

Liječeni bolesnici od teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirus 2 (SARS-CoV-2) u Jedinici intenzivne medicine Kinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split tijekom 2020. godine

Lozina, Ivan

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:171:266374>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Lozina

**LIJEČENI BOLESNICI OD TEŠKOG AKUTNOG RESPIRATORNOG SINDROMA
KORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2) U JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE
KLINIKE ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO
LIJEČENJE KBC-A SPLIT TIJEKOM 2020. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

izv. prof. prim. dr. sc. Nenad Karanović, dr. med.

Split, srpanj 2021.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Lozina

**LIJEČENI BOLESNICI OD TEŠKOG AKUTNOG RESPIRATORNOG SINDROMA
KORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2) U JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE
KLINIKE ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO
LIJEČENJE KBC-A SPLIT TIJEKOM 2020. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2020./2021.

Mentor:

izv. prof. prim. dr. sc. Nenad Karanović, dr. med.

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ :

1. UVOD	1
1.1. <i>Coronaviridae</i> (<i>Coronavirinae</i>)	2
1.1.1. Taksonomija	2
1.1.2. MERS-CoV, SARS-CoV i SARS-CoV-2.....	3
1.2. Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)	4
1.2.1. Patogeneza.....	4
1.2.2. Rizični čimbenici za nastanak SARS-CoV-2 infekcije.....	6
1.2.3. Klinička prezentacija SARS-CoV-2 infekcije.....	7
1.2.4. Epidemiologija SARS-CoV-2 infekcije	9
1.2.5. Dijagnostika SARS-CoV-2 infekcije	10
1.2.6. Liječenje SARS-CoV-2 infekcije	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	12
2.1. Cilj istraživanja	13
2.2. Hipoteze	13
3. MATERIJALI I METODE	14
3.1. Ispitanici istraživanja	15
3.2. Mjesto istraživanja	16
3.3. Ustroj istraživanja	16
3.4. Opis istraživanja.....	16
3.5. Statistička obrada podataka	16
4. REZULTATI.....	17
4.1. Demografski podaci o bolesnicima liječenim zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u tijekom 2020. godine.....	18
4.2. Podaci o komorbiditetima i rizičnim čimbenicima u bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u tijekom 2020. godine.....	19
4.3. Podaci o kliničkom tijeku liječenja	22
4.4. Podaci o kliničkom ishodu bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije tijekom 2020. godine.....	28

5.	RASPRAVA	30
6.	ZAKLJUČAK	36
7.	LITERATURA.....	38
8.	SAŽETAK	50
9.	SUMMARY	53
10.	ŽIVOTOPIS	56

1. UVOD

1.1. *Coronaviridae* (*Coronavirinae*)

1.1.1. Taksonomija

Koronavirusi (CoVs) pripadaju redu *Nidovirales*, porodici *Coronaviridae* te potporodici *Orthocoronavirinae* (1). Riječ je o ovijenim virusima veličine 120-160 nm koji svoj nesegmentirani genom sadrže u obliku pozitivne jednolančane RNK molekule (2). CoV prvi put je identificiran 1937. kao uzročnik ptičjeg infektivnog bronhitisa, tada još zvanog- IBV (virus infektivnog bronhitisa) (3). Od 1962. godine poznato je da CoV može biti uzročnik akutne upale gornjeg dišnog sustava u ljudi i od tada se klasificira kao humani patogen (hCoV) (4). Genom koronavirusa najveći je genom među svim poznatim RNK virusima (27-32 kb). Otprilike dvije trećine genoma sadržano je u dva velika preklapajuća okvira čitanja koji se transliraju u enzime reverzne transkriptaze te kataliziraju proces nastanka nestrukturnih proteina. Ostali dio genoma kodira strukturne proteine. To su: glikoprotein šiljastih izdanaka (S), protein ovojnice (E), protein membrane (M) i nukleokapsidni protein (N). Prikazan na elektronskom mikroskopu, koronavirus ima izgled poput krune (lat. *corona*) zbog površinskih glikoproteina koji obavijaju ovojnicu virusa po čemu je i sam virus dobio naziv. Na temelju razlike u proteinskim sekvencama, porodica koronavirusa se dijeli u 4 roda: alfa-CoV, beta-CoV, delta-CoV i gama-CoV. Rod beta-CoV najčešći je uzročnik bolesti u ljudi, a po filogenetskim dokazima rezervoari beta-CoV su šišmiši i glodavci (2,5-7). Genom novog virusa SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) pripada rodu beta-CoV i 96-postotno je identičan otprije poznatom koronavirusu u šišmiša RaTG13, a 79,5% sličnosti ima s virusom SARS-a (8,9). Do sada je poznato sedam humanih koronavirusa od kojih su 2 iz roda alfa-CoV dok su ostali iz beta-CoV (među koje spada SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) (5, 7, 10).

