu. Taj podatak doveo je do teorije

kako su vjerojatno glavni krivci neke druge intermedijarne životinje jer su u to vrijeme šišmiši bili u dubokoj hibernaciji (39).

1.2.3. Fizikalno-kemijska svojstva virusa

Virusna čestica ima promjer od 60 – 100 nm i većina znanja o fizikalno-kemijskim svojstvima CoV-a potječu od SARS-CoV i MERS-CoV. SARS-CoV-2 može se inaktivirati UV zrakama ili zagrijavanjem 30 minuta na 56 °C, ali može preživjeti na temperaturama nižim od 0 °C. Također je osjetljiv na većinu dezinficijensa i lipidnih otapala kao što su dietil eter, 75% etanol, klor, peroctena kiselina i kloroform, izuzev klorheksidina. Prijavljeno je da je SARS-CoV-2 bio stabilniji na plastici i nehrđajućem čeliku zbog nepropusnije površine nego na bakru i kartonu te je otkriven i do 9 dana nakon nanošenja na te površine (36).

1.2.4. Transmisija virusa

Jedan od mogućih prijenosa, koji se smatra i začetnikom pandemije doticaj je s tjelesnim izlučevinama (urin) te konzumacija mlijeka i neprerađenog mesa zaraženih životinja. Ipak primarni način širenja SARS-CoV-2 jest horizontalan, s čovjeka na čovjeka, preko inficiranih respiratornih tekućina, koje se oslobađaju za vrijeme disanja, govora, pjevanja, vježbanja, kašljanja i kihanja. Velike kapljice ($> 5 \mu\text{m}$) u zraku ispare brzo stoga preduvjet kapljičnog prijenosa je bliski kontakt (unutar 1 m). Prijenos zračnim putem razlikuje se od prijenosa kapljicama jer se odnosi na prisutnost mikroba unutar jezgri kapljica, za koje se općenito smatra da su čestice $< 5 \mu\text{m}$ u promjeru, a koje su rezultat isparavanja većih kapljica. Mogu ostati u zraku dulje vrijeme i prenijeti se drugima na udaljenosti većoj od 1 m. U kontekstu COVID-19, prijenos zračnim putem može biti moguć u određenim okolnostima i okruženjima u kojima se izvode postupci koji stvaraju aerosol (npr. endotrahealna intubacija i bronhoskopija). Zbog proliferacije virusa u epitelnim stanicama usta i donjim dišnim putevima, osoba dugo vremena biva zarazna. Stanje se povećava u prodromalnoj fazi i doseže maksimum 3. - 5. dana bolesti. Postoje neki dokazi da infekcija COVID-19 može dovesti do crijevne infekcije i biti prisutna u izmetu. Međutim, do danas je samo jedna studija uzgojila virus COVID-19 iz jednog uzorka stolice te do danas nije bilo izvješća o fekalno-oralnom prijenosu virusa COVID-19 (40).

Vertikalni prijenos virusa s majke na dijete moguć je u trećem tromjesečju, ali u vrlo niskim postotcima (otprilike 3,2%) te je bez značajnih posljedica za novorođenčad (41).

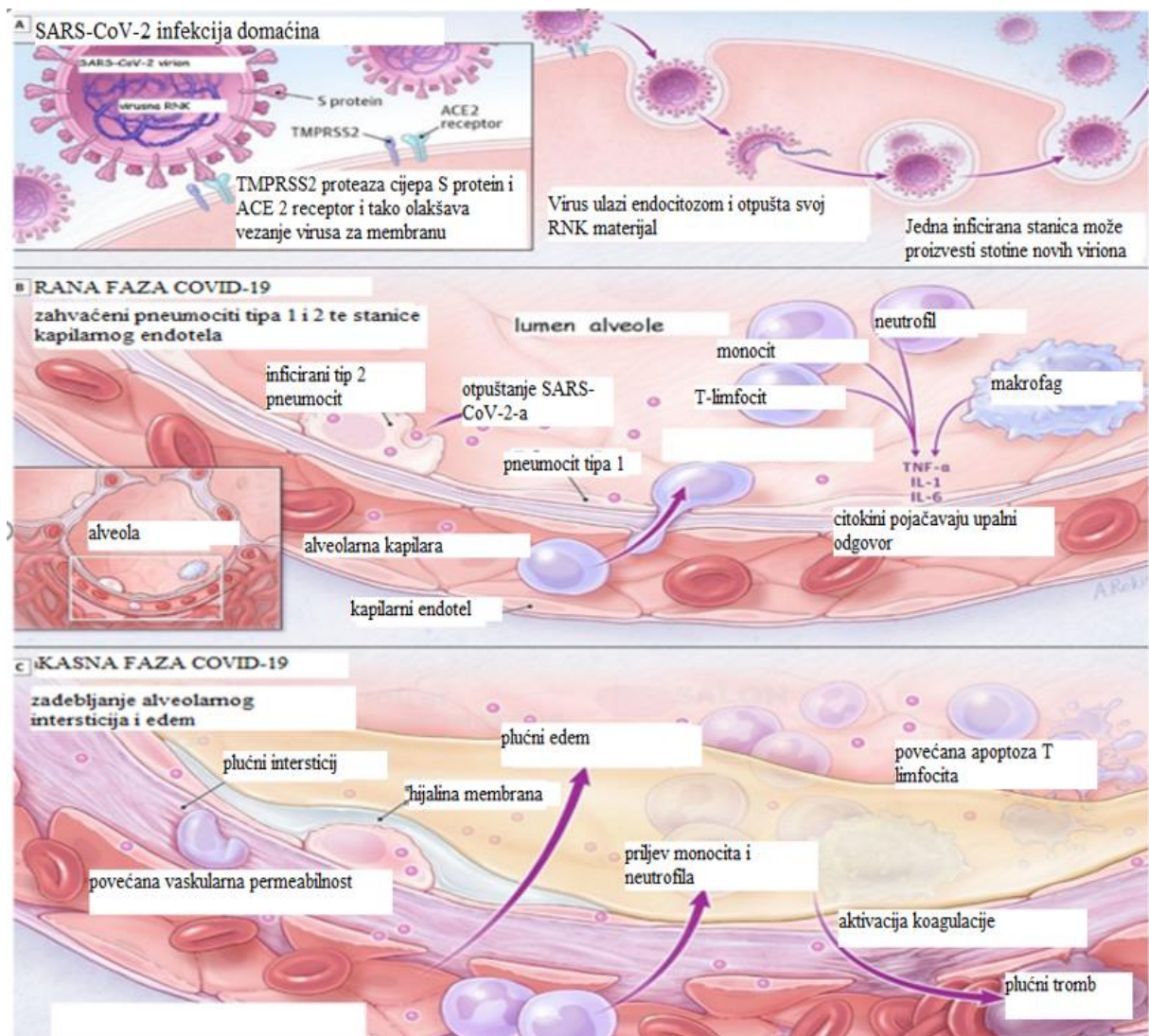
1.2.5. Ulazak u stanicu i patofiziologija

Životni ciklus virusa sastoji se od pet sljedećih koraka koji uključuju vezanje na receptore, ulazak u stanicu endocitozom ili fuzijom membrana, biosintezu virusnih proteina, sazrijevanje i oslobađanje virusnih čestica. U oba oblika ulaska u stanicu koristi se ACE2 kao receptor, ali ipak virus zbog lakšeg izbjegavanja imunskog odgovora preferira drugu opciju (42). Osim u plućima, ACE2 se također eksprimira u raznim drugim ljudskim tkivima, kao što su tanko crijevo, bubrezi, srce, štitnjača, testis, masno tkivo, živčani sustav što ukazuje da virus može izravno inficirati stanice drugih organskih sustava kada je prisutna viremija (43).

Na zrelim virusima, šiljasti protein je prisutan kao trimer s tri glave S1 domene koje se vežu na receptor, a nalaze se na vrhu trimerne membranske fuzijske S2 stabljike. S1 sadrži domenu koja veže receptore (RBD) koja specifično prepoznaje ACE2 kao svoj receptor. RBD se stalno prebacuje između uspravnog položaja za vezanje receptora i ležećeg položaja za imunološku invaziju. Štoviše, za spajanje membrana, SARS-CoV šiljak treba biti proteolitički aktiviran na granici S1/S2, tako da se S1 disocira, a S2 podvrgava dramatičnoj strukturnoj promjeni. Za to je najzaslužnija serinska TMPRSS2 proteaza (31).

Nakon kapljičnog prijenosa i ulaska virusa preko ACE2 u stanice nazalnog epitela, započinje njegova proliferacija. Ovaj stadij, koji se naziva još i asimptomatskom fazom, traje par dana i imunološki odgovor koji se stvara tijekom ova faze je ograničen. Unatoč tome što imamo nisko virusno opterećenje, osobe su vrlo zarazne, a virus može biti otkriven testiranjem nazalnog brisa. U sljedećoj fazi odvija se migracija virusa iz nosnog epitela u područje gornjih dišnih puteva. U ovom stadiju bolest se manifestira simptomima povišene temperature, suhog kašlja i malaksalosti. Sada je i veći imunološki odgovor koji dovodi do oslobađanja CXCL-10 i interferona (IFN- β i IFN- λ) iz stanica zaraženih virusom. Većina bolesnika ne napreduju dalje od ove faze jer imunološki sustav uspješno obuzda širenje. Približno jedna petina svih zaraženih napreduje u sljedeću fazu koju karakteriziraju teški simptomi. Virus ulazi u alveolarne epitelne stanice tipa 2 i počinje se replicirati kako bi se proizvelo više virusnih nukleokapsida. Pneumociti inficirani virusom počinju otpuštati mnoge različite citokine i upalne markere kao što su interleukini (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 i IL-12), faktor tumorske

nekroze- α (TNF- α), IFN- λ i IFN- β , CXCL10, monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1) i upalni protein makrofaga-1 α (MIP-1 α). Ova „citokinska oluja“ djeluje kemoatraktivno za neutrofile te CD4 pomoćne T stanice i CD8 citotoksične T stanice, koje se tada počinju sekvestrirati u plućnom tkivu. Ove stanice odgovorne su za borbu protiv virusa, ali pritom i ozljeđuju pluća. Stanica domaćina prolazi kroz apoptozu s oslobađanjem novih virusnih čestica, koje zatim inficiraju susjedne alveolarne epitelne stanice. Te replikacije i oštećenja dovode do difuzne ozljede koja kulminira akutnim respiratornim distress sindromom uslijed kojeg je opskrba vitalnih organa kisikom smanjena (Slika 3) (44,45).



