

Klinički tijek i ishodi životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom liječenih u jedinici intenzivnog liječenja KBC-a Split

Prižmić, Grgur

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:171:812962>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-04**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Grgur Prižmić

**KLINIČKI TIJEK I ISHODI ŽIVOTNO UGROŽENIH BOLESNIKA S COVID-19
INFEKCIJOM LIJEČENIH U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KBC-A
SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. prim. dr. sc. Sanda Stojanović Stipić, dr. med.

Split, srpanj 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Grgur Prižmić

**KLINIČKI TIJEK I ISHODI ŽIVOTNO UGROŽENIH BOLESNIKA S COVID-19
INFEKCIJOM LIJEČENIH U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA KBC-A
SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

doc. prim. dr. sc. Sanda Stojanović Stipić, dr. med.

Split, srpanj 2021.

*Mojim roditeljima, koji su svojim žrtvama otvorili put ovom uspjehu
i svim Mojima koji su me podržavali, čak i kad nisu podržavali moje izbore.*

Hvala mojoj mentorici.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Virologija i struktura SARS-CoV-2 virusa	2
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Klinička slika.....	3
1.4. Utjecaj komorbiditeta na tijek COVID-19 infekcije	4
1.5. Dijagnostika.....	5
1.6. Laboratorijski nalazi	6
1.7. Komplikacije	7
1.8. Liječenje	9
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	11
3. ISPITANICI I METODE	13
3.1 Ispitanici	14
3.2. Organizacija studije	14
3.3 Mjesto provođenja studije	14
3.4 Metode.....	14
3.5 Etička načela.....	14
3.6 Statistička obrada podataka	14
4. REZULTATI.....	16
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČCI.....	33
7. LITERATURA.....	35
8. SAŽETAK.....	45
9. SUMMARY	47
10. ŽIVOTOPIS	49

Popis kratica

RNK – ribonukleinska kiselina

kb – kilobaza

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

IL-6 – interleukin 6

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

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

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom

SŽS – središnji živčani sustav

IL-1 α – interleukin 1 α

IL-1 β – interleukin 1 β

IL-1 – interleukin 1

KBC – Klinički bolnički centar

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

RT-PCR – lančana reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

1. UVOD

1.1. Virologija i struktura SARS-CoV-2 virusa

Koronavirusi pripadaju potporodici *Coronavirinae* unutar porodice *Coronaviridae* i reda *Nidovirales*. Potporodica se sastoji od 4 roda (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* i *Deltacoronavirus*) koji se međusobno razlikuju po strukturi genoma i filogenetskim odnosima (1). Virusi iz roda *Alphacoronavirus* i *Betacoronavirus* mogu uzrokovati infekcije u sisavaca, *Gammacoronavirus* uzrokuju ptičje zaraze, a rod *Deltacoronavirus* sadrži viruse koji su pronađeni kod sisavaca i kod ptica (2, 3). *Alphacoronavirus* i *Betacoronavirus* obično uzrokuju bolesti dišnog sustava u ljudi i gastroenteritise u životinja (1).

Genom koronavirusa sastoji se od jednolančane pozitivne RNK (ribonukleinske kiseline) veličine 27-32 kb (kilobaza), što je najveći genom od svih poznatih RNK virusa te im omogućava dodatnu plastičnost u prilagođavanju i modificiranju gena (4, 5). Genom se nalazi unutar spiralne kapside koju formira nukleokapsidni protein (N) i dodatno je okružen ovojnicom. Membranski protein (M) i protein ovojnice (E) bitni su u formiranju virusa, dok protein šiljastih izdanaka (S) posreduje prilikom ulaska virusa u stanice domaćina. Protein šiljastih izdanaka tvori velika izbočenja na površini virusa, dajući im izgled kao da imaju krunu, odakle im dolazi i ime (6).

SARS-CoV-2 je sferična ili pleomorfna čestica koja sadrži jednolančani pozitivni RNK genom veličine oko 30 kb unutar kapside, a njegova genomska RNK (gRNK) sadrži 14 otvorenih okvira za čitanje (ORF) (7, 8). Dok dva glavna otvorena okvira za čitanje, ORF1a i ORF1b, čine dvije trećine genoma, preostalu trećinu čine otvoreni okviri čitanja koji kodiraju četiri glavna strukturalna proteina: membranski (M), nukleokapsidni (N), protein šiljastih izdanaka (S) i protein ovojnice (E), ali i neke akcesorne proteine (8). Protein šiljastih izdanaka nalazi se na površini virusa, uklopljen u virusnu ovojnicu, te predstavlja prvo sidrište virusa za stanicu domaćina. Proteaze domaćina cijepaju protein šiljastih izdanaka na dvije podjedinice S1 i S2, od koji prva sudjeluje u prepoznavanju receptora i vezivanju, a druga u spajanju virusne i stanice domaćina (8, 9). Nukleokapsidni protein se sastoji od dvije domene, N-terminalne i C-terminalne, a sudjeluje u pakiranju virusne RNK u spiralnu ribonukleokapsidu (RNP). Komunicirajući s ostalim strukturnim proteinima virusa tijekom procesa sastavljanja viriona, nukleokapsidni protein sudjeluje u procesu enkapsidacije. M protein je transmembranski glikoprotein, čije su homotipične interakcije sa samim sobom te heterotipične s ostalim strukturnim proteinima nužne u započinjanju pupanja membrane i služe kao kontrolne točke u procesu sastavljanja novih viriona. Protein ovojnice najmanji je transmembranski strukturni protein, a ima virioplazmatsku aktivnost koja uzrokuje gubitak membranskog potencijala stanice

i aktivaciju inflammasoma domaćina. Protein E međudjeluje s proteinima sinteninom i PALS1 te tako olakšava širenje virusa, što zajedno s virioporinskom aktivnošću pokreće citokinsku oluju (8).

1.2. Epidemiologija

Najčešći način prijenosa virusa je otpuštanje kapljica kašljanjem, kihanjem i pričanjem tijekom kontakta lice u lice. Mogući način širenja zaraze je preko kontaminiranih površina, a iako je moguća transmisija preko aerosola, nejasno je koliko je to bitan način širenja zaraze između ljudi izvan laboratorijskih uvjeta. Produženi kontakt s inficiranim osobama te kraća izloženost osobama koje su simptomatske (npr. kašlju) nose veći rizik za prijenos infekcije, dok je kraća izloženost asimptomatskim kontaktima povezana s manjim rizikom za transmisiju (10).

Dostupni podatci sugeriraju da 5-9% pacijenata s COVID-19 infekcijom razvije životno ugrožavajući oblik bolesti koji zahtjeva liječenje u JIL-u (11, 12). U 60-70% pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom razvija se ARDS (akutni respiratorni distress sindrom), dok se sepsa i septički šok razvijaju u 30% pacijenata. Miokarditis, aritmije i kardiogeni šok razvijaju se u 20-30% bolesnika koji se liječe u JIL-u (Jedinici intenzivnog liječenja), dok se akutno bubrežno zatajenje razvije u njih 10-30%. U teškim oblicima bolesti češće obolijevaju muškarci, s omjerom 2:1. Hipertenzija i dijabetes su najčešći komorbiditeti, a uznapredovala dob predstavlja rizični faktor za razvoj teškog oblika bolesti (13).

1.3. Klinička slika

Najčešći klinički simptomi kod teškog i životno ugrožavajućeg oblika COVID-19 infekcije jesu vrućica koja se pojavljuje u 87% bolesnika i kašalj koji se pojavljuje u njih 66%. Ostali češći klinički simptomi uključuju zaduhu, stezanje u prsima, umor te iskašljavanje. Bol u mišićima, vrtoglavica, glavobolja, proljev, bol u ždrijelu, mučnina i povraćanje su simptomi koji se nešto rjeđe pojavljuju (14).

Iako specifičan mehanizam nastanka proljeva kod COVID-19 infekcije nije poznat, zna se da infektivnost SARS-CoV-2 virusa većinom ovisi o afinitetu za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) receptor, koji je između ostalog, izražen na enterocitima od kolona do ileuma te da virusna infekcija mijenja crijevnu permeabilnost vodeći do malapsorpcije. Proljev bi potencijalno mogao biti korišten kao prognostički kriteriji, jer se pokazalo kako su pacijenti s proljevom, mučninom i povraćanjem skloniji potrebi za mehaničkom ventilacijom i razvoju ARDS-a u usporedbi s pacijentima bez gastrointestinalnih simptoma. Osnovna terapija proljeva povezanog s COVID-19 infekcijom uključuje odgovarajuću rehidraciju i praćenje razine kalija,

dok terapija antibioticima i antivirusnim lijekovima, koja se često koristi za liječenje COVID-19 infekcije, uzrokuje promjenu crijevne flore i uzrokuje proljev (15).

Mehanizam razvoja glavobolje uzrokovane COVID-19 infekcijom uključuje direktnu invaziju završetaka trigeminalnog živca u nosnoj šupljini, utjecaj proupalnih medijatora i citokina koji se luče tijekom bolesti te moguću vaskulopatiju do koje dovodi neuravnotežena vazokonstrikcija, oksidativni stres i stvaranje slobodnih radikala. Glavobolja kod COVID-19 karakteristično je novonastala, umjerena do teška, bilateralna, pulsirajuća ili tenzijska, u temporo-parijetalnom, čeonom ili periorbitalnom području. Upečatljivija obilježja glavobolje su slab odgovor na uobičajene analgetike i visoki stupanj recidiva (16).

Sustavni pregledi i meta-analize pokazale su da značajan dio bolesnika s COVID-19 ima gubitak mirisa (20-60%), a nešto manje od polovine bolesnika okusnu disfunkciju (17–19). COVID-19 uzrokuje promijenjen okus u vidu disgeuzije (poremećenog okusa) ili ageuzije (smanjeni ili izgubljeni okus). Virus ima sposobnost vezivanja na receptor za ACE2 koji je izražen na brojnim organskim sustavima, uključujući površinu jezika i usne šupljine te tako uzrokuje promjene u osjetu okusa (19).