1.1.2. MERS-CoV, SARS-CoV i SARS-CoV-2

Karakteristika životinjskih koronavirusa su učestale mutacije i rekombinacije RNK molekule zbog kojih s vremenom virusi mogu steći sposobnost vezanja na receptore ljudskih stanica. Takav slijed događaja dogodio se 2003. godine u Kini kada je SARS-CoV virus prešao s cibetke na čovjeka uzrokujući epidemiju s kliničkom slikom teške respiratorne infekcije – SARS (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*). Devet godina kasnije u Saudijskoj Arabiji nastupa nova epidemija MERS (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*) uzrokovana MERS-CoV virusom koji je prešao s deve na čovjeka. U oba slučaja virus se primarno prenio sa životinje na čovjeka, a kasnije je glavni put transmisije bio bliski kontakt čovjeka s čovjekom. SARS epidemija završila je 2004. godine s ukupno zabilježenih 8098 slučajeva od kojih je 774 završilo sa smrtnim ishodom, a smrtnost u populaciji iznad 65 godina iznosila je 65%. Za razliku od SARS-a čiji slučajevi zaraze nisu zabilježeni od 2004. godine, MERS od 2012. kontinuirano bilježi nove slučajeve u zemljama Bliskog Istoka. Smrtnost od MERS-a iznosi otprilike 30%, a ukupno je do sada zabilježeno 2492 slučaja zaraze.

U usporedbi sa SARS-CoV i MERS-CoV SARS-CoV-2 ima manju smrtnost i veću sposobnost transmisije. Opća smrtnost od SARS-CoV-2 infekcije prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji na 175 541 600 zabilježenih slučajeva iznosi oko 2%. Stvarni postotak smrtnosti je manji s obzirom na velik broj neregistriranih (većinom asimptomatskih) slučajeva. Početni reprodukcijski broj R_0 u Kini iznosio je 2,2, što znači da je svaka novozaražena osoba zarazila najmanje dvije nove osobe i tako omogućila brzu transmisiju po Kini i kasnije po cijelom svijetu.

Tijekom epidemije SARS-a proveden je velik broj istraživanja na divljim životinjama svih kontinenata i pokazalo se da je najveća raznolikost CoVs nađena u šišmiša. To govori u prilog pretpostavci da su svi hCoVsi šišmišjeg podrijetla te da su preko prijelaznog domaćina (cibetke i deve) došli u doticaj s ljudima (11). Trenutno se vezano za SARS-CoV-2 virus pretpostavlja da je šišmišjeg podrijetla, a prijelazni domaćin još nije utvđen, iako postoje naznake da bi to mogli biti ljuskavci (12).

1.2. Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2)

1.2.1. Patogeneza

Životni ciklus virusa unutar „domaćina“ sastoji se od: vezivanja na receptore „domaćina“, penetracije (ulazak u stanice „domaćina“ endocitozom ili fuzijom membrana), biosinteze (stvaranje virusnih proteina iz prethodno replicirane mRNK), sazrijevanja i otpuštanja (13). Od 4 strukturnih proteina koji su navedeni u taksonomiji glikoprotein šiljastih izdanaka (S protein) je najznačajniji za patogenezu jer se unutar njegove S1 podjedinice nalazi RBD (engl. *receptor binding domain*), dio odgovoran za vezanje za stanice „domaćina“ te S2 podjedinica odgovorna za fuziju virusne i stanične membrane. Strukturnom i funkcionalnom analizom pokazano je da se S protein SARS-CoV-2 virusa veže na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2), što bi značilo da sve stanice ljudskog organizma koje imaju na staničnoj membrani transmembranski protein ACE2 potencijalno mogu biti „domaćin“ novom koronavirusu (14). ACE2 dominantno se nalazi na epitelnim stanicama plućnih alveola i tankog crijeva. Dodatno, ACE2 prisutan je i na vaskularnim endotelnim stanicama, glatkom mišićju, bubrezima, epidermisu kože te oralnoj i nazalnoj sluznici (15). RBD SARS-CoV-2 virusa ima 10 do 20 puta veći afinitet vezanja za ACE2 od RBD SARS-CoV virusa (16). Nakon vezanja RBD SARS-CoV-2 virusa na ACE2, aktiviraju se humane proteaze (proteaza stanične membrane-TMPRSS2 i lizosomalna proteaza katepsin) koje omogućuju ulazak virusa u stanicu (17).