Slika 3. Patofiziologija ulaska virusa u stanice i njegova replikacija te posljedični odgovor domaćina na virus. Izvor Wiersinga i suradnici (45) [citirano 22. svibnja 2022] Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>

1.2.6. Rizični čimbenici

U mnogim studijama predlaže se teorija povećanja ekspresije ACE2 usporedno sa starenjem, što bi moglo pružiti objašnjenje teže kliničke slike uočene u starijih bolesnika s COVID-19. Sukladno s tom teorijom starija dob se sve više prepoznaje kao jedan od najjačih prediktora težine bolesti.

Akumulirani podaci također pokazuju postojanje spolne predispozicije, pri čemu su muškarci skloniji razvoju teže bolesti nego žene i sukladno s tim češće umiru. Moguća objašnjenja prevlasti muškaraca među oboljelim pacijentima mogu biti razlike u izloženosti virusu, pušenju, razlike u kromosomskoj ekspresiji ACE2, ekspresiji ACE2 u tkivu testisa, regulacija imunološkog sustava uzrokovana spolnim hormonima ili spolne razlike u regulaciji RAAS-a (46). Također estradiol, hormon koji je prisutan u visokoj koncentraciji u žena, djelovanjem na proteine koji su izraženi u plućima, povećava udio topljivog ACE2, čime se blokira ulaz SARS-CoV-2 u stanice (47).

Pretili pacijenti s COVID-19 u povećanom su riziku od prijema na intenzivnu terapiju i smrti. Uzimajući u obzir da pretilost predisponira razvoj kronične bolesti, pretilost bi također mogla biti neovisni čimbenik rizika za COVID-19. Kineska studija izvijestila je o značajno većim vrijednostima BMI među bolesnicima s teškom bolešću u usporedbi s pacijentima koji imaju samo blagu bolest (46). Ovo bi moglo biti pripisano imunološkom odgovorom uzrokovanom pretilošću. Visceralno masno tkivo može izazvati pro-upalne učinke, koje reguliraju adipokini i Ang II. Zanimljivo je da je ACE2 obilno prisutan na visceralnim adipocitima. Također treba napomenuti da je leptin jedan od glavnih pro-upalnih čimbenika, a njegova povećana ekspresija u korelaciji je s brojem ACE2. Osim toga, visoke razine leptina su bile povezana s nakupljanjem alveolarne tekućine i pojačanom upalom dovodeći do hipoksije i ARDS-a. Stoga se može pretpostaviti da je višak visceralnog masnog tkiva u bolesnika s COVID-19 neovisan čimbenik neovisno o tome koliko komorbiditeta može uzrokovati (46).

Također nedavna meta-analiza 46 248 pacijenata s dijagnozom COVID-19 izvijestila je da je teška verzija bolesti bila povezana s hipertenzijom, kroničnim respiratornim i kardiovaskularnim bolestima (46). U drugom izvješću koje uključuje više od 44 000 pacijenata s potvrđenim COVID-19, povišen tlak, kronične respiratorne bolesti, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti i rak pojavio se kao najčešći komorbiditet (46). Mnoge od ovih

komorbiditeta karakterizira povećana ekspresija i/ili aktivnost ACE2. Međutim, relativni doprinos svakog od ovih temeljnih uvjeta težine bolesti i smrtnost ostaju neutvrđeni (46).

Također, boravak u zatvorenim i prepunim prostorijama te pripadnici zanimanja koja su često u kontaktu sa oboljelim od SARS-CoV-2, povećavaju rizik oboljenja od COVID-19 (47).

1.2.7. Klinička prezentacija

Prosječno razdoblje inkubacije (vrijeme od izloženosti do pojave simptoma) za COVID-19 bolest približno je 5 (2 – 7) dana. 97,5% osoba koje razviju simptome učinit će to unutar 11,5 dana od infekcije, dok je medijan od pojave simptoma do prijema u bolnicu 7 (3 – 9) dana. Srednja dob hospitaliziranih pacijenata varira između 47 i 73 godina, to jest do 86% pacijenata starije je od 50 godina, a 60% od njih muškog je spola (45).

U studiji na 44 672 pacijenta s COVID-19 u Kini, 81% pacijenata imalo je blage manifestacije bolesti, 14% umjerene manifestacije, a 5% je bilo kritično (definirano respiratornim zatajenjem, septičkim šokom i/ili disfunkcijom više organa) (45). Dva najučestalija simptoma su vrućica koja je prisutna u 58,66% bolesnika i kašalj koji se pojavljuje u 54,52% oboljelih. Ostali česti simptomi, koji su zabilježeni u više od 25% bolesnika su: subjektivan osjećaj otežanog disanja, umor, mučnina i povećana produkcija sputuma dok ostali, rjeđi simptomi su: neurološki simptomi (20,82%), poremećaji hranjenja, dermatološke promjene, mijalgija, grlobolja, rinosinuitis, glavobolja, bol u prsima i dijareja (48).

Na temelju težine prikazane bolesti koja uključuje simptome, laboratorijske i radiografske abnormalnosti, hemodinamiku i funkciju organa, Nacionalni instituti za zdravlje (engl. National Institute for Health, NIH) izdao je smjernice koji u pet različitih tipova klasificiraju COVID-19 bolest (35). Prva je asimptomatska ili presimptomatska infekcija koja uključuje osobe s pozitivnim testom na SARS-CoV-2 bez ikakvih kliničkih simptoma u skladu s COVID-19. Blaga bolest uključuje osobe koje imaju bilo kakve simptome COVID-19, ali bez nedostatka zraka ili abnormalne slike prsnog koša. U kategoriju umjerena bolest pripadaju pojedinci koji imaju kliničke simptome ili radiološke dokaze bolesti donjih dišnih puteva i koji imaju zasićenost kisikom $\geq 94\%$. Teška bolest je opisana kao $SpO_2 \leq 94\%$, omjer parcijalnog tlaka arterijskog kisika i frakcije udahnutog kisika (PaO_2/FiO_2) < 300 s izraženom tahipnejom s frekvencijom disanja > 30 udisaja/min ili s infiltratima pluća $> 50\%$. Na posljeticu kritična

bolest obuhvaća osobe koje imaju akutno respiratorno zatajenje, septički šok i/ili višestruku disfunkciju organa. Bolesnici s teškom bolešću COVID-19 mogu postati kritično bolesni s razvojem sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS) koji se obično javlja otprilike tjedan dana nakon pojave simptoma (35).

1.2.8. Koronavirus i neurologija

Postoji nekoliko hipoteza mehanizma djelovanja kojim SARS-CoV-2 uzrokuje neurološke simptome bolesti COVID-19. Pretpostavlja se kako virus u CNS ulazi putem hematogenog širenja ili retrogradne diseminacije. Prvi mehanizam oslanja se na postojanje enzima ACE kao funkcionalnog receptora za SARS-CoV-2 preko kojeg on ulazi na već opisan način u neurone i glija stanice. Do tih neurona može ući direktnim prolaskom inficirajući endotelne stanice krvno-moždane barijere. SARS-CoV-2 može, osim toga, inficirati leukocite pomoću kojih mogu prijeći krvno-moždanu barijeru u vidu mehanizma koji se naziva Trojanski konj ili preko krvno-likvorne barijere ući u koroidni pleksus. Drugi neuropatološki put opisuje retrogradnu invaziju preko perifernih ili kranijalnih živaca te penetraciju u mozak preko olfaktorne lukovice kojim se SARS-CoV-2 širi transneuronski u različite zone mozga. Bez obzira koji put prijenosa virus koristi nakon što virus dođe u CNS, neurotropizam i naknadni imunološki odgovor će uzrokovati patologiju CNS-a, što rezultira bolešću (49).

Imunološki odgovor koji se odvija prvenstveno u plućnom tkivu, zbog uzajamne povezanosti pluća i mozga, brzo pogađa i stanice mozga. Uslijed smanjene razmjene plinova na razini pluća brzo dolazi do globalne hipoksemije i nakupljanja toksičnih metabolita koji mogu dovesti do anaerobnog metabolizma u moždanim stanicama. Hipoksemija i povećana kiselost u mozgu uzrokuju oticanje stanica, intersticijski edem, opstruktivni hidrocefalus i povećani intrakranijalni tlak što dovodi do izmijenjenog mentalnog stanja pa čak i kome. Još jedno kliničko i znanstveno značenje infekcije SARS-CoV-2 je široko rasprostranjeno promatranje hiperkoagulabilnog stanja. Studije su brzo potvrdile povećanu učestalost intravaskularne tromboze koja dovodi do plućne embolije, infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara pa čak i tromboze cerebralnih venskih sinusa (50).