1.4. Utjecaj komorbiditeta na tijek COVID-19 infekcije

Komorbiditet je definiran kao bilo koji različiti klinički entitet koji postoji ili se može pojaviti u pacijenta tijekom kliničkog tijeka njegove osnovne bolesti (20). Danas se termin komorbiditet često koristi da bi se naglasila težina oboljenja kod istovremenog prisustva različitih bolesti (21). Kad pacijenti imaju uz COVID-19 infekciju već postojeće bolesti, tijelo je dugo u stanju stresa i imunitet je oslabljen. Postojeće bolesti koje uključuju dijabetes, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti ili respiratorne bolesti rizični su faktori za progresiju osnovne bolesti, u ovom slučaju COVID-19 infekcije (22).

Pretilost je praćena povećanom ekspresijom ACE2, za koji se snažno veže S protein virusa, pretvarajući masno tkivo u ulazno mjesto virusne invazije, čineći pluća i srce podložnijima napadu virusa (23). U razvijanju ozbiljnih komplikacija COVID-19 infekcije, predisponirajući faktor je pretilost. Postoji nekoliko mehanizama za koje se smatra da su odgovorni: sistemska kronična upala, povezani komorbiditeti kao dijabetes, povećana aktivacija sistemskog komplementa i sekrecija interleukina 6 (IL-6) (24). Pretilost povećava rizike za prijem u JIL, potrebu za mehaničkom ventilacijom kao i smrtnost u pacijenata s COVID-19. Učinci pretilosti na klinički tijek bolesti neovisni su o dobi, rasi, spolu ili komorbiditetima kao dijabetesu, hipertenziji, dislipidemiji ili plućnoj bolesti (25, 26). Povećanjem BMI-ja (indeks tjelesne mase, engl. *body mass index*), rizik za teški oblik COVID-

19 i smrt linearno raste, tako za 1 kg/m² povećanja BMI-ja, rizik životno ugrožavajućeg oblika COVID-19 infekcije raste za 9%, dok se smrtnost povećava za 6% (23).

Arterijska hipertenzija je povezana s povećanim mortalitetom, teškim oblikom COVID-19, ARDS-om, potrebom za liječenjem u JIL-u i progresijom bolesti u pacijenata s COVID-19 (27). SARS-CoV-2 se veže za ACE2 receptor na površini svojih ciljnih stanica (28). U pacijenata koji se liječe ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitorima i antagonistima angiotenzinskog receptora značajno je povećana ekspresija ACE2, koja bi mogla olakšavati napredovanje infekcije COVID-19. Liječenje dijabetesa i hipertenzije s ACE2 stimulirajućim lijekovima povećava izražaj ACE2, što bi moglo povećavati rizik razvoja ozbiljnog i fatalnog oblika COVID-19 (29).

Pacijenti s postojećom kroničnom bubrežnom bolesti, obilježenom oštećenjem prirodne imunosti, vaskularnom disfunkcijom i povišenim upalnim stanjem su osobito osjetljivi na životno ugrožavajući oblik COVID-19, praćen multiorganskim zatajenjem, trombozom i povećanim upalnim odgovorom (30).

Pacijenti s već postojećim kroničnim srčanim bolestima skloniji su infekciji zbog oslabljene srčane funkcije i oslabljenog imuniteta te su pod značajnim povećanim rizikom za razvoj ozbiljnog i smrtonosnog oblika COVID-19 infekcije (22, 31). COVID-19 pacijenti s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, u kojih je oštećena plućna funkcije te smanjena otpornost na virus, imaju povećan rizik za prijem u JIL, kao i povećanu smrtnost (22, 32).

1.5. Dijagnostika

Zlatni standard za dijagnozu COVID-19 infekcije temelji se na molekularnom testu lančane reakcije polimeraze s reverznom transkripcijom (RT-PCR), koji je usmjeren na detekciju virusne RNA iz respiratornih uzoraka, npr. nazofaringealnog brisa ili bronhalnog aspirata. Koristeći ovu tehniku, RNA virusa se reverzno prepisuje u komplementarne DNA lance, čije se specifične regije umnažaju (33).

Za detekciju SARS-CoV-2 virusa može se koristiti i metagenomsko sekvenciranje sljedeće generacije (mNGS). Jedna od glavnih prednosti ove metode je dobivanje uvida u pacijentov mikrobiom s mjesta uzorkovanja, a u svrhu otkrivanja pridruženih infekcija te utvrđivanja prisutnosti drugih organizama koji mogu utjecati na klinički ishod. Razumijevanje pridruženih infekcija je važno jer mogu dovesti do egzacerbacije bolesti, a postoje dokazi da kolonizacija bakterijama te sastav mikrobioma pluća mogu utjecati na vjerojatnost da pacijenti na mehaničkoj ventilaciji razviju ARDS. Konkretno, velike količine *Enterobacterales* u

respiratornim uzorcima povećavaju rizik za razvoj ARDS-a u kritično oboljelih pacijenata s COVID-19 infekcijom (34).

U većine životno ugroženih pacijenata na rendgenu srca i pluća ili kompjuteriziranoj tomografiji bile su prisutne promjene u vidu obostranih plućnih infiltrata i višestrukih opaciteta poput mliječnog stakla (35). Opaciteti mliječnog stakla mogu se vidjeti kao višestruke promjene ili uklopljene u jednu veću leziju, konsolidacija ili kombinirana konsolidacija s opacitetima mliječnog stakla može se prezentirati bilateralno, prilikom čega ove tri manifestacije na slikovnim prikazima mogu biti prisutne u jednog pacijenta u isto vrijeme. Konsolidacija plućnog parenhima i stanjene interlobularne septe su se češće pojavljivale u teških ili životno ugroženih pacijenata, sugerirajući napredovanje bolesti. Lezije su većinom bile lokalizirane periferno ispod pleure, s mogućnošću širenja centralno kod većih lezija, a periferne lezije koje su zahvaćale i centralni dio pluća su se većinom pojavljivale u teških i životno ugroženih pacijenata (36).

1.6. Laboratorijski nalazi

Limfocitopenija, vrijednost limfocita manja od $1 \times 10^9/L$, čest je biološki poremećaj u COVID-19 pacijenata i prisutna je u preko 50% pacijenata zaprimljenih u JIL zbog COVID-19 infekcije (37). Mogući mehanizmi kojima SARS-CoV-2 dovodi do limfocitopenije uključuju direktno inficiranje i uništavanje limfocita te citokinima posredovano razaranje limfocita (38). Limfocitopenija je očito pokazatelj težine bolesti jer pacijenti koji su umrli od COVID-19 infekcije imaju značajno niže vrijednosti limfocita u usporedbi s pacijentima koji su preživjeli (39). Limfocitopenija je predisponirajući faktor za razvoj ozljede miokarda te ARDS-a, a pacijenti u kojih je prisutna češće trebaju inotropnu potporu (37).

Koagulopatija povezana s COVID-19 infekcijom zaseban je sindrom, različit od diseminirane intravaskularne koagulacije ili trombotičke mikroangiopatije, a čest je poremećaj u bolesnika sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije. Povišene razine upalnih faktora u cirkulaciji, kao i aktivacija velikog broja trombocita te uništavanje vaskularnih endotelnih stanica rezultiraju stazom krvi i hiperkoagulabilnošću koji uzrokuju opsežne intravaskularne i mikrovaskularne tromboze. Najčešći nalazi u pacijenata s COVID-19 povezanom koagulopatijom jesu povišeni D-dimeri, kao i razgradni produkti fibrina u kombinaciji s produljenim protrombinskim vremenom. Povišena razina D-dimera povezana je s većim mortalitetom u JIL-u, kao i s pojavnošću te progresijom organske disfunkcije u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom (40).

Serumske razine prokalcitonina, glikoproteina koji je prekursor kalcitonina, obično su niske ili nedetektabilne. Kako su njegove vrijednosti povišene kod bakterijskih infekcija, a relativno rijetko kod virusnih, može se koristiti za razlikovanje bakterijskih od virusnih infekcija (41). Povišene vrijednosti prokalcitonina prediktor su pogoršanja bolesti, a veće razine kod teškog i životno ugrožavajućeg oblika bolesti sugeriraju da takvi pacijenti mogu imati pridruženu bakterijsku infekciju (22, 41). Korištenje serumske razine prokalcitonina kao vodiča za ukidanje antibiotske terapije značajno smanjuje upotrebu antibiotika u JIL-u i može biti korišten kao sredstvo za racionalno upotrebu antibiotika (42).

1.7. Komplikacije

Klinički spektar neuroloških komplikacija u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom je širok, a uključuje delirij, akutni ishemični moždani udar, intracerebralno krvarenje, hipoksično-ishemičnu ozljedu mozga, mlohavu paralizu, rabdomiolizu i epileptički napadaj (43, 44). Delirij je najčešća klinička manifestacija akutne moždane disfunkcije, a kod infekcije COVID-19 zbog neurotropnosti virusa može biti prodromalni simptom hipoksije udružene s respiratornim zatajenjem (45, 46). Pacijenti s COVID-19 infekcijom su pod povećanim rizikom za razvoj delirija zbog brojnih faktora koji uključuju: direktnu invaziju središnjeg živčanog sustava (SŽS), indukciju upalnih medijatora SŽS, sekundarni učinak zatajenja drugih organskih sustava, učinak sedativa, produženo vrijeme mehaničke ventilacije te imobilizaciju. Ne postoji preporučena farmakološka terapija delirija, osim izbjegavanja prekomjernog korištenja potentnih psihoaktivnih tvari kao sedativa ili neuromuskularnih blokatora (45). Epileptički napadaji kojima je okidač SARS-CoV-2 infekcija multifaktorskog su uzroka i uključuju neurotropnost virusa te kortikalnu iritaciju zbog oštećenje krvno-moždane barijere citokinskom reakcijom (44).