Nakon ulaska u stanice i biosinteze virusnih proteina, slijedi replikacija virusa te masovna apoptoza stanica domaćina praćena otpuštanjem novonastalih kopija. Posljedično tome, dolazi do otpuštanja pro-inflamatornih citokina koji dovode do vazodilatacije i povećane kapilarne permeabilnosti uzrokujući intersticijski i alveolarni edem. Zbog oštećenja i „curenja“ pneumocita tipa II smanjena je razina surfaktanta, a samim time površinska napetost je povišena. Dolazi do kolapsa alveola što remeti izmjenu plinova (hipoksemija) i povećanog rada dišne muskulature. Upalni medijatori potiču otpuštanje neutrofila, koji potom otpuštaju kisikove radikale, hidrolaze i proteaze u svrhu razgradnje stanica od interesa (18).

Epidemiološki podaci govore u prilog činjenici da je ACE2 ekspresija u mlađih odraslih osoba povećana u odnosu na stariju populaciju (19). Težina virusne infekcije usko je povezana sa stupnjem zrelosti i kapacitetom vezanja ACE2 jer je pokazano da bitnu ulogu u patogenezi plućnog zatajenja čini degradacija angiotenzina II putem vezanja za ACE2 (20). ACE2 razgradnjom Ang II smanjuje njegove potencijalno štetne učinke (smanjena dostupnost NO, zadržavanje vode i natrija, oksidativni stres) i tako održava ravnotežu između dvije osovine: ACE2/Ang(1-7)/Mas receptor i ACE/Ang II/AT1R (21,22). ACE2 također svojim djelovanjem smanjuje ekspresiju makrofaga, a kako SARS-CoV-2 smanjuje ekspresiju ACE2 time potiče njihovu ekspresiju (23,24). Štoviše, simptomi SARS-CoV-2 infekcije poput perzistentnog febriliteta, višestrukog zatajenja organa te obrasca citokinske aktivnosti podudaraju se sa simptomima sindroma MAS (engl. *Macrophage Activation Syndrome*) (25).

1.2.2. Rizični čimbenici za nastanak SARS-CoV-2 infekcije

Životna dob je najznačajniji rizični čimbenik za razvoj te smrtni ishod SARS-CoV-2 infekcije. Gledajući ukupno populaciju oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije, kao i one koji su razvili teže simptome, većinu čine ljudi starije životne dobi (26,27). U ljudi starijih od 80 godina s postojećim kroničnim bolestima poput hipertenzije, šećerne bolesti, kronične plućne bolesti, kardiovaskularne bolesti, poremećaja endokrinog i probavnog sustava te prisutnosti tumora, smrtnost se povećava za 50%. U većini slučajeva uzrok smrti je zatajenje respiracije, septički šok ili višestruko zatajenje organa (28). Općenito gledajući, muški spol češće je zahvaćen, a udio muškog spola u skupini kritično bolesnih pacijenata uzrokovanih SARS-CoV-2 virusom je 67% (29). U jednoj kineskoj studiji pokazano je da je u ispitanika oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije koji imaju jednu ili više pridruženih bolesti (37,6%) njih 78% završilo u jedinici intenzivne medicine (30). Zbog toga se smatra da će svaka odrasla osoba koja ima određenu pridruženu bolest biti pod jednakim rizikom za razvoj ozbiljnije kliničke slike kao i osoba starije dobi s istim komorbiditetom. Uz dob, komorbiditeti koji se najviše povezuju sa SARS-CoV-2 infekcijom su: hipertenzija, šećerna bolest i koronarna bolest srca. Klinički parametri najviše povezani sa smrtnošću su povišene razine kreatinina, CRP-a, prokalcitonina i ureje te leukopenija (31). Među rizične čimbenike spada i općenito postojanje kardiovaskularne bolesti. Rezultati jedne studije koju je objavio Kineski CDC su da je 9% potvrđenih slučajeva imalo kardiovaskularnu bolest od kojih je 52% trebalo hospitalno liječenje, a 29% je završilo u JIM-u (32).