U analizi 214 hospitaliziranih pacijenata s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 u Wuhanu utvrđeno je da češće neurološke simptome imaju oni s težom kliničkom slikom (težina bolesti utvrđena prema statusu dišnih puteva) (51). Čak 36,4% pacijenata imalo je bar jednu

manifestaciju od strane živčanog sustava. Kod većine pacijenata potvrđene su manifestacije od strane središnjeg živčanog sustava. Njih 17% imalo je vrtoglavicu, a 13% pacijenata razvilo je neku vrstu glavobolje, 9% ih je prijavilo problem od strane perifernog živčanog sustava kao što je gubitak okusa i mirisa. Ostatak pacijenata razvio je neke od simptoma uslijed ozljede skeletnih mišića (51).

U španjolski registar ALBACOVID uvršten je najveći broj pacijenata s neurološkim simptomima i to se smatra dosad najvećim kohortnim istraživanjem na tu temu (52). U ovom istraživanju više od polovice pacijenata (57,4%) razvili su barem jedan neurološki simptom, udio znatno veći od 36,4% prijavljenih u prethodnim studijama. Unutar nespecifičnih simptoma, najčešće su se prijavljivale mijalgije i glavobolje. Ovi simptomi pojavili su se u ranoj fazi bolesti i čak njih 71% bilo je u 1. stadiju bolesti. Simptomi od strane kranijalnih živaca bili su statistički češći u blažih upala pluća u usporedbi s teškom kliničkom slikom i potrebno im je bilo 3,5 dana da evoluiraju. Čak 85% bolesnika simptome kao što je anosmija i disgeuzija razvili su u prvom stadiju. Od teže simptomatologije 14 pacijenata razvilo je moždani udar, a jedan pacijent u fazi oporavka razvio je AIDP (52). Za razliku od toga u jednoj studiji iz UK koja je obuhvatila 125 bolesnika sa COVID-om, kod 4 pacijenata dijagnosticiran je GBS (53).

1.2.9. Dijagnoza

Detekcija nukleinske kiseline pomoću RT-PCR (engl. real - time reverse transcription - polymerase chain reaction) danas se smatra zlatnim standardom, specifičnosti približno 100%. Međutim, osjetljivost testiranja varira o vremenu uzorkovanja u odnosu na izloženost virusa. Jedna studija procijenila je osjetljivost od 33% 4 dana nakon izlaganja, 62% na dan pojave simptoma, a 80% 3 dana nakon pojave simptoma (45).

Ostali čimbenici koji doprinose lažno negativnim rezultatima testova uključuju primjerenost tehnike prikupljanja uzoraka i mjesto uzorkovanja. Također jedno od ograničenja PCR testa je visoka cijena i vrijeme trajanja testa do jednog dana (54).

Uzorci donjih dišnih puteva, kao što je bronhoalveolarno ispiranje, osjetljiviji su od uzoraka gornjih dišnih puteva. Među 1070 uzoraka prikupljenih od 205 pacijenata oboljelih od COVID-19 u Kini, bronhoalveolarna lavaža imala je najveću stopu pozitivnih testova od 93%, a zatim je slijede ispljuvak (72%), brisevi nosa (63%) i brisevi ždrijela (32%). SARS-CoV-2

može se također otkriti u izmetu, ali ne i u urinu (45). RT-qPCR testovi su razvijeni za multifikaciju različitih gena, kao što je o RNA ovisna RNA polimeraza, nukleokapsidni (N) gen, gen ovojnice (E), šiljak (S) gen i ORF1b ili ORF8 regije genoma SARS-CoV-2 (54).

Za antigensko testiranje SARS-CoV-2 infekcije kao uzorak uzima se bris sluznice nazofarinska ili nosa, a uglavnom se traga za nukleokapsidnim proteinom kao specifičnim virusnim antigenom. Uzorak se stavlja direktno na imunoesej koji sadrži pufer za ekstrakciju ili određeni reagens i potrebno mu je 15 – 30 minuta za obradu testa. Za simptomatske bolesnike osjetljivost i specifičnost antigenog testiranja iznosi 72% i 99,6%, dok za asimptomatske infekcije iznosi 58,1% i 98,9% te najveću osjetljivost postižu kod testiranja bolesnika pet do sedam dana nakon početka simptoma. Općenito su manje osjetljivosti od RT-PCR-a te mogu zahtijevati dodatna testiranja (54).

Laboratorijske karakteristike iako dosta nespecifične i prisutne kod upala pluća druge etiologije, mogu biti od pomoći prilikom dijagnosticiranja i procjene stanja. Sustavni pregled 19 studija 2874 pacijenata od kojih su uglavnom iz Kine izvijestilo je o rasponu laboratorijskih abnormalnosti, uključujući povišene C-reaktivne proteine u serumu (povećan kod > 60% pacijenata), LDH (povećan u približno 50 – 60%), alanin aminotferaza (povišena za otprilike 25 %) i aspartat aminotferaza (približno 33%). Približno 75% pacijenata imao je nizak albumin, a najčešća hematološka abnormalnost je limfopenija koja je prisutna i do 83% hospitaliziranih pacijenata s COVID-19 infekcijom (45).

1.2.10. Liječenje i prevencija

Do danas ne postoji općenito dokazana učinkovita terapija za COVID-19 ili antivirusni lijek protiv SARS-CoV-2, iako su neki tretmani pokazali neke prednosti u određenim subpopulacijama. Od 2. listopada 2020. godine u razvoju je bilo oko 405 terapijskih lijekova za COVID-19, a gotovo 318 u kliničkim ispitivanjima na ljudima (29).

Postoje najmanje 4 potencijalne terapijske strategije protiv COVID-19. Jedna od njih je direktni antivirusni lijek protiv SARS-CoV-2, kao što je npr. remdesivir. Remdesivir, predlijek koji se preporučava bolesnicima s težim pneumonijama, djeluje tako da sprječava virusnu replikaciju inhibirajući o RNK ovisnu RNK polimerazu. Ostale metode su neizravni antivirusni agensi (npr. interferon I, interferonski induktori i lijekovi koji ciljaju proteine domaćina potrebne za infekcije), rekonvalescentna plazma te kortikosteroidi koji potiskuju hiperaktivni

upalni odgovor i nastanak citokinske oluje. Preporuča se intravenska primjena deksametazona ili metilprednizolona, a rezervirani su za liječenje teških oblika bolesti kod kojih su pokazali smanjenje smrtnosti. Sve ovo liječenje je simptomatsko, ali primjena kisika igra glavnu ulogu u liječenju COVID-19. Kada se kod pacijenata oboljelih od COVID-19 dogodi zatajenje disanja, mehanička ventilacija postaje nužan tretman. Osim toga, potrebna je i hemodinamska podrška za liječenje septičkog šoka (55).

Osim važnosti mjera javnog zdravlja u kontroli infekcije, najvažniji korak za obuzdavanje ove globalne pandemije je cijepljenje kako bi se spriječila infekcija SARS-CoV-2 u zajednicama diljem svijeta. Cijepljenje pokreće imunološki sustav što dovodi do proizvodnje neutralizirajućih protutijela protiv SARS-CoV-2. Prema obavijestima WHO-a za koronavirus (COVID-19), do 22. lipnja 2021. godine primijenjeno je više od 2,4 milijarde doza cjepiva, a otprilike 22% svjetske populacije primilo je barem jednu dozu cjepiva (35).

Trenutno prevladavaju dvije glavne vrste COVID-19 cjepiva, mRNA i vektorska cjepiva. Ulaskom u stanice mRNA cjepiva potiču produkciju ciljnog proteina koji se zatim izražava na površini stanica kojeg prepoznaju stanice imunskog sustava što potiče njihovu aktivaciju. Vektorska cjepiva sadrže modificirani virus, različit od ciljanog virusa, ali sadrži dio genetskog materijala ciljanog virusa koji će ulaskom u stanice omogućiti proizvodnju virusnog proteina koji predstavlja ciljani antigen. Primjeri takva dva su BioNTech/ Pfizer BNT162b2 mRNA cjepivo koje omogućuje zaštitu od 95% kod ljudi starijih od 16 godina dok je Astrazeneca, vektorsko cjepivo, pokazalo 70,4% učinkovitosti u prevenciji COVID infekcije (56).

1.2.11. Komplikacije

Stanje koje se sve češće susreće kod ljudi oboljelih od COVID-19 infekcije je post-COVID sindrom. Nije povezan samo sa težom kliničkom slikom COVID-19 bolesti, već se često viđa i kod onih s blagom slikom infekcije. Javlja se u periodu u kojem pacijenti više nemaju simptome akutne infekcije. Najčešći simptomi osoba preboljelih od koronavirusa vezani su za respiratorni sustav i prvenstveno se prezentiraju kao suhi kašalj ili osjećaj otežanog disanja. Među ostale simptome koji se pojavljuju u pacijenata nakon preboljenja infekcije koronavirusom spadaju kroničan umor, dugotrajan gubitak osjeta mirisa i okusa, kognitivni poremećaji, malaksalost, mijalgije i atralgije te dermatološki problemi. Otkrivena je cijela

kaskada procesa nakon SARS-CoV-2 infekcije, koje dovode do mikrocirkulacijskih poremećaja, ali i povećane sklonosti nastanku tromba, što posljedično može zahvatiti sve organe i dovesti do plućne embolije ili moždanog udara. Iako COVID-19 primarno zahvaća respiraciju, ne postoji organski sustav koji ne može biti zahvaćen. Česte pojavnosti neuroloških simptoma poput konvulzije, nesаницe, znojenja, deficita kranijalnih živaca, encefalitisa, itd., doveo je do toga da neurolozi sve češće govore o post-COVID neurološkom sindromu. Primijećena su i brojna stanja iz domene psihijatrije poput demencijama sličnih sindroma, anksioznih stanja, depresije, PTSP- a (57).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Bolesnike oboljele od GBS-a razvrstati po dobnim skupinama i spolu i usporediti koja skupina pacijenata je češće imala prethodnu COVID infekciju.