U kritično oboljelih pacijenata s COVID-19 infekcijom učestala komplikacija, povezana s povećanim mortalitetom i produljenim vremenom ležanja u bolnici je akutno bubrežno zatajenje (47). Mehanizmi koji dovode do akutnog bubrežnog zatajenja tijekom SARS-CoV-2 infekcije uključuju: direktnu invaziju virusa u bubrežni parenhim, neravnotežu renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, mikrotromboze, ali i sekundarnu ozljedu bubrega zbog hemodinamske nestabilnosti i utjecaja upalnih citokina. Primjena nefrotoksičnih lijekova i mehaničke ventilacije u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 liječenih u JIL-u dodatno pridonosi razvoju akutnog bubrežnog zatajenja (48). Akutno bubrežno zatajenje se često pojavljuje usporedno s pogoršanjem respiratornih simptoma i obično je dio multiorganskog zatajenja koje se događa tijekom citokinske oluje (47). Muški spol i povišen BMI identificirani

su kao neovisni faktori za razvoj akutnog bubrežnog zatajenja i potrebu za renalnom nadomjesnom terapijom u životno ugroženih COVID-19 pacijenata (49). Rano otkrivanje i specifična terapija bubrežnih promjena, uključujući odgovarajuću hemodinamsku potporu i izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova može pomoći u oporavku kritično oboljelih pacijenata s COVID-19 (48). U slučaju teškog akutnog bubrežnog zatajenja potrebno je primijeniti bubrežnu nadomjesnu terapiju, a odluka o izboru između kontinuirane veno-venske hemofiltracije i intermitentne hemodijalize ovisi o hemodinamici, ravnoteži tekućine, acido-baznom statusu te o poremećaju elektrolita. Potreba za primjenom bubrežne nadomjesne terapije kod akutnog bubrežnog zatajenja povezana je sa sličnim visokim mortalitetom kao i potreba za mehaničkom ventilacijom, dok multiorgansko zatajenje koje zahtjeva obje potpore nosi izuzetno visoki mortalitet (50).

Proupalni citokini koji se luče tijekom citokinske oluje u životno ugrožavajućoj COVID-19 infekciji povezani su s razvojem dekubitusa i sudjeluju u započinjanju i održavanju upale koju slijedi lokalizirano odumiranje mase stanica (51). Najvažniji rizični čimbenici za razvijanje dekubitalnih ulkusa, a koji su prisutni u životno ugroženih COVID-19 pacijenata jesu imobilizacija i smanjena perfuzija, dok proljev, koji je jedan od najčešćih simptoma infekcije, dodatno doprinosi pojavnosti dekubitusa u području sakruma u pacijenata u JIL-u (52). Iako razvoj dekubitusa nije direktno povezan sa smrtnosti, značajno povećava morbiditet i troškove liječenja te ne bi trebao biti zanemaren u liječenju kritično oboljelih COVID-19 pacijenata (53). Preporučene preventivne mjere za razvoj dekubitusa uključuju: mjere za sprečavanje šoka u svrhu poboljšanja perfuzije, redistribuciju pritiska, poboljšanu mobilizaciju, korištenje antidekubitalnih madraca te svakodnevno praćenje ulkusa, zavoja, okolne kože i eventualnih komplikacija (52).

Zahvaćanje kardiovaskularnog sustava može rezultirati komplikacijama koje uključuju: miokarditis, akutni koronarni sindrom, srčano zatajenje, poremećaje ritma, venske tromboembolijske događaje te kardiogeni šok (54, 55). Pacijenti s COVID-19 infekcijom kompliciranom miokarditisom prezentiraju se dispnejom, kašljem, vrućicom i boli u prsima, što dodatno otežava prepoznavanje i kliničku dijagnozu miokarditisa tijekom pandemije (56). Elektrokardiogramski nalazi u miokarditisu su varijabilni te uključuju difuznu elevaciju ST-segmenta, depresiju ST-segmenta i inverziju T-valova, dok je troponin povećan u preko 90% slučajeva (57). Terapija miokarditisa uzrokovanog COVID-19 infekcijom slična je kao i miokarditisa ostalih etiologija, što uglavnom obuhvaća potporne mjere, koje su ponekad agresivne, a uključuju privremeno korištenje uređaja za mehaničku cirkulacijsku potporu (55).

1.8. Liječenje

U životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom, razvija se brzo progresivna pneumonija koja vodi do ARDS-a i multiorganskog zatajenja, stanja koja su povezana s velikim mortalitetom. Adjuvantna kortikosteroidna terapija uobičajena je u ovakvih pacijenata, ali postoje oskudni dokazi o uspješnosti kortikosteroidne terapije u životno ugroženih COVID-19 pacijenata (58). Postoje dokazi kako liječenje pacijenata s COVID-19 koji primaju respiratornu potporu s deksametazonom u dozi od 6 mg jednom dnevno kroz 10 dana smanjuje 28-dnevni mortalitet (59). Isto tako, dokazano je da uporaba kortikosteroida može poboljšati ishod u pacijenata s teškim respiratornim zatajenjem i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (60).

U pacijenata s COVID-19 i hipoksičnim respiratornim zatajenjem koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju smjernice preporučuju upotrebu empirijske antibiotske terapije, s obzirom na učestalost superinfekcija u ovoj populaciji koje mogu dovesti do značajnog porasta smrtnosti (61). Načelno, preporučeno je uzeti 2 seta za hemokulturu (jedan set čine dvije bočice - aerobna i anaerobna) prilikom prijema u JIL kao i svaki put kad se stanje pacijenta pogorša (62). Dijagnostika bakterijskih infekcija otežana je zbog upalnog odgovora kod COVID-19 koji oponaša bakterijsku infekciju, a prilikom odvajanja od ventilatora i uzimanja uzoraka stvara se aerosol koji ograničuje broj dostupnih mikrobioloških uzoraka (63).

Kombinacija azitromicina i hidroksiklorokina djeluje sinergistički in vitro na SARS-CoV-2 i vodi do značajne inhibicije virusne replikacije (64). Meta-analiza pokazala je kako hidroksiklorokin nije učinkovito liječenje za pacijente s COVID-19 infekcijom te da kombinacija hidroksiklorokina i azitromicina povećava rizik od smrtnosti (65). U skladu s ovim podacima kao i zbog nuspojava nije preporučeno liječenje hidroksiklorokinom samim ili u kombinaciji s azitromicinom (62).

Djelovanje tolicizumaba, rekombinantnog humaniziranog monoklonskog protutijela usmjerenog na IL-6 receptor, temelji se neutralizaciji glavnog upalnog čimbenika u citokinskoj oluji, koja učestalo prati najteže oblike COVID-19 infekcije (66, 67). U kritično oboljelih pacijenata s COVID-19 infekcijom, rizik od smrtnosti smanjen je u pacijenata koji su liječeni tocilizumabom u prva dva dana od prijema u JIL, a meta-analiza pokazala je značajnije razlike u smrtnosti između grupe koja je primala tolicizumab i kontrolne grupe, sugerirajući djelotvornost tolicizumaba u liječenju teškog oblika COVID-19 (68, 69).

Lopinavir/ritonavir fiksna je kombinacija inhibitora proteaza, u kojoj ritonavir inhibira CYP3A metabolizam lopinavira, tako mu povećavajući koncentraciju u plazmi (70). Primjena lopinavira/ritonavira u liječenju COVID-19 započela je zbog dokazane in-vitro djelotvornosti na SARS, a sa širom upotrebom nastavilo se kad je ustvrđeno da lopinavir efektivno inhibira

in-vitro replikaciju COVID-19 (71, 72). Usprkos in-vitro djelotvornosti, liječenje lopinavirom/ritonavinom nije pokazalo uspješnost u smanjenju intenziviranja liječenja, odnosno u smanjenom započinjanju životno potpornih intervencija tijekom ležanja u JIL-u, kao ni ubrzani klinički oporavak ili smanjenje smrtnosti u pacijenata s ozbiljnim oblikom COVID-19 infekcije (73, 74). Korištenje favipiravira, analoga gvanozina kojem je ciljna molekula RNK-ovisna RNK polimeraza, moglo bi biti djelotvornije u JIL-u u usporedbi s korištenjem lopinavira/ritonavira (75).

Remdesivir je predlijek analoga adenozina, koji se ugrađuje u novonastale virusne RNA lance i dovodi do preuranjene terminacije (61). Dokazi sugeriraju kako remdesivir ima povoljan učinak na smanjenje trajanja mehaničke ventilacije i ubrzanje oporavka te kako je povezan sa značajnim učinkom na preživljenje u pacijenata koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju (76, 77).

SARS-CoV-2 uzrokuje smrt epitelijalnih stanica i otpuštanje IL-1 α (interleukina 1 α) koji privlači neutrofile i monocite na mjesto upale i inducira stvaranje IL-1 β (interleukina 1 β) u monocitima/makrofagima. Anakinra je antagonist IL-1 (interleukin 1) receptora i blokiranjem učinka IL-1 α otpuštenog iz mrtvih epitelijalnih stanica, kao i IL-1 β proizvedenog od imunih stanica sprečava autoinflamatorni odgovor. U manjim kliničkim studijama anakinra je pokazala veliko smanjenje smrtnosti, potrebu za mehaničkom ventilacijom i bolji oksigenacijski status u pacijenata s teškom COVID-19 infekcijom (78). Iako rezultati prospektivne kohortne studije nisu potvrdile učinkovitost anakinre na parametre kliničkih ishoda u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom, randomizirani klinički pokus je neophodan za zaključivanje o povezanosti anakinre s kliničkim ishodima (79).

Terapija konvalescentnom plazmom dokazano je dobar terapijski pristup ako su donori plazme bogati sa SARS-CoV-2 IgG i IgM protutijelima. Vjerojatno najvažniji faktor za uspjeh terapije konvalescentnom plazmom je rano započinjanje terapije u životno ugroženih pacijenata (80). Kasno započeta terapija nije dovoljna za sprečavanje upalnog oštećenja u plućima i ostalim organima, te zahtjeva poseban oprez jer može izazvati pogoršanje stanja životno ugroženih pacijenata (80, 81). Iako je primjena konvalescentne plazme u manjim studijama smanjila smrtnost i ubrzala oporavak, u meta-analizi dokazano je da ne dovodi do značajnog smanjenja smrtnosti u životno ugroženih COVID-19 pacijenata, ali kako ipak ima određenu terapijsku važnost jer poboljšava kliničke simptome (80, 82).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je usporediti klinički ishod (smrtnost) između različitih skupina životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom. Klinički ishod usporedili smo u pacijenata s komorbiditetima u odnosu na pacijente bez komorbiditeta. U drugoj promatranoj skupini usporedili smo ishode pacijenata koji su primali vazopresore u usporedbi s onima koji ih nisu primali. Usporedili smo klinički ishod u pacijenata koji su razvili akutno bubrežno zatajenje kao komplikaciju u usporedbi s pacijentima koji nisu razvili tu komplikaciju. Naposljetku, usporedili smo smrtnost u pacijenata koji su imali visoke vrijednosti D-dimera u usporedbi s pacijentima koji su imali niske vrijednosti D-dimera.