Povišena razina C-reaktivnog proteina (CRP) praćena limfopenijom značajan je pokazatelj neadekvatnog odgovora imunološkog sustava, što uz prisutnost komorbiditeta čini populaciju starije životne dobi sklonijom razvoju teže kliničke slike SARS-CoV-2 infekcije (29).

Za bolest koja primarno zahvaća pluća, za očekivati je da će štetne životne navike kao pušenje te postojeće plućne bolesti povećati rizik za razvoj ozbiljnijih simptoma. Ipak, ni kronične plućne bolesti, a pogotovo pušenje ne navode se kao značajni rizični čimbenik za razvoj i lošiji tijek SARS-CoV-2 infekcije (31).

1.2.3. Klinička prezentacija SARS-CoV-2 infekcije

Najčešći simptomi COVID-19 infekcije su povišena temperatura, zimica, grlobolja, šmrcanje, mialgije, suhi kašalj, kratkoća daha, gubitak okusa i mirisa. Teži oblik s pneumonijom razvija se u 10–15% oboljelih, dok 5% bolesnika bude kritično bolesno i zahtjeva liječenje u jedinicama intenzivne medicine (11). Iako manje zastupljena, klinička slika COVID-19 infekcije u dijela ispitanika prezentirana je gastrointestinalnim (anoreksija 10,2%, dijareja-4%, mučnina-8,4%) i hepatalnim (smanjenje serumske razine albumina-39,8%, AST elevacija-22,8%, ALT elevacija-20,6%) simptomima. Prisutnost izvanrespiratornih simptoma povezana je s težom kliničkom slikom COVID-19 infekcije (33). Također je primijećeno da tijekom bolesti COVID-19 postoji povećani rizik za nastanak arterijske i venske tromboze zbog upalne aktivacije koagulacijskih mehanizama, hipoksije, imobilizacije te se opisuju slučajevi plućne embolije, duboke venske tromboze, cerebrovaskularnih incidenata i infarkta miokarda u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19, pogotovo među bolesnicima u jedinicama intenzivne medicine (34).

Smatra se da je u 80% zaraženih koji su pokazali umjerene simptome infekcije ili su bili bez njih prirodni imunološki odgovor dovoljno brzo i efikasno reagirao omogućivši kontrolu tijekom infekcije i promptnu aktivaciju stečenog imunološkog odgovora (35,36). U starijoj populaciji ili u ljudi s lošim imunitetom zbog određene pridružene bolesti, imunološki sustav je kompromitiran i zbog toga je imunološki odgovor odgođen (37). Sporiji odgovor omogućuje virusu više vremena za replikaciju i njegovo širenje, a zbog toga dolazi do pojačanog prirodnog imunološkog odgovora – stvaranja citokina. Djelovanjem citokina može nastati nekontrolirana upalna reakcija koja šteti više nego što koristi oštećujući neinficirane stanice i tkiva. Taj fenomen naziva se citokinska oluja, a preklapa se s kliničkim entitetom ARDS-a (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*) (38). U bolesnika s razvojem teže kliničke slike zabilježene su značajno veće serumske razine interleukina 6 (39).

ARDS se pokazao kao najčešća životno ugrožavajuća posljedica nereguliranog upalnog odgovora i samim time najčešći uzrok zbog kojeg su bolesnici bili premješteni u JIM (40). Iako teška pneumonija uzrokovna SARS-CoV-2 virusom odgovara ARDS-u po Berlinskoj definiciji, COVID-19 infekcija specifična je zbog postojanja izražene hipoksije, često sa skoro normalnom popustljivošću respiratornog sustava. Takva kombinacija u kliničkoj slici ARDS-a rijetko je zapažena. Primijećena je raznolikost prezentacije hipoksemičnih bolesnika od “tihe” hiposkemije do značajne dispneje, različitost odgovora na primjenu dušikovog oksida, kao i odgovor na pronacijski položaj (41,42).

Simptomi COVID-19 infekcije podudaraju se sa simptomima bolesnika oboljelih od SARS-a i MERS-a što je u skladu s njihovim zajedničkom filogenetskim stablom (43). Ipak postojanje kutanih simptoma (upalni egzantem i vaskularne lezije) kod SARS-CoV-2 infekcije neobičajeno je za porodicu *Coronaviridae* (44).