2. Prikupiti podatke o ukupnom broju oboljelih od GBS-a u Kliničkom bolničkom centru Split kroz 2021. godinu i dobivene podatke usporediti s dostupnim epidemiološkim podacima Splitsko-dalmatinske županije u ne pandemijskim godinama.

3. Prikazati u kolikom je postotku u pandemijskoj godini COVID infekcija prethodila pojavi akutnog poliradikuloneuritisa.

4. Prikazati koliki je bio vremenski interval od preboljenja COVID infekcije do pojave prvih simptoma GBS-a.

5. Razvrstati bolesnike po mjesecu prijema u bolnicu i usporediti ih sa epidemiološkim podacima o COVID infekciji.

6. Utvrditi trajanje hospitalizacije pacijenata oboljelih od GBS-a i utvrditi jesu li bolesnici s preboljelom COVID infekcijom u prosjeku duže boravili u bolnici.

7. Prikazati koliko je pacijenata sa COVID infekcijom imalo teške simptome.

8. Prikazati najčešće ordinirane terapije i stanje bolesnika pri otpustu i je li smrtni ishod u korelaciji sa svjetskim podacima.

2.2. Hipoteza

1. Učestalost akutnog poliradikuloneuritisa u Kliničkom bolničkom centru Split tokom jedne COVID pandemijske godine nije viša u usporedbi s prethodnim godinama.

2. Učestalost pacijenata s post-COVID GBS-om viša je od onih s GBS-om bez prethodne COVID infekcije.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici liječeni na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split u jednogodišnjem periodu koji obuhvaća 2021. godinu. Kriterij uključenja je potvrđena dijagnoza GBS-a. U ovo presječno retrospektivno istraživanje uključeno je 15 pacijenata te su isključeni pacijenti koji su bolovali od nekih drugih neuroloških bolesti koje mogu oponašati GBS.

Za provedbu korištenja medicinske dokumentacije dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Split, Klase 500-03/22-01/87.

3.2. Mjesto istraživanja

Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

3.3. Metoda prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni pretraživanjem središnjeg računala Klinike za neurologiju koristeći šifru MKB 10. (međunarodne klasifikacijske bolesti) G 61.0 arhive Klinike za neurologiju 2021. godine. Prikupljeni podaci su uneseni u program Microsoft Excel za obradu podataka i prikazani su u programu za obradu teksta Microsoft Word.

3.4. Opis istraživanja

U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju koje je obuhvaćalo jednogodišnje pandemijsko razdoblje 2021. godine, izvor podataka o bolesnicima bile su njihove povijesti bolesti pohranjene u arhivskim prostorijama Klinike za neurologiju. Za svakog pacijenta promatrali smo sljedeće parametre: spol, dob, datum prijema na Kliniku za neurologiju, trajanje hospitalizacije u danima, postojanje prethodne COVID infekcije i njene povezanosti s GBS-om i s vremenom trajanja hospitalizacije, primijenjena terapija i neurološki status pri otpustu iz bolnice.

3.5. Statistička obrada

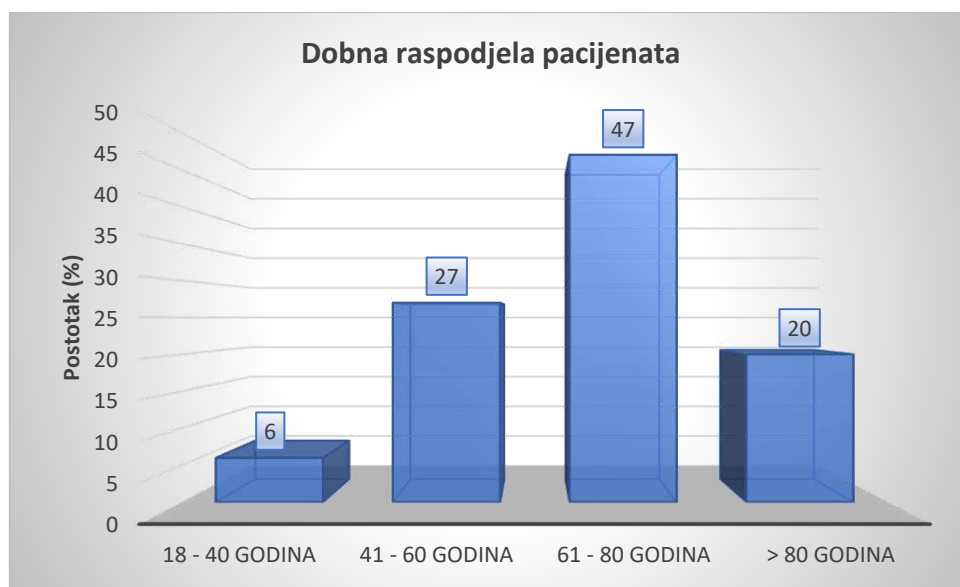
Statistička obrada podataka provedena je koristeći statistički program GraphPad Prism 9 i Microsoft Excel. Kategorijske varijable deskriptivne statistike su prikazane kao cijeli brojevi i postotci. Razlike između 2 skupine, u smislu kontinuiranih varijabli, analizirane su testom analize varijance (ANOVA) sa post-hoc Tukey HSD testom, a vrijednosti statističke značajnosti (p) manje od 0,05 su se smatrale statistički značajnima (two-tailed significance).

4. REZULTATI

Istraživanja obuhvaćena ovim diplomskim radom su pacijenti hospitalizirani u Kliničkom bolničkom centru u Splitu, s potvrđenom dijagnozom Guillain-Barréovog sindroma (GBS) u jednogodišnjem razdoblju, 2021. godine.

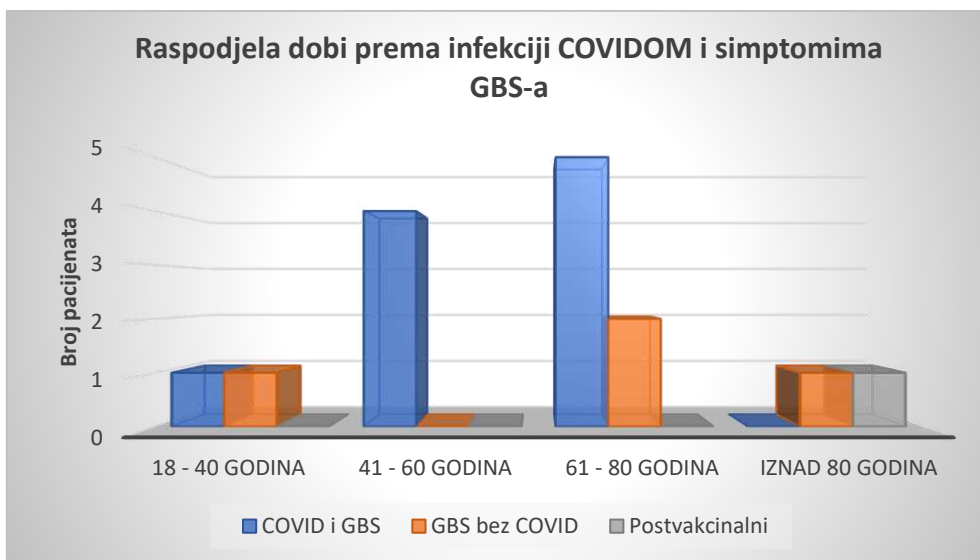
4.1. Dobna i spolna raspodjela pacijenta s Guillain-Barréovim sindromom

Pregledom medicinske dokumentacije u tom periodu je s GBS sindromom bilo 15 pacijenta u dobi od 26 do 89 godina. Najveći udio od ukupnog broja oboljelih činili su pacijenti u dobi od 61 do 80 godina, što je u ukupnom udjelu činilo 47%, a samo 6% bili su pacijenti do 40 godina starosti (Slika 4).



Slika 4. Prikaz oboljelih od GBS-a po dobi povezano sa starosnim intervalima

Prema Slici 5. uzevši u obzir dob pacijenata sa GBS-om primjećuje se da je tom sindromu prethodila COVID infekcija uglavnom kod radno sposobne populacije. S povećanjem dobi pacijenata povećao se i broj slučajeva GBS-a bez potvrđene COVID infekcije, posebno u pacijenata starijih od osamdeset godina.



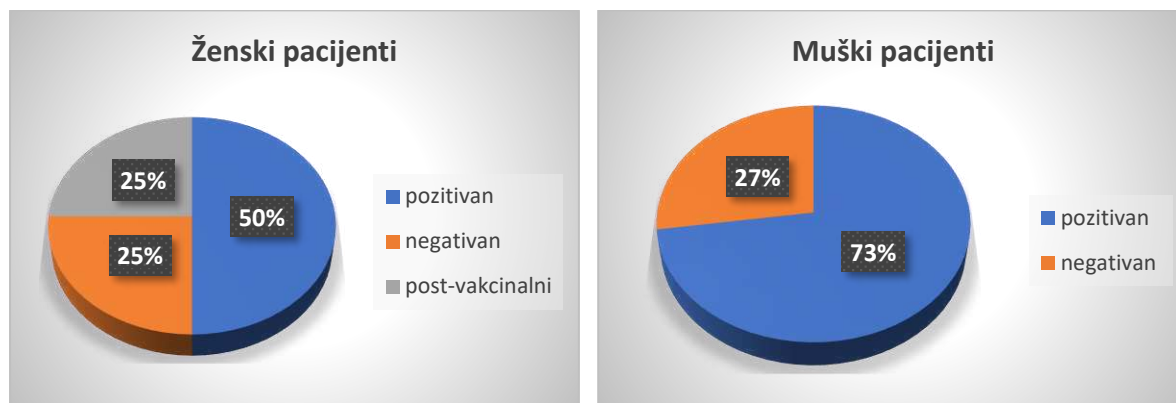
Slika 5. Usporedba starosne dobi pacijenata koji su imali COVID infekciju i GBS, a nisu prethodno zaraženi koronavirusom

Od ukupnog broja promatranih bolesnika približno tri četvrtine, točnije 73%, bile su osobe muškog spola, dok su osobe ženskog spola bile zastupljene sa 27% (Slika 6).