Hipoteze:

1. Pacijenti s komorbiditetima imaju lošiji klinički ishod (veću smrtnost) u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.
2. Pacijenti koji su primali vazopresore imaju lošiji klinički ishod (veću smrtnost) u odnosu na pacijente koji nisu primali vazopresore.
3. Pacijenti koji su razvili kao komplikaciju akutno bubrežno zatajenje imaju lošiji klinički ishod (veću smrtnost) u usporedbi s pacijentima koji nisu razvili tu komplikaciju.
4. Pacijenti s visokim vrijednostima D-dimera imaju lošiji klinički ishod (veću smrtnost) u usporedbi s pacijentima koji imaju niske vrijednosti D-dimera.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici s dijagnozom COVID-19 infekcije, liječeni u JIL-u za COVID pozitivne bolesnike Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Split u razdoblju od ožujka 2020. do srpnja 2020. godine.

3.2. Organizacija studije

Provedeno istraživanje u JIL-u je retrospektivno presječno.

3.3 Mjesto provođenja studije

Istraživanje je provedeno u JIL-u KBC-a Split.

3.4 Metode

Za provođenje ovog istraživanja pretraživan je pisani protokol JIL-a KBC-a Split te arhiva povijesti bolesti u razdoblju od ožujka 2020. do srpnja 2020. godine. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podatci 27 pacijenata. Promatrani podatci su bili: dob, spol, duljina boravka u JIL-u, komorbiditeti, dijagnoza kod prijema, razvijene komplikacije, duljina primjene vazopresora te laboratorijski nalazi, uključujući vrijednost D-dimera te aPTV-a (aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena).

3.5 Etička načela

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04; 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964. – 2013. na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem broj: 500-03/20-01/104.

3.6 Statistička obrada podataka

Za potrebe ovog istraživanja pristupljeno je bazama podataka KBC-a Split u razdoblju od ožujka 2020. do srpnja 2020. U radu se koriste metode grafičkog prikazivanja i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura pacijenata prema promatranim obilježjima. Upotrebom metoda deskriptivne statistike se prezentiraju srednje vrijednosti aritmetička sredina i medijan, dok se kao pokazatelj raspršenosti oko srednjih vrijednosti koristi standardna devijacija i interkvartilni raspon. Razlika u zastupljenosti se ispituje Pearsonovim hi-kvadrat testom, dok u slučaju da uvjeti nisu zadovoljeni za provođenje Pearsonovim hi-kvadrat testa se koristi Fisher egzaktni test. Ispitivanje razlika u numeričkim vrijednostima se provodi Kruskal-Wallis testom te Mann-Whitney U testom. Za usporedbu razlike u rezultatima tijekom boravka

pacijenta u odnosu na rezultate u prva 24 sata (ponovljena mjerenja) koristi se T-test. Analiza je rađena u statističkom softwearu STATISTICA 12 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, California). Statistička značajnost postavljena je na $P < 0.05$.

4. REZULTATI

Tablica 1. Dob i duljina boravka u JIL-u pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom.

	Medijan	IQR
Dob	70,00	(59,00-77,50)
Duljina boravka u JIL-u	14,00	(4,50-22,50)

Tablica 1 prikazuje srednju životna dob promatranih pacijenata, koja iznosi 70 godina (IQR=59,00-77,50) te srednju vrijednost duljine boravka u JIL-u koja iznosi 14 dana (IQR=4,50-22,50).

Tablica 2. Spolna struktura životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	Muški		Ženski		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
Spol	15	55,56	12	44,44	0,566

*Pearsonov hi-kvadrat test

Prema spolu promatranih pacijenata za 1,25 je veći broj muškaraca u odnosu na žene (Tablica 2), dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti ($P=0,566$).

Tablica 3. Ishodi životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	Živ		Mrtav		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
Ishod	12	44,44	15	55,56	0,566

*Pearsonov hi-kvadrat test

Ishod kao smrt je češći za 1,25 puta u odnosu na preživljenje (Tablica 3). Ispitivanjem nije utvrđena razlika u zastupljenosti preživjelih i umrlih ($P=0,566$).

Tablica 4. Dijagnoze pri prijemu u JIL životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	DA		NE		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
Dijagnoza kod prijema: Respiratorno zatajenje zbog COVID-19	24	88,89	3	11,11	<0,001
Dijagnoza kod prijema: srčana aritmija kao komplikacija COVID-19	1	3,70	26	96,30	<0,001
Premještaj s drugog JIL-a	1	3,70	26	96,30	<0,001
Plućna embolija prisutna na dolasku	1	3,70	26	96,30	<0,001

*Pearsonov hi-kvadrat test

Tablica 4 prikazuje razloge za prijem u JIL. Respiratorno zatajenje kod prijema zbog COVID-19 je utvrđeno u 24 promatrana pacijenta, odnosno 8 puta je veći broj promatranih pacijenata u kojih je utvrđeno respiratorno zatajenje zbog COVID-19 u odnosu na zastupljenost pacijenata u kojih respiratorno zatajenje nije utvrđeno, te je utvrđeno postojanje razlike ($P<0,001$).

Srčana aritmija kao komplikacija COVID-19 je utvrđena u jednog pacijenta ($n=1$; 3,70%), te je ispitivanjem utvrđeno da većina pacijenata nema srčanu aritmiju ($P<0,001$).

Premještaj s drugog JIL-a je imao jedan pacijent (3,70%; $P<0,001$), kao i plućnu emboliju na dolasku (3,70%; $P<0,001$).

Tablica 5. Komorbiditeti životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	DA		NE		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
Komorbiditeti	19	70,37	8	29,63	0,034
Kronična srčana bolest koja nije hipertenzija	7	25,93	20	74,07	0,012
Arterijska hipertenzija	14	51,85	13	48,15	0,841
Kronična plućna bolest	3	11,11	24	88,89	<0,001
Astma	1	3,70	26	96,30	<0,001
Kronična bubrežna bolest	1	3,70	26	96,30	<0,001
Kronični neurološki poremećaj	4	14,81	23	85,19	<0,001
Dijabetes tip 2	6	22,22	21	77,78	0,004
Dijabetes tip 1	2	7,41	25	92,59	<0,001

*Pearsonov hi-kvadrat test

Tablica 5 prikazuje zastupljenost komorbiditeta u pacijenata. Od promatranih pacijenata njih 19 ima komorbiditete, što je za 2,34 puta više u odnosu na zastupljenost pacijenata bez komorbiditeta te je utvrđeno da je riječ o većini pacijenata ($P=0,034$).

Najčešći komorbiditeti su arterijska hipertenzija ($n=14$; 51,85%) i kronična srčana bolest ($n=7$; 25,93%).

Srednja vrijednost zastupljenosti ukupnog broja komorbiditeta u pacijenata je jedan (IQR=0,00-2,00).

Kronična srčana bolest koja nije hipertenzija je utvrđena u 7 pacijenata (25,93%) te je ispitivanjem utvrđeno da većina pacijenata nema kroničnu srčanu bolest ($P=0,012$).

Promatrani pacijenti koji imaju arterijsku hipertenziju su zastupljeni 1,08 puta češće u odnosu na pacijente bez arterijske hipertenzije, dok ispitivanjem nije utvrđeno da većina pacijenata ima arterijsku hipertenziju ($P=0,841$).

Komorbidity kronična plućna bolest, astma, kronična bubrežna bolest, kronični neurološki poremećaj, dijabetes tipa 1 i dijabetes tipa 2 su prisutni u malog broja pacijenata ($P<0,050$).

Tablica 6. Prikaz temperatura i laboratorijskih vrijednosti životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	Varijabla	Prosjek	SD	P^*
Prva 24 sata	Najveća temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	37,18	1,06	<0,001
Boravak		38,24	0,85	
Prva 24 sata	Najviši leukociti ($10^9/\text{L}$ krvi)	13,20	5,62	<0,001
Boravak		21,71	10,46	
Prva 24 sata	Najviši neutrofili ($10^9/\text{L}$ krvi)	11,13	5,10	0,002
Boravak		15,38	7,60	
Prva 24 sata	Najniži limfociti ($10^9/\text{L}$ krvi)	0,86	0,34	0,415
Boravak		1,24	2,31	
Prva 24 sata	Najveći aPTV (sek.)	27,35	5,90	<0,001
Boravak		32,50	9,05	
Prva 24 sata	Najveći D-dimeri (mg/L)	9,47	10,22	0,031
Boravak		15,55	13,39	
Prva 24 sata	Najniži trombociti ($10^9/\text{L}$ krvi)	253,22	87,27	<0,001
Boravak		210,37	83,90	

*T-test

Tablica 6 prikazuje usporedbu vrijednosti temperature i laboratorijskih nalaza izmjerenih prvi dan liječenja u JIL-u u usporedbi s najvišim vrijednostima izmjerenim tijekom boravka bolesnika. Najviša temperatura u prosjeku je za 1,06 stupnjeva viša u vremenu boravka u bolnici u odnosu na prva 24 sata te je ispitivanjem utvrđen statistički značajan porast ($P<0,001$).

Najviša razina leukocita za vrijeme boravka je bilježila porast za $8,51 \times 10^9/\text{L}$ krvi te je ispitivanjem utvrđeno da je riječ o statistički značajnom porastu ($P<0,001$).

Najviša razina neutrofila je bilježila rast u prosjeku za $4,25 \times 10^9/\text{L}$ krvi u vremenu boravka u bolnici u odnosu na prva 24 sata te je ispitivanjem utvrđeno postojanje statistički značajne razlike ($P<0,001$).

Najniža razina limfocita je bilježila porast u prosjeku za $0,38 \times 10^9/L$ krvi, dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($P=0,415$).

Najveća razina aPTV je bilježila porast u prosjeku za 5,15 sekundu te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ($P<0,001$).