Vrijeme inkubacije u prosjeku iznosi od 3 do 6 dana s medijanom vrijednosti oko 5 dana (45). Razdoblje od razvoja simptoma do smrtnog ishoda varira od 6 do 41 dan ovisno o dobi i imunološkom statusu pacijenta, a bolesnici stariji od 60 godina pokazuju brži razvoj COVID-19 bolesti (41,42). Infektivnost asimptomatskih osoba jednaka je infektivnosti simptomatskih (46).

1.2.4. Epidemiologija SARS-CoV-2 infekcije

Krajem prosinca 2019. u Kini je od strane zdravstvenih ustanova zabilježeno nekoliko skupina pacijenata s pneumonijom nepoznatog uzročnika, epidemiološki povezanih s veleprodajnom tržnicom morskih i drugih živih životinja u Wuhanu, gradu provincije Hubei (47). Sedmog siječnja 2020. službeno je potvrđeno da je novootkriveni koronavirus uzročni agens te je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) provizorno imenovala infekciju 2019-nCoV (engl. *2019-novel Coronavirus*), a nedugo nakon objavljena je njegova genomska sekvenca (48, 49). Odlukom Međunarodnog odbora za taksonomiju virusa 11. veljače 2020. novi hCoV dobio je konačni naziv "teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2" (SARS-CoV-2), dok je WHO isti dan imenovao bolest uzrokovanu SARS-CoV-2 virusom pod nazivom COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*) (50, 51). Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je 11. ožujka 2020. pandemiju uzrokovanu SARS-CoV-2 virusom (52).

Direktni kontakt s prijelaznim domaćinom, doticaj s tjelesnim izlučevinama (urin) te konzumacija mlijeka i neprerađenog mesa zaraženih životinja smatra se glavnim načinom prijenosa hCoV sa životinja na ljude (53). Interhumani prijenos aerosolom nedvojbeno je glavni način zaraze, a odvija se preko kontaminiranih površina, ruku te direktno inhalacijom virusnih čestica iz neposredne blizine. Virusne čestice se nalaze u sekretu respiratornog sustava zaražene osobe i u slučaju da budu udahnute i u kontaktu s respiratornom sluznicom druge osobe, ta druga osoba potencijalno će biti zaražena (54).

Analizom 22 studije pokazano je da hCoVs mogu perzistirati na površinama poput metala, stakla i plastike do 9 dana, ali isto tako mogu biti efikasno inaktivirani unutar 1 minute dezinfekcijom površine koristeći 62-71% etilni alkohol, 0,5% vodikov peroksid i 0,1% natrijev hipoklorit (55). Iako se zna da su osobe zaražene SARS-CoV-2 virusom infektivne prije i tijekom nastupa simptoma pokazalo se da je transmisija moguća 8 dana nakon prestanka simptoma (56). Vrijeme kada su razine virusa u uzorcima gornjeg dišnog sustava najviše korelira s nastupom simptoma SARS-CoV-2 infekcije (57). Zdravstveni radnici s naglaskom anesteziologa i intenzivista (bliski kontakt s respiratornim sustavom zaraženih - intenzivna ventilacija, otvorena aspiracija, korištenje nebulizatora) imaju veću stopu zaraze od ostatka populacije (58).

1.2.5. Dijagnostika SARS-CoV-2 infekcije

Testiranje na uzročnika zarazne bolesti bitan je čimbenik prevencije širenja zaraze između ljudi i zajednica pogotovo zbog asimptomatskih kliconoša koji nehotice mogu zaraziti populaciju ljudi starije životne dobi te one s pridruženim bolestima (59). Kod uporabe dijagnostičkih testova za detekciju SARS-CoV-2 virusa koristi se nukleinska kiselina i proteini virusa te antitijela razvijena zbog prisutnosti virusa u ljudskom organizmu. Detekcija nukleinske kiseline pomoću RT-PCR (engl. *real - time reverse transcription - polymerase chain reaction*) smatra se zlatnim standardom (60). S obzirom na to, prvi korak u postupku sa SARS-CoV-2 infekcijom je brza i ispravna detekcija pomoću RT-PCR, a stopa detekcije po određenim mjestima uzorkovanja je: 32-48% za bris orofarinksa, 63% za bris nazofarinksa, 79-93% za bronhoalveolarnu lavažu, 72-76% za uzorak sputuma te 29% za uzorak stolice (60,61). RT-PCR koristi početnice koje se vežu za različite dijelove virusnog genoma. Zbog novonastalih varijacija RNK sekvenci, kao i zbog neadekvatnog uzimanja brisa postoji mogućnost dobivanja lažno negativnih rezultata (62).