Slika 6. Raspodjela pacijenata oboljelih od GBS-a po spolu

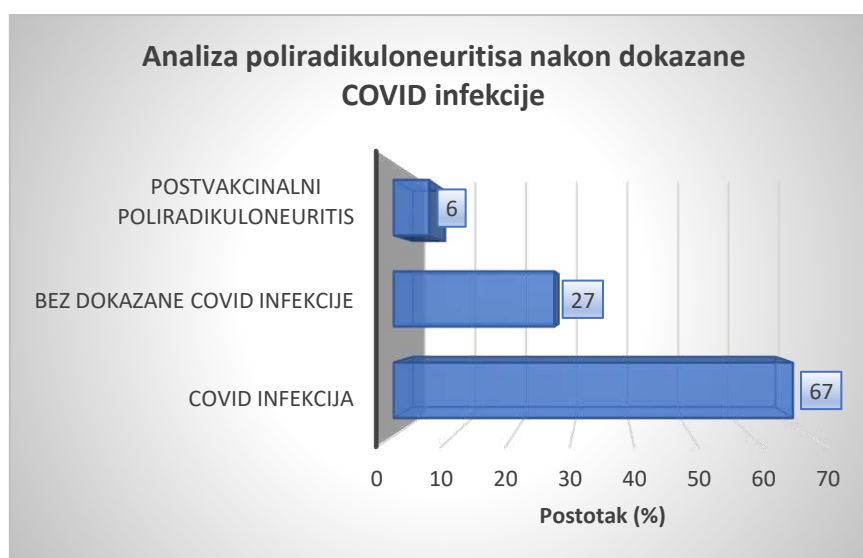
U gotovo tri četvrtine muškaraca, preciznije 73%, pojavi GBS-a prethodila je infekcija SARS-CoV-2 virusa, dok je u ženskog spola taj broj ipak manji i iznosio je 50% (Slika 7).



Slika 7. Raspodjela pacijenata koji su prije pojave GBS-a oboljeli i od COVID infekcije prema spolu

4.2. Akutni poliradikuloneuritis i COVID infekcija

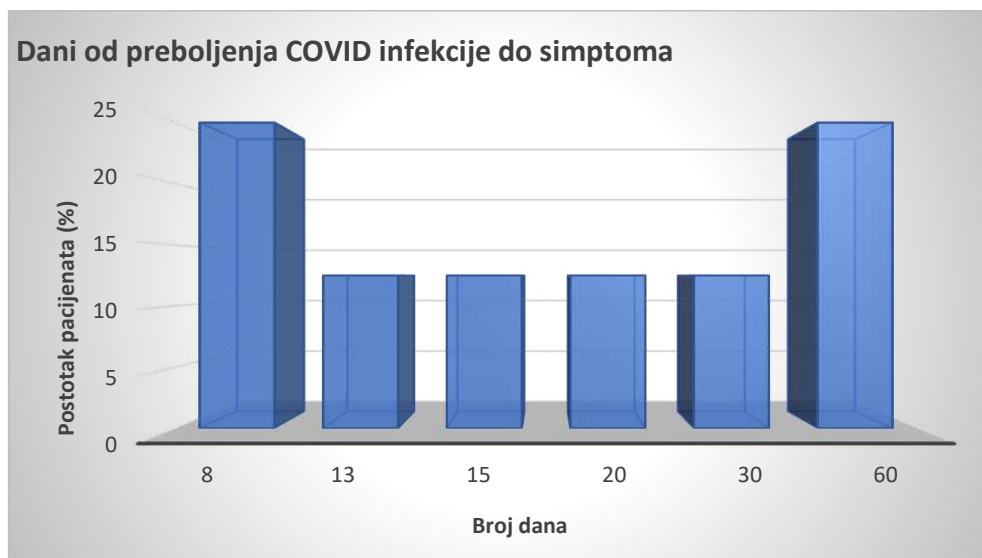
67% od ukupnog broja oboljelih od GBS-a preboljelo je COVID infekciju, u njih 27% nije bio izoliran virus SARS-CoV-2, dok je u 6% pacijenata (1 pacijent) vođeno kao poliradikuloneuritis uzrokovan cjepivom (Slika 8).



Slika 8. Analiza akutnog poliradikuloneuritisa u ovisnosti na prethodno preboljelu COVID infekciju

4.3. Vremenski interval od preboljenja COVID infekcije do pojave prvih simptoma GBS-a

Period od preboljenja COVID infekcije do pojave simptoma GBS-a bio je u rasponu od 8 do 60 dana. 25% pacijenata GBS dobilo je 8 dana nakon COVID infekcije, a isti toliki postotak pacijenata od GBS-a oboljelo je nakon 60 dana. Ostalih 50% pacijenata oboljeli su unutar tog intervala od 8 do 60 dana (Slika 9).



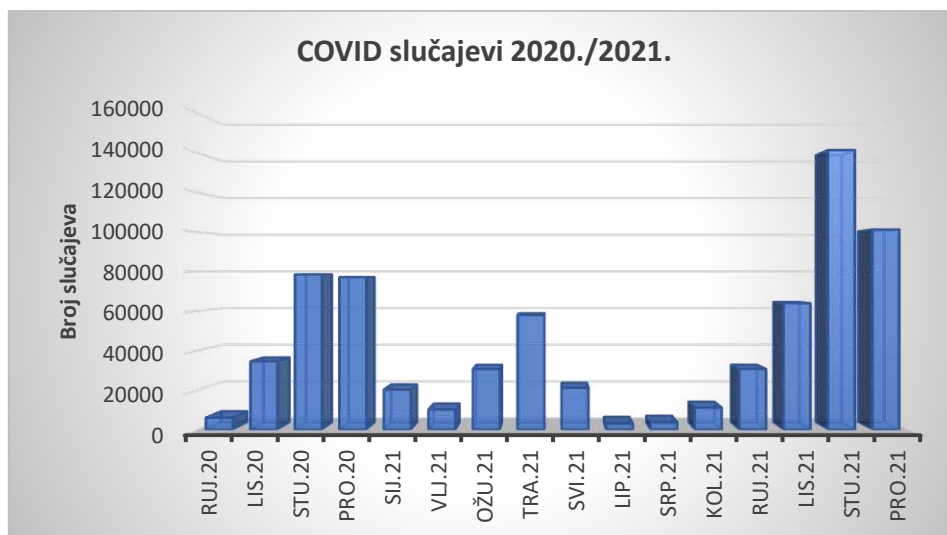
Slika 9. Prikaz vremenskog razdoblja od preboljenja COVID infekcije do pojave simptoma GBS-a

4.4. Mjesečni prikaz prijema pacijenata u ovisnosti s epidemiološkim podacima COVID infekcije

Na Slici 10. vidljivo je da zimski mjeseci dominiraju u broju oboljelih od GBS-a i posebno su naglašena dva mjeseca, veljača i prosinac. Možemo promatrati ove podatke s povećanjem oboljelih od COVID infekcije u hladnijem dijelu godine, a poseban skok broja oboljelih je u studenom i prosincu i 2020. i 2021. godine (Slika 11).



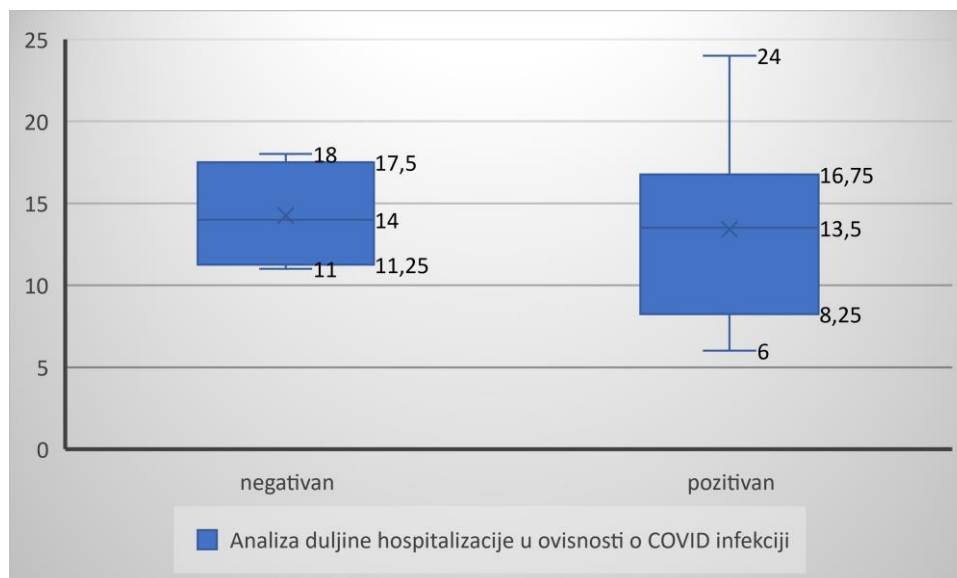
Slika 10. Raspodjela pacijenata s obzirom na mjesec prijema u Klinički bolnički centar Split zbog simptoma GBS-a za 2021. godinu