Prosječna razina najvećih vrijednosti D-dimera je bilježila porast u prosjeku za 6,08 mg/L, te je ispitivanjem utvrđeno da je riječ o statistički značajnom porastu ($t=2,34$; $P=0,031$).

Najniža razina trombocita je bilježila smanjenje za $42,85 \times 10^9/L$ krvi, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ($t=3,93$; $P<0,001$).

Tablica 7. Vrijednosti upalnih parametara i trombocita u pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom.

Varijabla	Medijan	IQR
Najviši CRP u prva 24 sata (mg/L)	152,00	(109,00-230,50)
Najviši prokalcitonin u prva 24 sata (ng/mL)	0,90	(0,50-1,90)
Najviši trombociti tijekom boravka ($10^9/L$ krvi)	325,00	(264,00-400,50)

Tablica 7 prikazuje srednje vrijednosti upalnih parametara (CRP-a i prokalcitonina) te trombocita. Srednja vrijednost najviše razine CRP i prva 24 sata je 152 mg/L (IQR=109,00-230,50), dok je najviša srednja vrijednost prokalcitonina u prva 24 sata 0,90 ng/mL (IQR=0,50-1,90). Trombociti su tijekom boravka bilježili najvišu srednju vrijednosti 325,00 (IQR=264,00-400,50).

Tablica 8. Komplikacije tijekom liječenja u JIL-u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	DA		NE		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
Komplikacije	12	44,44	15	55,56	0,566
Srčana aritmija koja zahtjeva terapiju	6	22,22	21	77,78	0,004
Stresna miokardiopatija	1	3,70	26	96,30	<0,001
Pneumotoraks	1	3,70	26	96,30	<0,001
Atelektaza	1	3,70	26	96,30	<0,001
Produženi delirij	1	3,70	26	96,30	<0,001
Epileptički napadaj	1	3,70	26	96,30	<0,001
Dekubitus	4	14,81	23	85,19	<0,001
Akutno bubrežno zatajenje	5	18,52	22	81,48	0,001

*Pearsonov hi kvadrat test

Tablica 8 prikazuje zastupljenost komplikacija razvijenih tijekom liječenja. Komplikacije su utvrđene u 12 promatranih pacijenata (44,44%), odnosno 1,25 puta je veća

zastupljenost pacijenata bez komplikacija, dok ispitivanjem nije utvrđena razlika u zastupljenosti pacijenata s komplikacijom i bez komplikacije ($P=0,566$).

Najčešća komplikacija je srčana aritmija koja zahtijeva terapiju ($n=6$; 22,22%; $P=0,004$), nakon čega je najzastupljenije akutno bubrežno zatajenje ($n=5$; 18,52%; $P<0,001$), te dekubitus ($n=4$; 14,81%; $P<0,001$).

Tablica 9. Prikaz primjene bubrežne nadomjesne terapije u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

	DA		NE		P^*
	N	%	N	%	
Bubrežna nadomjesna terapija	4	14,81	23	85,19	<0,001

*Pearsonov hi-kvadrat test

Bubrežna nadomjesna terapija je prisutna u 4 promatrana pacijenta (14,81%), odnosno 5,75 puta je veći broj promatranih pacijenata koji nemaju bubrežnu nadomjesnu terapiju (Tablica 9). Ispitivanjem je utvrđeno da većina pacijenata nije imala navedenu terapiju ($P<0,001$).

Tablica 10. Trajanje bubrežne nadomjesne terapije u pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom.

	Medijan	IQR
Trajanje bubrežne nadomjesne terapije	14,00	(4,25-23,25)

Tablica 10 prikazuje srednja vrijednost trajanja bubrežne terapije koja iznosi 14 dana (IQR=4,25-23,25).

Tablica 11. Prikaz primjene sedacije u životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom

	DA		NE		P^*
	N	%	N	%	
Sedacija	24	88,89	3	11,11	<0,001

*Pearsonov hi-kvadrat test

Sedacija je primijenjena u 24 pacijenta (89,89%), odnosno u 8 puta većeg broja promatranih pacijenata (Tablica 11). Ispitivanjem je utvrđeno da je riječ o većini pacijenata ($P<0,001$).

Tablica 12. Trajanje sedacije u životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

	Medijan	IQR
Trajanje sedacije	14,00	(4,25-23,25)

Tablica 12 prikazuje srednju vrijednost trajanja sedacije koja iznosi 14 dana (IQR=4,25-23,25).

Tablica 13. Prikaz primjene vazopresora u životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

	DA		NE		P*
	N	%	N	%	
Inotropi/ vazopresori	21	77,78	6	22,22	0,004

*Pearsonov hi-kvadrat test

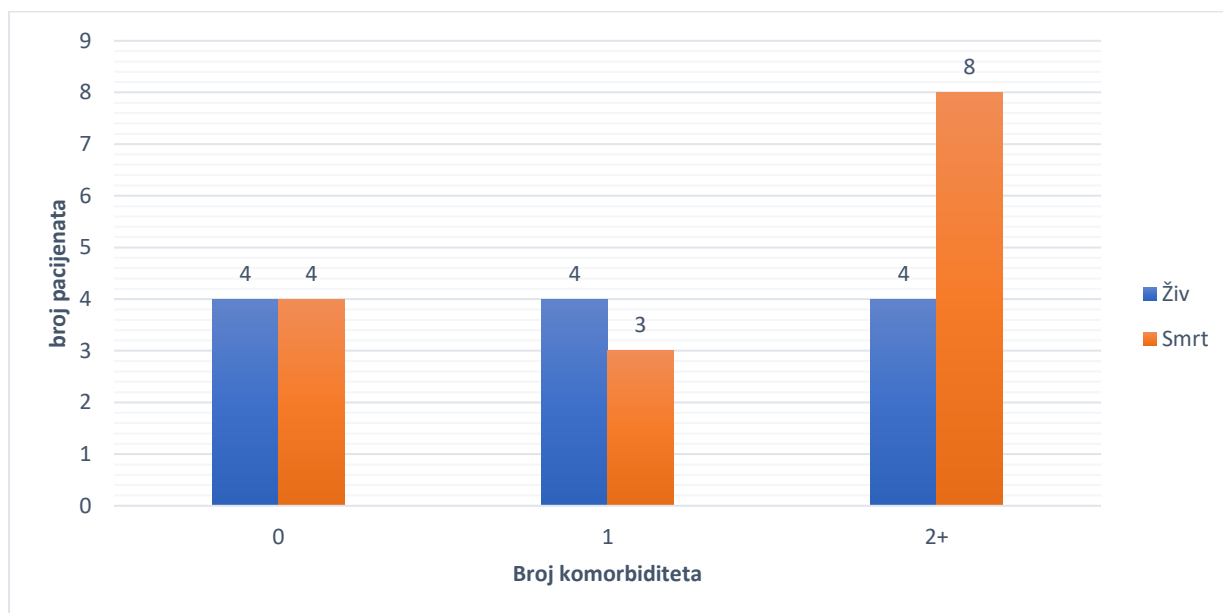
Inotropi/vazopresori su primijenjeni u 21 promatranog pacijenta (77,78%), te ih je 3,50 puta više u odnosu na zastupljenost promatranih pacijenata u kojih nisu primijenjeni inotropi/vazopresori (Tablica 13). Ispitivanjem je utvrđeno da su vazopresori primijenjeni u većine pacijenata ($P=0,004$).

Tablica 14. Duljina primjene vazopresora u životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

	Medijan	IQR
Duljina primjene inotropa/vazopresora	7,00	(4,00-14,00)

U Tablici 14 prikazana je srednja vrijednost primjene inotropa/vazopresora, koja iznosi 7,00 dana (IQR=4,00-14,00).

Hipoteza 1: Pacijenti s komorbiditetima imaju lošiji klinički ishod (mortalitet) u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.



Slika 1. Razlike smrtnosti pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom ovisno o broju komorbiditeta.

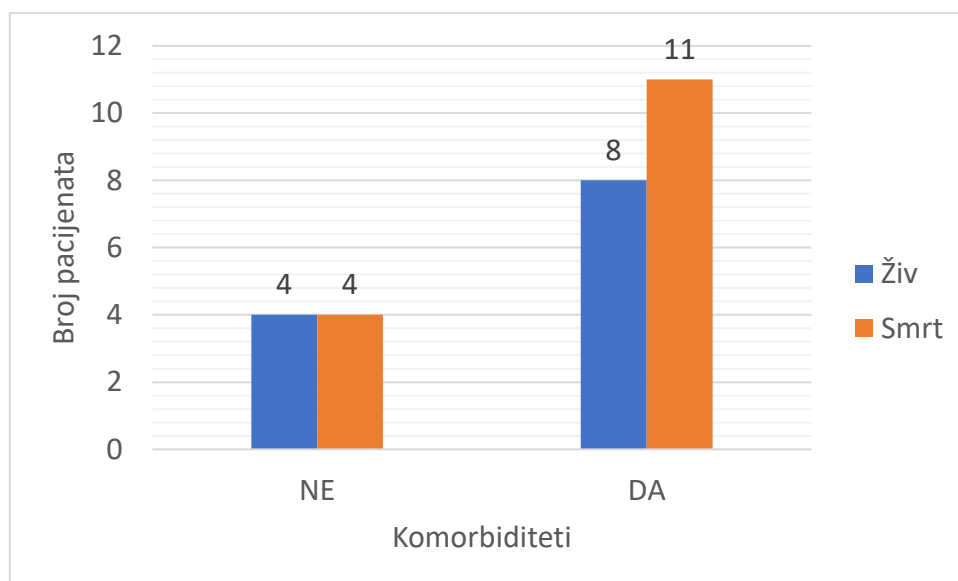
Tablica 15. Prikaz razlike smrtnosti pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom ovisno o broju komorbiditeta.

Komorbiditeti	Živ		Smrt		P*
	N	%	N	%	
0	4	50,00%	4	50,00%	0,497
1	4	57,14%	3	42,86%	
2+	4	33,33%	8	66,67%	

*Kruskal-Wallis test

Slika 1 i Tablica 15 prikazuju razlike smrtnosti između pacijenata ovisno o broju komorbiditeta. Među promatranim pacijentima bez komorbiditeta preživjelo ih je 50% (4/8), dok je među promatranim pacijentima koji imaju jedan komorbiditet preživjelo 57,14% (4/7), dok je među promatranom pacijentima koji imaju 2 ili više komorbiditeta preživjelo 33,33% (4/12).