Serološka dijagnostika jedna je od alternativa RT-PCR-u. Stvaranje protutijela primarni je imunološki odgovor organizma na SARS-CoV-2 infekciju. Neutralizirajuća protutijela unutar 7 dana od infekcije razvije do 50% zaraženih, a svi zaraženi unutar 14 dana. Razine IgM protutijela povećavaju se tijekom prvog tjedna trajanja infekcije, dosežu vrhunac nakon 2 tjedna i nakon toga njihova razina opada. IgG protutijela mogu se detektirati nakon jednog tjedna, ali ona ostaju u plazmi u visokoj koncentraciji tijekom dužeg vremena u svrhu zaštite od reinfekcije (63).

Brzi antigenski test detektira prisutnost SARS-CoV-2 virusnog antigena u uzorku respiratornog trakta zaražene osobe. Test je vrlo koristan jer ukoliko je došlo do vezivanja antigena s protutijelom koje je naslonjeno na papirnatu trakicu unutar 30 minuta vizualno će se prikazati signal kao znak nastale reakcije. Detekcija antigena moguća je samo u slučaju aktivne replikacije virusa. Shodno tome, test se može koristiti u identifikaciji novonastale ili akutne infekcije (64). Radiološka dijagnostika u obliku kompjuterizirane tomografije (CT) koristi se kao dodatni test u slučaju negativnog nalaza RT-PCR testa, a uz prisutnu visoku kliničku sumnju na SARS-CoV-2 infekciju. Osim toga, CT može poslužiti u procjeni ozbiljnosti SARS-CoV-2 infekcije (65).

1.2.6. Liječenje SARS-CoV-2 infekcije

U hospitaliziranih bolesnika, od medikamentozne terapije, primijenjuje se kortikosteroidna terapija (npr. deksametazon 6mg, po potrebi i više, dnevno kroz 10 dana). Primjena kortikosteroida pokazala je korisnost samo u liječenju bolesnika kojima je bio potreban jedan od oblika oksigenoterapije (66). Antimalarici (hidroksiklorokin) su jedno vrijeme bili korišteni u liječenju SARS-CoV-2 infekcije, ali pošto nisu pokazali klinički značajnu korisnost u liječenju više nisu preporučeni oblik terapije (67). Antibiotik azitromicin korišten je u liječenju ne samo zbog prevencije bakterijskih koinfekcija koje su zastupljene u nešto manje od 10% oboljelih, nego i zbog svog antivirusnog i imunomodulacijskog djelovanja (68,69). Ipak, pojedine studije nisu pronašle terapijsku korisnost nakon primjene azitromicina u ljudi kojima nije dokazana bakterijska koinfekcija te svakako treba biti svjestan da rutinska primjena antimikrobne terapije dugoročno može dovesti do povećanja bakterijske rezistencije (67,70). Primjena antivirusne terapije (remdesivir, lopinavir/ritonavir) također je aktualna, iako još nema kliničkih dokaza o njenom terapijskom učinku (67). Visoka incidencija trombotskih/tromboembolijskih incidenata povezana s prokoagulantnim stanjem (povišeni D-dimeri) dokazano je smanjena profilaktičkom primjenom antikoagulantne terapije (niskomolekularni heparin) (71,72). Uz lijekove, hospitalizirani bolesnici zbog SARS-CoV-2 infekcije liječeni su jednim od oblika oksigenoterapije ovisno o stupnju razvoja kliničke slike. U bolesnika s perifernom saturacijom kisika (Spo₂) izmjerenom pulsним oksimetrom 94-97% primijenjivana je maska s kisikom i nosna kanila (73). U bolesnika s razinama Spo₂ <94%, s kronično opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB), s frekvencijom disanja >30 ili s perzistentnom dispnejom korištene su venturijeve maske s 40% udjelom kisika. U slučaju da se i dalje ne uspjevaju zadržati vrijednosti Spo₂ >92% ili ako dispneja kontinuirano traje primijenjuje se terapija visokim protocima kiska (HFNO) (74). Pacijenti koji uz primjenu HFNO >50L/min i udjelom kisika >70% ne pokazuju zadovoljavajuće respiracijske parametre prelaze na neinvanzivnu ventilaciju (NIV) (73). U slučaju razvoja hiperkapnije (egzacerbacije KOPB-a ili plućni edem), hemodinamske nestabilnosti, višestrukog organskog zatajenja, abnormalnog mentalnog statusa ili pogoršanja Spo₂ potrebno je postaviti endotrahealni tubus i započeti invanzivni način ventilacije. U pacijenata s teškim ARDS-om preporučeno je pronacijski položaj 16-18 sati dnevno (75-77).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je prikazati stopu smrtnosti i komplikacije koje su prethodile smrtnom ishodu u bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split tijekom 2020. godine te kako je smrtnost uvjetovana pridruženim bolestima.