Slika 11. Prikaz oboljelih od COVID infekcije po mjesecima, od rujna 2020. godine do prosinca 2021

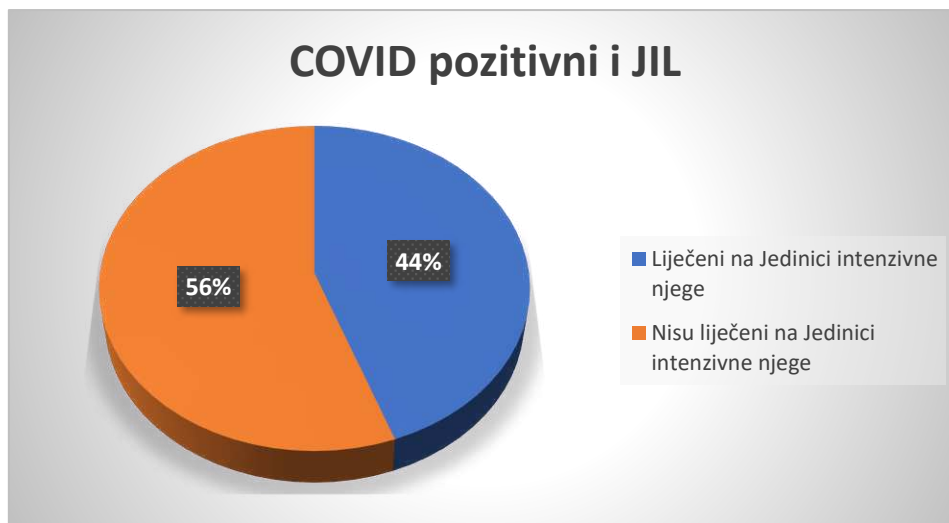
4.5. Trajanje i oblik hospitalizacije

Koristeći ANOVA analizu duljine hospitalizacije pacijenata oboljelih od GBS-a prema tome je li tom sindromu prethodila COVID infekcija ili ne, dobili smo da su COVID negativni pacijenti u prosjeku liječeni 14 dana, a pacijenti s dokazanom prethodnom COVID infekcijom 13,5 dana. Granice 95% raspona pouzdanosti za COVID negativne pacijente bile su od 11,25 do 17,5, za COVID pozitivne pacijente bile su od 8,25 do 16,75. Nije pronađena značajna razlika u duljini trajanja hospitalizacije između ovih pacijenata jer se preklapaju njihovi rasponi pouzdanosti (Slika 12).



Slika 12. ANOVA analiza duljine trajanje hospitalizacije pacijenata kojima COVID infekcija nije prethodila pojavi GBS-a i onih koji su nakon COVID infekcije dobili GBS

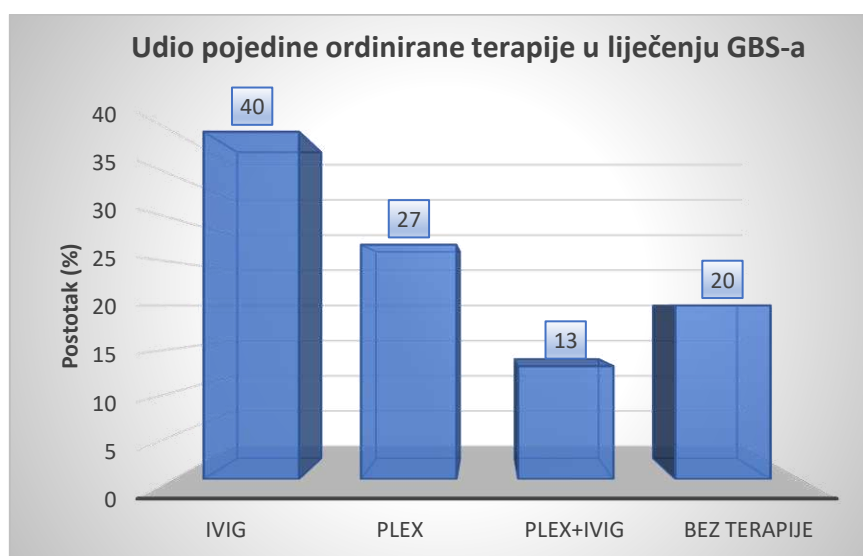
44 % pacijenata koji su oboljeli od COVID infekcije i posljedično GBS-a imali su teški oblik COVID infekcije koji je zahtijevao ventilacijsku potporu na Jedinicama intenzivnog liječenja (Slika 13).



Slika 13. Prikaz pacijenata liječenih na Jedinici intenzivne njege uslijed COVID infekcije

4.6. Terapija i ishod liječenja

Najviše pacijenata, njih 40 % dobilo je terapiju intravenskim imunoglobulinima (IVIG), a potom je slijedi terapijska izmjena plazme (PLEX) s 27%, dok je puno rjeđa bila njihova kombinacija (13%). Nakon primijenjene terapije u 13 od ukupno 15 pacijenata je opaženo poboljšanje, dok su dva pacijenta završili smrtnim ishodom (Slika 14).



Slika 14. Prikaz ordinirane terapije

5. RASPRAVA

Guillain-Barréov sindrom (GBS) je upalna i najčešće demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija, nastala zbog autoimunog odgovora na periferne živce i najčešće karakterizirana uzlaznom simetričnom slabosti udova, osjetnim poremećajima te odsutnošću ili smanjenim dubokim tetivnim refleksima. Većini pacijenata klasičnoj prezentaciji simptoma koja svoj vrhunac dosegne četvrtog tjedna prethode zarazne bolesti, od kojih je najčešća infekcija bakterijom *Campylobacter jejuni*. Pacijent sa Guillain-Barréovim sindromom zahtijeva pomno praćenje napredovanja bolesti, posebno zbog bulbarne slabosti, respiratorne insuficijencije i autonomne disfunkcije, a do današnjeg dana jedine priznate terapijske metode su terapijska izmjena plazme i primjena intravenskih imunoglobulina (1–3).

Cilj ovog istraživanja bio je bolesnike oboljele od GBS-a razvrstati po dobnim skupinama i spolu, prikupiti ukupan broj oboljelih od GBS-a u jednogodišnjem periodu 2021. godine i usporediti ih s podacima prije COVID pandemije na razini Splitsko-dalmatinske županije. Prikazati u kojem je postotku COVID infekcija prethodila pojavi GBS-a te koliki je bio vremenski interval od COVID infekcije do pojave GBS-a. Također, cilj je bio razvrstati pacijente po mjesecu prijema u bolnicu i usporediti te podatke sa aktualnim epidemiološkim podacima o COVID infekciji te utvrditi jesu li pacijenti s prethodno preboljenom COVID infekcijom duže boravili u bolnici, koja je bila najčešće ordinirana terapija i koje je stanje bilo pri otpustu iz bolnice.

Pretpostavka je bila da incidencija akutnog poliradikuloneuritisa na razini Splitsko-dalmatinske županije nije veća u odnosu na prethodne ne pandemijske godine te da je učestalost pacijenata s post-COVID GBS-om viša od onih s GBS-om bez prethodne COVID infekcije.

U ovom istraživanju koje obuhvaća jednogodišnje razdoblje 2021. godine, uključeno je petnaest bolesnika s potvrđenom dijagnozom GBS-a. Podaci su prikupljeni pregledom arhive Kliničkog bolničkog centra Split. Najmlađi pacijent uključen u ovo istraživanje imao je 26 godina, a najstariji 89 godina. Gledajući raspodjelu ukupnog broja bolesnika po dobi svrstanih u dobne intervale od po 20 godina najveći udio oboljelih od GBS-a se nalazi u intervalu od 61 do 80 godina i oni čine 47% ukupnog broja bolesnika. Takav rezultat u skladu je s istraživanjem provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama prema kojemu najveći udio oboljelih od akutnog poliradikuloneuritisa čini populacija starije životne dobi tj. od 60 do 79 godina. Incidencija GBS-a u tom istraživanju bila je 8,61 na 100 000 ljudi u dobi od 70-79 godina (58). Udio oboljelih u intervalu 18 – 40 godina je 6%, u dobnoj skupini od 41 do 60 godina je 27%, a iznad 80 godina udio bolesnika iznosio je 20%.

Uzevši u obzir dob pacijenata sa GBS-om primjećuje se da je tom sindromu prethodila COVID infekcija uglavnom kod radno sposobne populacije, a kako se povećavala dob pacijenata pojavljivalo se sve više slučajeva GBS-a bez potvrđene COVID infekcije, posebno u skupini starijih od osamdeset godina. Tvrdnja kako je COVID infekcija rjeđa u ljudi starijih od osamdeset godina u skladu je sa svjetskim epidemiološkim podacima gdje COVID infekcija ipak dominantno zahvaća ljude od 18. do 65. godine starosti (59).

Gledajući raspodjelu ukupnog broja pacijenata u našem istraživanju po spolu 73% oboljelih pacijenata bilo je muškog spola, a samo 27% žena bilo je zahvaćeno ovim sindromom, što govori u korist teoriji kako je GBS jedna od rijetkih autoimunih bolesti koja češće pogađa muški spol (3). U gotovo tri četvrtine muškaraca, preciznije 73%, pojavi GBS-a prethodila je infekcija SARS-CoV-2 virusa, dok je u ženskog spola taj broj ipak malo manji i iznosi 50%. Tu tvrdnju da je muški spol podložniji COVID infekciji i posljedično razvitku GBS-a potvrdila je i međunarodna kohortna studija (60).