Nakon provedenog ispitivanja nije utvrđena razlika u preživljenju s obzirom na broj komorbiditeta ($P=0,497$).



Slika 2. Prisutnost komorbiditeta u živih i mrtvih pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom.

Tablica 16. Prikaz prisutnosti komorbiditeta u živih i preminulih životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

Komorbiditeti	Živ		Smrt		P*
	N	%	N	%	
NE	4	50,00%	4	50,00%	0,516
DA	8	42,11%	11	57,89%	

*Fisher egzaktni test

Komorbiditeti su utvrđeni u 19/27 promatranih pacijenta. Tablica 16 i Slika 2 prikazuju preživljenje u pacijenata koji nemaju komorbiditete, koje iznosi 50% (4/8), u usporedbi sa pacijentima koji imaju komorbiditete, u kojih preživljenje iznosi 42,11% (8/19). Nakon provedenog ispitivanja nije utvrđeno postojanje razlike u preživljenju s obzirom na komorbiditete ($P=0,516$).

Tablica 17. Zastupljenost kronične srčane bolesti u živih i mrtvih pacijenata sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije

Kronična srčana bolest, a da nije hipertenzija	Živ		Smrt		P*
	N	%	N	%	
NE	6	50,0	6	50,00	0,337
DA	2	28,57	5	71,43	

*Fisher egzaktni test

**Analiza rađena unutar skupine pacijenata s komorbiditetima

Među promatranim pacijentima koji imaju komorbiditet kronične srčane bolesti koja nije hipertenzija je ishod smrti 1,43 puta učestalija u odnosu na smrtni ishod u pacijenata koji imaju neki drugi komorbidite (Tablica 17), dok ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($P=0,337$).

Tablica 18. Zastupljenost arterijske hipertenzije u živih i mrtvih životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom.

Arterijska hipertenzija	Živ		Smrt		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
NE	0	0,00	5	100,00	0,040
DA	8	57,14	6	42,86	

*Fisher egzaktni test

**Analiza rađena unutar skupine pacijenata s komorbiditetima

Među promatranim pacijentima koji imaju komorbiditet arterijske hipertenzije smrt je utvrđena u 6 promatranih pacijenata (42,86%), dok su pacijenti koji su imali druge komorbiditete koji nisu arterijska hipertenzija imali smrtnost od 100% (Tablica 18.). Smrtnost je 2,33 puta učestalija kod drugih komorbiditeta u odnosu na arterijsku hipertenziju, te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike ($P=0,040$).

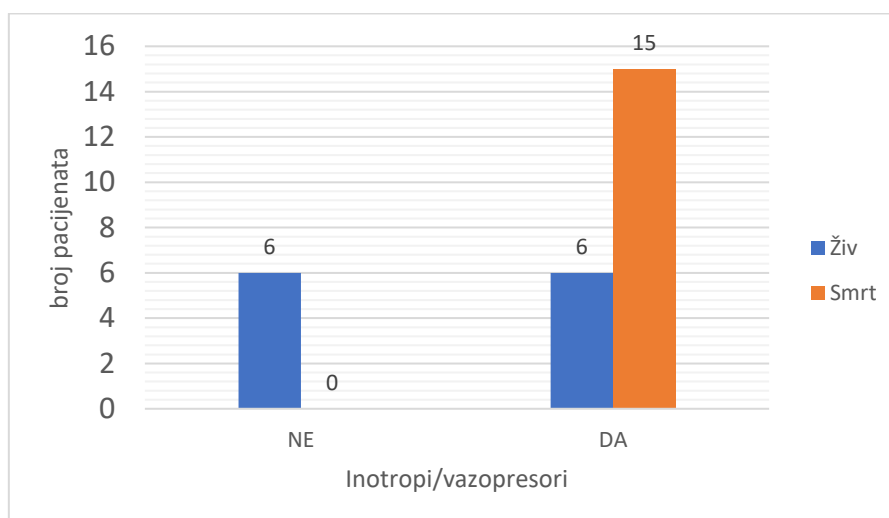
Tablica 19. Zastupljenost dijabetesa u živih i mrtvih pacijenata sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije.

Dijabetes	Živ		Smrt		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
NE	9	47,37	10	52,63	0,484
DA	3	37,50	5	62,50	

*Fisher-egzaktni test

Za 1,26 puta je veće preživljenje među pacijentima koji nemaju komorbiditet dijabetes u odnosu na pacijente koji imaju komorbiditet dijabetes (Tablica 19). Testiranjem nije utvrđeno postojanje razlike u preživljenju s obzirom na prisutnost dijabetesa ($P=0,484$).

Hipoteza 2: Pacijenti koji su primali vazopresore imaju lošiji klinički ishod (mortalitet) u odnosu na pacijente koji nisu primali vazopresore.



Slika 3. Razlike primjene vazopresora u živih i mrtvih pacijenata sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije.

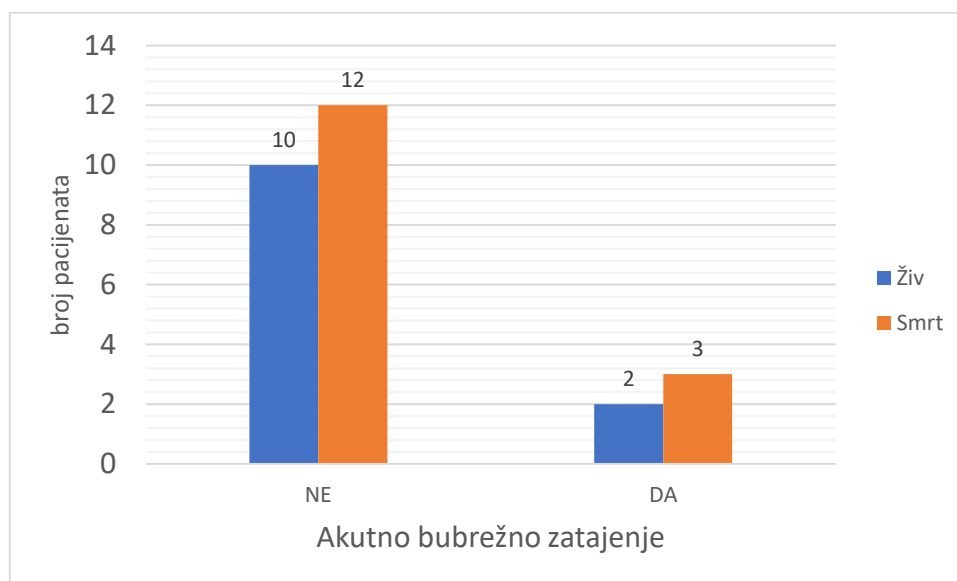
Tablica 20. Prikaz razlike primjene vazopresora u živih i mrtvih pacijenata sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije.

Inotropi/vazopresori	Živ		Smrt		<i>P</i> *
	N	%	N	%	
NE	6	100,00	0	0,00	0,003
DA	6	28,57	15	71,43	

*Fisher egzaktni test

Slika 3 i Tablica 20 prikazuju preživljenje koje je 3,50 puta učestalije u pacijenata koji nisu primali vazopresore u odnosu na pacijente koji su primali vazopresore te je ispitivanjem utvrđeno postojanje razlike u preživljenju s obzirom na primjenu vazopresora ($P=0,003$).

Hipoteza 3: Pacijenti koji su razvili kao komplikaciju akutno bubrežno zatajenje imaju lošiji klinički ishod (mortalitet) u usporedbi s pacijentima koji nisu razvili tu komplikaciju.



Slika 4. Usporedba smrtnosti u pacijenata koji su razvili akutni bubrežno zatajenje i onih koji nisu razvili tu komplikaciju.

Tablica 21. Prikaz razlike smrtnosti u pacijenata koji su razvili akutno bubrežno zatajenje i onih koji nisu razvili tu komplikaciju.

Akutno bubrežno zatajenje	Živ		Smrt		P*
	N	%	N	%	
NE	10	45,54	12	54,54	0,824
DA	2	40,00	3	60,00	

*Fisher egzakti test

Pacijenti koji imaju akutno bubrežno zatajenje za 1,10 puta učestalije su imali smrtni ishod u odnosu na promatrane pacijente bez akutnog bubrežnog zatajenja (Slika 4, Tablica 21). Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike u smrtnosti s obzirom na prisutnost akutnog bubrežnog zatajenja ($P=0,824$).

Hipoteza 4: Pacijenti sa visokim vrijednostima D-dimera imaju lošiji klinički ishod (mortalitet) u usporedbi s pacijentima koji imaju niske vrijednosti D-dimera.

Tablica 22. Prikaz razlike vrijednost D-dimera i aPTV-a u živih i mrtvih pacijenata sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije.

		Prosje k	SD	Medija n	IQR	<i>P</i> *
Najviši D-dimeri tijekom boravka (mg/L)	Živ	12,27	13,2 0	4,60	(3,11- 21,88)	0,23 4
	Smrt	18,28	14,0 8	14,53	(26,40- 41,50)	
Najviši aPTV tijekom boravka (sek.)	Živ	29,41	6,59	28,05	(24,45- 31,35)	0,18 0
	Smrt	34,98	10,4 5	33,50	(26,40- 41,50)	

*Mann-Whitney U test

Srednja vrijednost najvišeg D-dimera tijekom boravka na liječenju je za 9,93 mg/L veća u pacijenata koji su umrli u odnosu na srednju vrijednost utvrđeno u preživjelih pacijenata (Tablica 22). Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($P=0,234$).

Srednja vrijednost najvišeg aPTV-a tijekom boravka na liječenju je za 5,45 sekunda veća u pacijenata koji su umrli u odnosu na vrijednosti utvrđene u preživjelih pacijenata (Tablica 22). Ispitivanjem nije utvrđeno postojanje razlike ($P=0,180$).

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju prikazane su kliničke karakteristike te ishodi pacijenata sa životno ugrožavajućim oblikom COVID-19 infekcije liječenih u JIL-u KBC-a Split u razdoblju od ožujka 2020. godine do srpnja 2020. godine.