2.2. Hipoteze

1. Preživljenje bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u iznosi 1/3.
2. Mortalitet pozitivno korelira s komorbiditetima.
3. Komplikacije koje su dovele do smrtnog ishoda su: superinfekcije, plućna embolija, akutno bubrežno zatajenje, srčano zatajenje.
4. Muškarci su češće zaprimljeni u JIM-u u odnosu na žene.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici istraživanja

U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su bili liječeni u JIM-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split tijekom 2020. godine s pozitivnim PCR testom na SARS-CoV-2 infekciju.

Podaci o ispitanicima potrebnim za istraživanje prikupljeni su uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Split. Uvidom u povijesti bolesti i otpusna pisma pacijenata zabilježeni su komorbiditeti i ostala rizična stanja.

Od komorbiditeta analizirani su: kardiovaskularne bolesti (infarkt miokarda, srčana insuficijencija, cerebralni vaskularni incident, srčane aritmije, stenozirajući/insuficijentni srčani zalisci, tromboembolijski incident, hiperlipidemija), hipertenzija, kronične plućne bolesti (kronično opstruktivna plućna bolest, azbestoza, plućna hipertenzija, preboljena tuberkuloza), astma, smanjena funkcija određenog organskog sustava poput bubrega (eGFR <60 ml/min/1.73m²) i jetre (dijagnosticirana ciroza jetre) te postojanje šećerne bolesti. Funkcija bubrežnog sustava kategorizirana je preko procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) u tri skupine: <30, 30-60, >60 ml/min/1.73m². Kardiovaskularne bolesti kategorizirane su po broju incidenata tako da je sa svakim dodatnim, prethodno nabrojanim, kardiovaskularnim incidentom ispitanik svrstavan u višu kategoriju rizika.

Osim komorbiditeta, prikupljeni su demografski podaci o spolu i dobi ispitanika. Životna dob podijeljena je u kategorije: <50, 50-65, 66-80 i >80 godina. Dodatno, kao čimbenici rizika analizirali su: pretilost, prethodna pneumonija/bronhopneumonija te postojanje onkološke i/ili imunosupresivne terapije.

Evidentirana je primjena svih oblika potporne terapije respiratornom sustavu tijekom liječenja u JIM-u (maska s kisikom, HFNO, neinvazivna ventilacija, respirator) te broj dana provedenih na respiratoru.

Zabilježene su komplikacije koje su nastupile tijekom hospitalnog liječenja u JIM-u poput srčanog zatajenja, srčanih aritmija, respiratornog zatajenja, akutnog bubrežnog zatajenja, superinfekcije te plućne embolije.

3.2. Mjesto istraživanja

Podaci o bolesnicima liječenim zbog SARS-CoV-2 infekcije prikupljeni su iz arhive Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split te Klinike za infektologiju KBC-a Split.

3.3. Ustroj istraživanja

Provedeno je retrospektivno istraživanje, s obzirom da je tijekom provedbe istraživanja grupa ispitanika uključenih u studiju završila svoje liječenje u JIM-u. Prema podjeli ispitanika u skupine, provedeno istraživanje ima odrednice opazajnog, jer su podaci prikupljeni bez utjecaja na ispitanike te bez provedbe intervencija nad njima. Gledajući svrhu provedenog istraživanja, ono je aplikativno jer se dobiveni podaci mogu primijeniti u svrhu procjene rizika od smrtnog ishoda u bolesnika oboljelih od SARS-CoV-2 infekcije. Isto tako, poznavanjem rizičnih čimbenika i stope smrtnosti implicira se potreba za dodatnim mjerama prevencije i liječenja u rizičnih skupina.

3.4. Opis istraživanja

U istraživanju su korišteni podaci od ukupno 185 pacijenata. Samo istraživanje podijeljeno je na prikupljanje podataka o istraživanoj skupini pacijenata, unošenju nađenih stavki u računalu, statističkoj obradi pronađenih podataka, grafičkom prikazu te tumačenju istih.