Prema posljednjem popisu stanovništva iz 2021. godine u Republici Hrvatskoj na području Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ) ukupan broj stanovnika je 425 412 (61). Ukupan broj oboljelih od GBS-a prema arhivskim podacima KBC-a Split za razdoblje 2021. je petnaest osoba. Prosječna incidencija u SDŽ iznosi 3,5 na 100 000 stanovnika, što je ipak veća incidencija nego u petogodišnjem razdoblju prije pandemijskih godina od 2012. do 2016. gdje je prosječno bilo 2,37 oboljelih na 100 000 stanovnika (62). Mnogo je mogućih razloga zašto se taj broj povećao. Naime kad bi se gledala samo 2012. incidencija je bila približno jednaka 2021. godini. Mogući razlog je taj što je 2012. godine bilo 42 415 ljudi oboljelih od virusa gripe, više od ostalih godina (63). Ipak ukupni petogodišnji prosjek su smanjili posebno 2014. godina gdje je zabilježeno svega sedam pacijenata sa GBS-om i 2016. godina gdje ih je zabilježeno deset (62).

U razmatranje porasta incidencije treba uzeti i podatak u kojem KBC-u Split gravitira i dio stanovništva susjedne države Bosne i Hercegovine gdje je bio veliki broj zabilježenih COVID infekcija. Također od zadnjeg popisa stanovništva vidljivo je smanjenje broja stanovništva Splitsko-dalmatinske županije zbog čega bi relativan broj GBS-a mogao biti veći nego prethodnih godina. Prema tome, početna hipoteza nije potvrđena, ali se ostavlja prostor za pomnija istraživanja učestalosti akutnog poliradikuloneuritisa u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

U našem istraživanju od ukupnog broja oboljelih od GBS-a, 67% preboljelo je COVID infekciju, u njih 27% nije bio izoliran virus SARS-CoV-2, dok se 6% (1 pacijent) vodilo kao poliradikuloneuritis uzrokovan cjepivom. U korist potvrde druge hipoteze pišu i španjolski neurolozi koji su primijetili povećani rizik od GBS-a u pacijenata s COVID-om u odnosu na pacijente koji nisu oboljeli od COVID-a (OR=9,91 u odnosu na 2019. godinu) (64).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je period od preboljenja COVID infekcije do pojave simptoma GBS-a bio u rasponu od 8 do 60 dana. Jedna četvrtina naših pacijenata GBS dobila je 8 dana nakon preboljenja COVID infekcije, a isti toliki postotak pacijenata od GBS-a oboljelo je nakon 60 dana. Ostalih 50% pacijenata oboljeli su unutar tog intervala od 8 do 60 dana. Jedno istraživanje potvrdilo je također da je od trenutka infekcije do pojave GBS-a u prosjeku prolazilo 8 tjedana, što je neuobičajeno za taj sindrom koji obično vrhunac simptoma doživi četvrtog tjedna od pojave simptoma (65).

Slika 10. i 11. prikazuju mjesece prijema pacijenata u Klinički bolnički centar Split te stanje COVID infekcije na razini Republike Hrvatske od rujna 2020. do prosinca 2021. godine (66). Možemo primijetiti da je najviše hospitaliziranih bilo u zimskim mjesecima, posebno u veljači i prosincu, a ako uzmemo u obzir da je od trenutka infekcije do pojave GBS-a u prosjeku trebalo od 8 do 60 dana, to upravo obuhvaća vrijeme kad je bio najveći broj COVID infekcije, što bi moglo govoriti u korist toga kako GBS spada u jedan od post-COVID sindroma. Također u razdoblju prije pandemije, pacijenti su češće bivali hospitalizirani u ljetnim mjesecima (62).

Najkraća hospitalizacija trajala je 6 dana, a najduža 26 dana (Slika 12). Koristeći ANOVA analizu duljine hospitalizacije pacijenata oboljelih od GBS-a prema tome je li tom sindromu prethodila COVID infekcija ili ne, dobili smo da su COVID negativni pacijenti u prosjeku liječeni 14 dana, a pacijenti s dokazanom prethodnom COVID infekcijom 13,5 dana. Granice 95% raspona pouzdanosti za COVID negativne pacijente bile su od 11,25 do 17,5 za COVID pozitivne pacijente bile su od 8,25 do 16,75. Nije pronađena značajna razlika u duljini trajanja hospitalizacije između ovih pacijenata jer se preklapaju njihovi rasponi pouzdanosti. Španjolska studija ide u prilog ovim podacima jer njihovo prosječno vrijeme hospitalizacije bilo 8-15 dana (67). Također jedna studija navela je kako nema znatne razlike u simptomima pacijenata koji su oboljeli od COVID-a te posljedično od GBS-a nasuprot onih koji su GBS dobili bez prethodne infekcije SARS-CoV-2 virusom (68). Upravo ta studija opisala je da je više od trećine pacijenata s COVID infekcijom imalo najteži oblik COVID infekcije koja je

tražila mehaničku ventilaciju (68). U Kliničkom bolničkom centru Split postotak takvih pacijenata bio je 44%.

U našem istraživanju najviše pacijenata, njih 40% dobilo je terapiju intravenskim imunoglobulinima (IVIG), a terapijsku izmjenu plazme (PLEX) njih 27%, dok je puno rjeđa bila njihova kombinacija (13%). Na razini svijeta gotovo svi pacijenti s GBS-om liječeni su IVIG-om, koji je povezan s tromboembolijskim štetnim učincima i u kombinaciji s SARS-CoV-2 virusom može dovesti do protrombotičkih stanja, ali nijedno izvješće nije opisalo takve nuspojave (68).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da nakon primijenjene terapije u 13 od ukupno 15 pacijenata je opaženo poboljšanje, dok su dva pacijenta završili smrtnim ishodom (13%) što je ipak više od jednog istraživanja u kojem je preminulo 5,8 % pacijenata (69). Ipak ostaje pitanje jesu li ti pacijenti preminuli od GBS-a ili od nekih drugih komorbiditeta. Iz anamneze smo u našem istraživanju saznali kako je jedna preminula osoba imala malignu bolest dok je druga prebačena na Kliniku za neurologiju nakon što je bila na mehaničkoj ventilaciji uslijed teške COVID infekcije.

Ne možemo sa sigurnosti reći je li COVID stvarno doveo do GBS-a ili je u pozadini bio neki drugi okidač. Također, za neke smo osobe imale potvrdu da su preboljele COVID infekciju, dok su neki samo usmeno i okvirno potvrdili kada su se zarazili koronavirusom. Treba također napomenuti i da je bilo onih koji nisu išli na testiranje, a prije pojave GBS-a u anamnezi su naveli postojanje vrućice.

Stoga, kliničke implikacije ovog istraživanja su da se intenzivnije treba pratiti oboljele od COVID-a i pri pojavi bilo kakvih simptoma GBS-a brzo reagirati kako bi pokušali prevenirati razvoj komplikacija.

6. ZAKLJUČCI

1. Najviše oboljelih pacijenata od GBS-a i COVID-a bili su pacijenti muškog spola.
2. Oboljeli od GBS-a su bili ljudi uglavnom između 61. i 80. godine (47%).
3. Uglavnom su ljudi mlađi od 65 godina oboljeli od COVID-a i posljedično GBS-a.
4. 67% od ukupnog broja oboljelih od GBS-a prethodno su bili zaraženi SARS-CoV-2 virusom.
5. Najviše pacijenata oboljelih od GBS-a zaprimljeni su u bolnicu u zimskim mjesecima što je u korelaciji s epidemiološkom slikom koronavirusa.
6. 44% koji su kasnije oboljeli od GBS-a imali su teški oblik COVID-a.
7. Nema statistički značajne razlike u duljini hospitalizacije bolesnika kojima je pojavi GBS-a prethodila COVID infekcija od onih koji su GBS razvili bez prethodne COVID infekcije.

7. LITERATURA

1. Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain–Barré syndrome: an update. *Clin Aut Res*. 2019; 29:289-99.
2. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K i sur. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101:11404-9.
3. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214-28.
4. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32:150-63.
5. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016; 388:717-27.
6. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol*. 2019;39:589-95.
7. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:576-83.
8. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ i sur. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018;141:2866-77.
9. Chakraborty T, Kramer CL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Dysautonomia in Guillain–Barré syndrome: prevalence, clinical spectrum and outcomes. *Neurocrit Care*. 2020;32:113-20.
10. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1175-89.
11. Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16:96-101.
12. Kaida K, Ariga T, Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barré syndrome and related disorders - a review. *Glycobiology*. 2009;19:676-92.
13. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Bangalore Raja SK, Kothandapani S, Noroozpour Z i sur. Guillain-Barré syndrome: clinical profile and management. *Germ Med Sci*. 2015. doi:10.3205/000220.
14. Shang P, Zhu M, Baker M, Feng J, Zhou C, Zhang HL. Mechanical ventilation in Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:1053-64.
15. Wang Y, Shang P, Xin M, Bai J, Zhou C, Zhang HL. The usefulness of chief complaints to predict severity, ventilator dependence, treatment option, and short-term outcome of patients with Guillain-Barré syndrome: a retrospective study. *BMC Neurology*. 2017. doi:10.1186/s12883-017-0982-3.

16. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2013;80:1650-4.
17. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR i sur. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:671-83.
18. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137:33-43.
19. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:115-9.
20. Donofrio PD. Guillain-Barré syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23:1295-1309.
21. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? *Clin Neurophysiol*. 2018;129:2586-93.
22. Levin KH. Variants and Mimics of Guillain Barré Syndrome. *Neurologist*. 2004;10:61-74.
23. Al Othman B, Raabe J, Kini A, Lee AG. Update: The Miller Fisher variants of Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30:462-6.
24. Liu J, Wang LN, Mencil ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Sys Rev*. 2015. doi:10.1002/14651858.CD009950.pub3.
25. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. doi:10.1002/14651858.CD002063.pub5.
26. Rajabally YA. Treatment of Guillain-Barré Syndrome: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11:330-4.
27. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92.
28. Stadler K, Masignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD i sur. SARS — beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1:209-18.
29. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141-54.
30. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract*. 2021. doi:10.1111/ijcp.13868.
31. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC i sur. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:877-88.
32. Pyrc K, Berkhout B, Van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol*. 2007;81:3051-7.

33. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021. doi:10.3390/v13020202.
34. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M i sur. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q*. 2020;40:68-76.
35. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment of coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2022 [citirano 4. svibnja 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>
36. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W i sur. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020. doi:10.3390/v12040372.
37. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021;41:1037-51.
38. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523-34.
39. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H i sur. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.
40. World Health Organization. [Internet]. Modes of transmission of virus causing COVID-19: Implications for IPC precaution recommendations: scientific brief. 2020. [citirano 22. svibnja 2022]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331601>
41. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O i sur. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:328-29.
42. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 2020. doi:10.1016/j.clim.2020.108427.
43. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M i sur. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020;198:867-77.
44. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97:312-20.
45. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782-93.
46. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ i sur. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251:228-48.
47. Jalil R, Behroz MP, Vahid A, Mahya P, Hossein SK, Ali V i sur. Risk factors for COVID-19. *Infez Med*. 2020;28:469-74.

48. Da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G i sur. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133:377-82.
49. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* 2021;268:3059-71.
50. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: from pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
51. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q i sur. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020;77:683-90.
52. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J i sur. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020. doi:10.1212/WNL.0000000000009937.
53. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL i sur. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7:875-82.
54. Rai P, Ballamoole KK, Kumar DV, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021;105:441-55.
55. Bhavana V, Thakor P, Singh SB, Mehra NK. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. *Life Sci.* 2020. doi:10.1016/j.lfs.2020.118336.
56. Vitiello A, Ferrara F, Troiano V, La Porta R. COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology.* 2021;29:1357-60.
57. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021. doi:10.1111/ijcp.13746.
58. Prevots DR, Sutter RW. Assessment of Guillain-Barre syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis.* 1997. doi:10.1093/infdis/175.supplement_1.s151.
59. Statista. Health, Pharma and Medtech. [Internet]. Total number of cases of COVID-19 in the United States as of June 17, 2022, by age group; 2022 [Citirano 17. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://www.statista.com/statistics/1254271/us-total-number-of-covid-cases-by-age-group>
60. Luijten LWG, Leonhard SE, Van der Eijk AA, Doets AY, Appeltshauser L, Arends S i sur. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study. *Brain.* 2021;144:3392-404.

61. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2021. [Internet]. Zagreb, Republika Hrvatska; 2021 [Citirano 15. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://popis2021.hr>
62. Pelivan A. Učestalost akutne upalne poliradikuloneuropatije u kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 2012. do 2016. godine. Diplomski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu; 2017 [Citirano 15. lipnja 2022].
63. Aleraj B. Infectious diseases in Croatia in 2012. *Croat J Infect.* 2013;33:127-33.
64. Fragiel M, Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo G i sur. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. *Ann Neurol.* 2021;89:598-603.
65. Zubair AS, Bae JY, Desai K. Facial diplegia variant of Guillain-Barré syndrome in pregnancy following COVID-19 vaccination: a case report. *Cureus.* 2022. doi:10.7759/cureus.22341.
66. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Covid 19 - Izvješće-HZJZ-a. Covid 19 - Izvješće-HZJZ-a. 2022 [Citirano 11. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a>
67. Oliveira DR da CAB, Fernandez RNM, Grippe TC, Baião FS, Duarte RL, Fernandez DJ. Epidemiological and clinical aspects of Guillain-Barré syndrome and its variants. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79:497-503.
68. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A i sur. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62:485-91.
69. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268:1133-70.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Prikupiti podatke o broju oboljelih od Guillain-Barréovog sindroma (GBS) u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split u 2021. godini, razvrstati pacijente po dobnim skupinama i spolu, te usporediti broj oboljelih s podacima prije COVID pandemije na razini Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ). Prikazati u kojem je postotku COVID infekcija prethodila pojavi GBS-a, te koliki je bio vremenski interval od COVID infekcije do pojave akutnog poliradikuloneuritisa. Razvrstati pacijente po mjesecu prijema u KBC Split i usporediti dobivene podatke s aktualnim epidemiološkim podacima o COVID infekciji te utvrditi jesu li pacijenti s prethodno preboljenom COVID infekcijom duže boravili u bolnici, te koja je bila najčešće ordinirana terapija i koje im je stanje bilo pri otpustu iz bolnice.

Ispitanici i metode: Podaci za potrebu ovog diplomskog rada prikupljeni su pretraživanjem računala Klinike za neurologiju koristeći šifru MKB 10. (međunarodne klasifikacijske bolesti) G 61.0 arhive Klinike za neurologiju KBC-a Split za 2021. godinu. Podaci su uneseni u program Microsoft Excel te su prikazani u programu za obradu teksta Microsoft Word. Statistička obrada podataka provedena je koristeći statistički program GraphPad Prism 9 i Microsoft Excel.

Rezultati: Tijekom 2021. godine u KBC-u Split zabilježeno je 15 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom GBS-a. Najveći broj oboljelih bio je u dobnj skupini od 61. do 80. godine (47%) te su uglavnom od GBS-a oboljevale osobe muškog spola (73%). Čak 67% pacijenata prethodno je imalo infekciju, a vremenski interval od preboljenja COVID infekcije do pojave GBS-a bio je od 8 do 60 dana. Pacijenti su uglavnom bili hospitalizirani tijekom zimskih mjeseci, pogotovo u veljači i prosincu. Najveći broj novozaraženih koronavirusom bio je u studenom i prosincu, a interval od infekcije do pojave GBS-a bio je 8 – 60 dana, stoga možemo doći do zaključka da je GBS vrlo vjerojatno jedan od oblika post-COVID sindroma. Iako je 44% pacijenata imalo teški oblik COVID infekcije te posljedično i post-COVID GBS nije bilo značajne razlike u trajanju hospitalizacije, a nakon primjene terapije, koja se uglavnom sastojala od intravenskih imunoglobulina (40%), 13 od 15 pacijenata doživjeli su poboljšanje dok su 2 pacijenata preminula.

Zaključak: Najviše oboljelih pacijenata od GBS-a i COVID-a bili su pacijenti muškog spola, starosti od 61. do 80. godine. Iako su prevladavale osobe s GBS-om koje su u anamnezi imali i COVID infekciju, a veliki broj i najteži oblik infekcije, nije zabilježena značajna razlika u trajanju hospitalizacije pacijenata s GBS-om i COVID infekcijom u odnosu na pacijente koji su oboljeli od GBS-a bez prethodne infekcije koronavirusom.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Analysis of post-COVID polyradiculoneuritis hospitalized in the University Hospital of Split in a one-year period.

Objectives: The aim of this study was to record the total number of patients with GBS in the University Hospital of Split in 2021, classify patients by age group and gender and compare the number of patients with pre-pandemic data at the Split-Dalmatia County. Show in what percentage the COVID infection preceded the onset of GBS and what was the time interval between the COVID infection and the onset of acute polyradiculoneuritis. Sort patients by month of admission to the University Hospital of Split and compare the data obtained with current epidemiological data on COVID infections and determine whether patients with a previous COVID infection stayed longer in the hospital, which therapy was prescribed most frequently, and what their condition was before discharge from the hospital.

Subjects and methods: Data for this work were collected by querying the central computer of the Department of Neurology using the ICD 10 (International Classification of Diseases) code G 61.0 from the archives of the Department of Neurology of the University Hospital of Split. Data were entered into the Microsoft Excel data processing program and presented using the Microsoft Word processing program. Statistical data processing was performed using the GraphPad Prism 9 statistical program and Microsoft Excel.

Results: In 2021, the University Hospital of Split admitted 15 patients with a confirmed diagnosis of GBS. The largest number of patients was in the age group of 61 to 80 years (47%), and GBS affected mainly men (73%). No less than 67% of patients with GBS had previous infection with SARS-CoV-2 virus, and the time interval between overcoming the COVID infection and the onset of GBS ranged from 8 to 60 days. Most patients were hospitalized during the winter months, especially in February and December. Most new coronavirus infections occurred in November and December, and the time interval from infection to onset of GBS was 8 – 60 days. Therefore, it can be concluded that GBS is most likely one of the forms of post-COVID syndrome. Although 44% of patients had a severe form of COVID infection and thus a post-COVID GBS syndrome, there was no significant difference in the length of hospital stay, and after therapy, which consisted mainly of intravenous immunoglobulins (40%), 13 of 15 patients improved, whereas 2 patients died.

Conclusion: The majority of GBS and COVID patients were male and between 61 and 80 years old. Although there were more GBS patients who also had COVID infection, and a large number had the most severe form of infection, no significant difference was found in the

length of hospital stay of patients with GBS and COVID infection compared with patients with GBS and no prior coronavirus infection.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Niko Dunkić

Adresa: Trondheimska 4b, 21 000 Split

Email: niko.dunkic@mefst.hr

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 3. lipnja 1997., Split

Obrazovanje:

2004. – 2012. – Osnovna škola Mertojak, Split

2012. – 2016. – Srednja škola Vladimir Nazor, Split

2016. – 2022. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Strani jezici: engleski i talijanski jezik

Sportski uspjesi:

Veslanje: Četverostruki državni prvak, predstavnik Hrvatske veslačke reprezentacije na Svjetskim i Europskim natjecanjima te osvajač mnogobrojnih međunarodnih natjecanja.

Atletika: Kroz osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje osvajač brojnih medalja u trkačkim disciplinama.