Studija napravljena u ovom radu obuhvaća 27 pacijenata. Svakom od ispitanika dijagnosticirana je COVID-19 infekcija RT-PCR-om.

Srednja životna dob promatranih pacijenata je 70 godina dok je srednja vrijednost duljine boravka u JIL-u bila 14 dana. Velike kohortne studije pokazale su da medijan dobi pacijenata iznosi 62-63 godine, dok je medijan boravka u JIL-u 16 dana (12, 83, 84). Promatrajući životno ugrožavajući oblik COVID-19 infekcije s osvrtom na spol, dolazimo do zaključka da se češće pojavljuje kod osoba muškog spola, koje čine 56% ispitanika. Dosadašnja istraživanja daju različite podatke o spolnoj strukturi životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom. Muškarci češće obolijevaju, a postotak zastupljenosti iznosi i do 83% (13, 85). 28-dnevna smrtnost u ovom istraživanju iznosila je 56%. Kao i podatci o spolu, podatci o smrtnosti značajno se razlikuju kroz istraživanja. Iako je u nekim istraživanja smrtnost niska (15%), u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom u većina studija smrtnost je visoka (50-67%) (86–89).

Najčešći razlog prijema u JIL bilo je respiratorno zatajenje uzrokovano COVID-19 infekcijom, koje je utvrđeno u 24 promatrana pacijenta. Ostali razlozi prijema uključivali su srčanu aritmiju kao komplikaciju COVID-19 infekcije, plućnu emboliju te premještaj s drugog JIL-a, svaki od kojih je bio prisutan u jednog pacijenta. Ovakvi rezultati konzistentni su s rezultatima drugih istraživanja u kojima je akutno respiratorno zatajenje bilo glavni razlog za prijem u JIL, prilikom čega je 80-88% pacijenata zahtijevalo mehaničku ventilaciju (12, 84).

Identificiranje odrednica kliničkog ishoda, uključujući komorbiditete, u pacijenata sa životno ugrožavajućom COVID-19 infekcijom ključno je za odgovarajuće korištenje JIL-a, kao i ostalih bolničkih kapaciteta. 70,37% pacijenata imalo je jedan ili više komorbiditeta, od kojih su najčešći bili arterijska hipertenzija (51,85%) te kronična srčana bolest (25,93%). Velike kohortne studije pokazale su slične rezultate, gdje je 59-60,5% životno ugroženih pacijenata imalo najmanje jedan komorbiditet, od kojih je najčešća bila arterijska hipertenzija (43,6%), a nakon nje kronična srčana bolest (16,2%) (12, 90). Pacijenti koji su imali 2 ili više komorbiditeta imaju veću smrtnost u odnosu na pacijente bez komorbiditeta. Pacijenti bez komorbiditeta imaju preživljenje od 50%, dok je preživljenje u pacijenata koji imaju 2 ili više komorbiditeta znatno niže (33,33%). U istraživanju provedenom na 191 životno ugroženom pacijentu, barem jedan komorbiditet imalo je 67% preminulih pacijenata, dok u skupini preživjelih pacijenata prisutnost komorbiditeta imalo je 40% pacijenata (91). Rezultati

kohortnog istraživanja potvrdili su izrazito nisko preživljenje životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom koji imaju već postojeće komorbiditete. Isto tako dokazali su da pacijenti s arterijskom hipertenzijom imaju statistički značajno smanjenje preživljenja te da je dijabetes statistički značajno povezan sa smrtnošću (12).

Od 27 pacijenata, 21 ih je primalo vazopresore (77,8%) te je smrtnost u toj skupini pacijenata iznosila 71,43%. Preživljenje je bilo 3,5 puta češće u pacijenata koji nisu primali vazopresore u odnosu na pacijente koji su ih primali. Postotak životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom koji su zahtijevali potporu vazopresorima zbog razvoja šoka u drugim istraživanjima iznosi 66-71% (86, 92). Pacijenti koji su preminuli u JIL-u puno su češće zahtijevali potporu vazopresorima, u usporedbi s pacijentima koji su preživjeli (92). Prospektivna kohortna studija potvrdila je veće stope smrtnosti u pacijenta koji su primali vazopresore u usporedbi s pacijentima koji ih nisu primali (93). Korištenje vazopresora odmah po prijemu u JIL neovisno je povezano s manjim brojem dana preživljenja, kao i s manje dana bez delirija ili kome (94).

Od 27 pacijenata, njih 5 (18,52%) je razvilo akutno bubrežno zatajenje kao komplikaciju COVID-19 infekcije. To odgovara rezultatima meta-analize, koji pokazuju incidenciju akutnog bubrežnog zatajenja od 19,9% u životno ugroženih pacijenata s COVID-19 infekcijom (95). Pacijenti koji su razvili akutno bubrežno zatajenje kao komplikaciju COVID-19 infekcije, imaju smrtnost od 60%, 1,10 puta više u usporedbi s pacijentima koji nisu razvili akutno bubrežno zatajenje, čija je smrtnost 56%. Povezanost akutnog bubrežnog zatajenja s povećanom smrtnošću u životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom pokazale su i druge studije gdje stopa smrtnosti tih pacijenata iznosi 35-80% (89, 96). Osim toga, akutno bubrežno zatajenje povezano s COVID-19 infekcijom bilo je povezano s pogoršanjem ili razvojem drugih bolesti (96). Ipak, nakon prilagodbe rezultata meta-analize s varijablama kao što su hipertenzija, dijabetes te serumska razina kreatinina pri prijemu, nije dokazana povećana razina smrtnosti. Ovakvi rezultati upućuju na mogući utjecaj drugih zbunjujućih faktora, osim akutnog bubrežnog zatajenja, na visoku smrtnosti (95). Bubrežna nadomjesna terapija primijenjena je u 4 pacijenta, a njezino prosječno trajanje iznosilo je 14 dana. Značajno veća stopa smrtnosti prisutna je u pacijenata koji zahtijevaju bubrežnu nadomjesnu terapiju zbog akutnog bubrežnog zatajenja i iznosi 75-90% (96).

Srednja vrijednost najvišeg D-dimera tijekom boravka u JIL-u iznosila je 4,60 mg/L u preživjelih pacijenata, dok je u pacijenata koji su umrli iznosila 15,53 mg/L. Pacijenti koji su umrli imali su srednju vrijednost D-dimera za 9,93 mg/L višu, u odnosu na srednju vrijednost u preživjelih pacijenata. Ovi rezultati podudaraju se s rezultatima ostalih studija u kojima su

veće vrijednosti D-dimera bile su prisutne u preminulih pacijenata liječenih u JIL-u te su bile dobar pokazatelj životno ugrožavajućeg oblika bolesti i smrtnosti (97, 98). U tih pacijenata vrijednosti D-dimera kontinuirano su rasle do pojave smrti (97). Zhang i sur. su u svojoj studiji pokazali razliku vrijednosti upalnih parametara (CRP-a, prokalcitonina i LDH) između pacijenata s razinom D-dimera od 1,5-10 mg/L te onih s razinom od 10-40 mg/L. Tijekom upalne reakcije, izlučeni upalni medijatori potiču koagulaciju krvi i mogu uzrokovati koagulopatije. Neki ključni čimbenici sustava koagulacije mogu poticati upalu preko izravnih i neizravnih mehanizama zbog njihovih učinaka na tkivni faktor i fibrinogen, a također imaju višestruku ulogu u ozljedi tkiva. Progresija oštećenja organa u pacijenata s većom razinom D-dimera tijekom 4.-7. dana boravka u JIL mogla bi biti povezana s pogoršanjem upalnog statusa u tom periodu (40). Srednja vrijednost najvišeg aPTV-a tijekom boravka na liječenju je za 5,45 sekunda veća u pacijenata koji su umrli u odnosu na vrijednosti utvrđene u preživjelih pacijenata. Povišene vrijednosti aPTV-a pri prijemu u JIL u drugim istraživanjima bile su pokazatelj smrtnosti tijekom ležanja u bolnici (98). Karakteristike 191 pacijenta iz Wuhana pokazale su da je 50% preminulih imalo koagulopatiju koja je definiranu kao 3 sekunde produljeno protrombinsko vrijeme (PV) ili 5 sekundi produljenje aPTV-a. Duljina trajanja hospitalizacije podudarala se s povišenim vrijednostima aPTV-a (99).

Provedeno istraživanje u JIL-u KBC-a Split ima određena ograničenja. Jedno od glavnih ograničenja je mali broj pacijenata. Upravo zato neke od utvrđenih razlika u kliničkim ishodima između promatranih skupina životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom nisu bile statistički značajne. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika iz više različitih centara kako bi se ustvrdio utjecaj komorbiditeta, komplikacija te vrijednosti laboratorijskih nalaza na ishode životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom. Isto tako, ovo istraživanje presječnog je tipa pa nije moguće uspostaviti prave uzročno posljedične veze, već su nužna istraživanja s većom razinom dokaza.

6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti koji su primali vazopresore imaju veću smrtnost u odnosu na pacijente koji ih nisu primali.
2. Pacijenti koji imaju 2 ili više komorbiditeta imaju veću smrtnost u usporedbi s pacijentima koji nemaju komorbiditete.
3. Pacijenti sa visokim vrijednostima D-dimera imaju veću smrtnost u usporedbi s pacijentima koji imaju niske vrijednosti D-dimera.
4. Pacijenti koji su kao komplikaciju razvili akutno bubrežno zatajenje imaju veću smrtnost nego pacijenti koji nisu razvili tu komplikaciju.

7. LITERATURA

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-92.
2. Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol.* 2018;4:vey035.
3. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH i sur. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86:3995-4008.
4. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269.
5. Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Huang, Y., & Yuen, K.-Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Experimental Biology and Medicine.* 2009;234:1117-27.
6. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237-61.
7. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54:159-63.
8. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A i sur. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol.* 2021;433:166725.
9. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z i sur. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020;181:894-904.
10. 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.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42.
12. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A i sur; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574-81.

13. Halacli B, Kaya A, Topeli A. Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci.* 2020;50:585-91.
14. Zhong Z, Li H, Zhu J, Ji P, Li B, Pang J i sur. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e23781.
15. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1663-72.
16. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020;60:1415-21.
17. Lovato A, de Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020;99:569-76.
18. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:3-11.
19. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste changes (dysgeusia) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:1132-3.
20. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970;23:455-68.
21. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7:357-63.
22. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J i sur. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e16-e25.
23. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism.* 2021;117:154373.
24. Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero CJ, Manfrini S, Gnessi L. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e3325.
25. . Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y i sur. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020;113:154378.
26. Sales-Peres SHC, de Azevedo-Silva LJ, Bonato RCS, Sales-Peres MC, Pinto ACDS, Santiago Junior JF. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness

- and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14:389-97.
27. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020;21:1470320320926899.
 28. Deravi N, Fathi M, Vakili K, Yaghoobpoor S, Pirzadeh M, Mokhtari M i sur. SARS-CoV-2 infection in patients with diabetes mellitus and hypertension: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21:385-97.
 29. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21.
 30. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J i sur. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:190-203.
 31. Flaherty GT, Hession P, Liew CH, Lim BCW, Leong TK, Lim V i sur. COVID-19 in adult patients with pre-existing chronic cardiac, respiratory and metabolic disease: a critical literature review with clinical recommendations. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2020;6:16.
 32. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A i sur. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100789.
 33. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021;49:21-9.
 34. Mostafa HH, Fissel JA, Fanelli B, Bergman Y, Gniazdowski V, Dadlani M, Carroll KC i sur. Metagenomic next-generation sequencing of nasopharyngeal specimens collected from confirmed and suspect COVID-19 patients. *mBio.* 2020;11:e01969-20.
 35. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington KM, Dong Y i sur. Clinical characteristics, treatment, and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a scoping review. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:183-202.
 36. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ i sur. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80:394-400.

37. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, Hazime R, Brahim I, Douirek F i sur. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: a predictor factor of severity and mortality. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:e38-e40.
38. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y i sur. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-5.
39. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-7.
40. Zhang W, Sang L, Shi J, Zhong M, Jiang L, Song B i sur. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:4794-810.
41. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y i sur. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
42. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A i sur. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:782-4.
43. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H i sur. Neurological manifestations in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study. *Front Neurol*. 2020;11:806.
44. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, Bhimraj A i sur. Acute symptomatic seizures in critically ill patients with COVID-19: is there an association? *Neurocrit Care*. 2021;34:139-43.
45. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Dabrowski W, Pun B, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24:176.
46. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, Jeżowska I i sur. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52:132-8.
47. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM i sur. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol*. 2021;34:285-93.
48. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46:1339-48.
49. Naar L, Langeveld K, El Moheb M, El Hechi MW, Alser O, Kapoen C i sur. Acute kidney injury in critically-ill patients with COVID-19: a single-center experience of 206 consecutive patients. *Ann Surg*. 2020;272:e280-e281.

50. Burke E, Haber E, Pike CW, Sonti R. Outcomes of renal replacement therapy in the critically ill with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;S0210-5691(21)00020-6.
51. Gefen A, Ousey K. COVID-19: pressure ulcers, pain and the cytokine storm. *J Wound Care*. 2020;29:540-2.
52. Tang J, Li B, Gong J, Li W, Yang J. Challenges in the management of critical ill COVID-19 patients with pressure ulcer. *Int Wound J*. 2020;17:1523-4.
53. Yu N, Li Z, Long X, Huang J, Cao W, Zhang Y i sur. Pressure injury: A non-negligible comorbidity for critical Covid-19 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74:644-710.
54. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1504-7.
55. Agdamag ACC, Edmiston JB, Charpentier V, Chowdhury M, Fraser M, Maharaj VR i sur. Update on COVID-19 myocarditis. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56:678.
56. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L i sur. A systematic review of COVID-19 and myocarditis. *Am J Med Case Rep*. 2020;8:299-305.
57. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C i sur. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;23:107-13.
58. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:241.
59. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L i sur. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
60. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M i sur. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:105-11.
61. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E i sur. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46:854-87.
62. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Salzberger B i sur. Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19: Version 3 S1 guideline. *Anaesthesist*. 2020:1-11.
63. De Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? *Intensive Care Med*. 2021;47:104-6.

64. Andreani J, Le Bideau M, Dufлот I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M i sur. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog.* 2020;145:104228.
65. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:19-27.
66. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18:164.
67. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY i sur. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020;50:397-400.
68. Zhao J, Cui W, Tian B. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24:524.
69. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML i sur. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181:41-51.
70. Porche DJ. Lopinavir/ritonavir. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2001;12:101-4.
71. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS i sur. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59:252-6.
72. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY i sur. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104786.
73. Lecronier M, Beurton A, Burrel S, Haudebourg L, Deleris R, Le Marec J i sur. Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis. *Crit Care.* 2020;24:418.
74. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G i sur. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99.
75. Kocayığit H, Özmen Süner K, Tomak Y, Demir G, Yaylacı S, Dheir H i sur. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46:454-9.

76. Lapadula G, Bernasconi DP, Bellani G, Soria A, Rona R, Bombino M i sur. Remdesivir use in patients requiring mechanical ventilation due to COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa481.
77. Pasquini Z, Montalti R, Temperoni C, Canovari B, Mancini M, Tempesta M i sur. Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:3359-65.
78. van de Veerdonk, F.L., Netea, M.G. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24:445.
79. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH, Netea MG i sur. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24:688.
80. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, Maulood MF, Kabah KK, Almusawi YA i sur. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med.* 2020;28:357-66.
81. Liu M, Chen Z, Dai MY, Yang JH, Chen XB, Chen D i sur Lessons learned from early compassionate use of convalescent plasma on critically ill patients with Covid-19. *Transfusion.* 2020;60:2210-6.
82. Wenjing L, Yuanzheng F, Li JY, Tang LV, Yu H. Safety and efficacy of convalescent plasma therapy in severely and critically ill patients with COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;13:1498-509.
83. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM i sur. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1763-70.
84. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47:60-73.
85. Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, Dalmacion DL, Wang C, Koyoda S i sur. COVID-19 patients in a tertiary US hospital: assessment of clinical course and predictors of the disease severity. *Respir Med.* 2020;172:106130.
86. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK i sur. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med.* 2020;382:2012-22.

87. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M i sur. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323:1612-4.
88. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
89. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H i sur. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-81.
90. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C i sur. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1081-9.
91. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
92. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT i sur. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48:e799-e804.
93. Elhadi M, Alsoufi A, Abusalama A, Alkaseek A, Abdeewi S, Yahya M i sur. Epidemiology, outcomes, and utilization of intensive care unit resources for critically ill COVID-19 patients in Libya: A prospective multi-center cohort study. *PLoS One*. 2021;16:e0251085.
94. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R i sur. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:239-50.
95. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W i sur. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med*. 2020;68:1261-70.
96. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M i sur. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:747-64.
97. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J i sur. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.

98. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A i sur. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136:489-500.
99. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033-40.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja je usporediti klinički ishod između različitih skupina životno ugroženih bolesnika s COVID-19 infekcijom.

Materijali i metode: U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su pacijenti s COVID-19 infekcijom, koji su liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) u razdoblju od ožujka 2020. do srpnja 2020. godine. Iz arhiva povijesti bolesti prikupljeni su podaci o dobi, spolu, duljini boravka, ishodu, komorbiditetima, razlogu prijema u JIL, razvijenim komplikacijama te primjeni vazopresora.

Rezultati: U ovom istraživanju 55,56% pacijenata su bili muškarci, a 44,44% pacijenata su bile žene. Preživljenje pacijenata u skupini pacijenata koji su imali 2 komorbiditeta bilo je 33,33%, dok je u skupini pacijenata koji nisu imali komorbiditete iznosilo 50% ($P=0,497$). Preživljenje je bilo 3,5 puta veće u pacijenata koji su primali vazopresore u usporedbi s pacijentima koji ih nisu primali ($P=0,003$). Pacijenti koji su razvili kao komplikaciju akutno bubrežno zatajenje za 1,1 češće imali su smrtni ishod nego pacijenti koji nisu razvili tu komplikaciju ($P=0,824$). Srednja vrijednost najvišeg D-dimera bila je za 9,93 mg/L veća u pacijenata koji su preminuli u odnosu na srednju vrijednost u pacijenata koji su preživjeli ($P=0,234$).

Zaključci: Veće stope smrtnosti bile su prisutne u bolesnika koji su primali vazopresore, koji imaju 2 ili više komorbiditeta, koji su imali visoke vrijednostima D-dimera te u bolesnika koji su kao komplikaciju razvili akutno bubrežno zatajenje.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection treated in the Intensive Care Unit of University Hospital of Split.

Objective: The aim of this study was to compare the clinical outcome between different groups of critically ill COVID-19 patients.

Materials and methods: This retrospective study included patients with COVID-19 infection, who were treated in the Intensive Care Unit between March 2020 and July 2020. Data on age, sex, length of stay, outcome, comorbidities, reason for admission to the ICU, developed complications and use of vasopressors were collected from the medical history archives.

Results: In this study, 55.56% of patients were men and 44.44% of patients were women. Survival of patients in the group of patients who had 2 comorbidities was 33.33%, while in the group of patients who did not have comorbidities it was 50% ($P=0.497$). Survival was 3.5-fold higher in patients receiving vasopressors compared with patients who did not receive them ($P=0.003$). Patients who developed acute renal failure as a complication were 1.1 times more likely to have a fatal outcome than patients who did not develop this complication ($P=0.824$). The mean value of the highest D-dimer was 9.93 mg / L higher in patients who died compared to the mean value in patients who survived ($P=0.234$).

Conclusions: Higher mortality rates were present in patients receiving vasopressors, who had 2 or more comorbidities, who had high D-dimer values, and in patients who developed acute renal failure as a complication.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Grgur Prižmić

Datum rođenja: 9. svibnja 1997.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Doverska 28, Split, Hrvatska

E-mail: gregorio.prizmic@gmail.com

ŠKOLOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola Mertojak, Split

2011. – 2015. Prirodoslovna gimnazija, Split

2015. – 2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Poznavanje stranih jezika: engleski jezik (C2)

talijanski jezik (B1)

Vozač B kategorije

Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju (2017.-2019.)