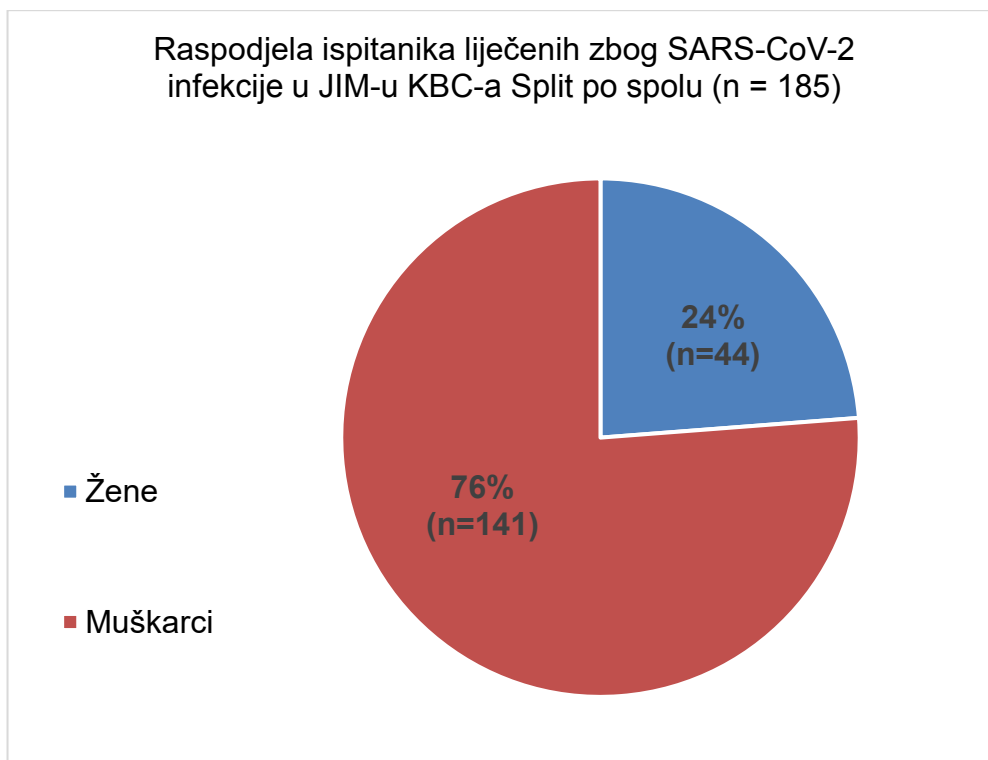
3.5. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podatci uneseni su i obrađeni u Microsoft Excel-u. U obradi podataka korišten je statistički paket SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences 20), a od statističkih testova upotrebljeni su hi kvadrat test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test i logistička regresija. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. U interpretaciji rezultata primijenjivana je razina značajnosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Demografski podaci o bolesnicima liječenim zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u tijekom 2020. godine

Tijekom 2020. godine u JIM-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split hospitalizirano je 185 ispitanika koji su prije samog bolničkog liječenja imali pozitivan PCR test na SARS-CoV-2 virus. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 71 godinu (Q1-Q3: 64,5-77 god; min-maks: 34-93 god). Od ukupnog broja zaprimljenih bolesnika 44 (24%) su bile žene s medijanom životne dobi od 72 godine (Q1-Q3: 67-78 god; min-maks: 49-93 god) i 141 (76%) muškarac medijana životne dobi 70 godina (Q1-Q3: 64-76; min-maks: 34-90 god.) što prikazuje Slika 1. Muškarci i žene nisu se statistički značajno razlikovali po dobi ($Z=1,9$; $P=0,058$).



Slika 1. Raspodjela ispitanika po spolu

4.2. Podaci o komorbiditetima i rizičnim čimbenicima u bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u tijekom 2020. godine

Nije dokazana statistički značajnu povezanost: spola ($\chi^2=0,022$; $P=0,883$), prethodne pneumonije ($\chi^2=0,009$; $P=0,925$), hipertenzije ($\chi^2=0,129$; $P=0,720$), pretilosti ($\chi^2=0,428$; $P=0,513$), kronične plućne bolesti ($\chi^2=1,9$; $P=0,171$), šećerne bolesti ($\chi^2=0$; $P=1$) te imunoterapije ($\chi^2=0,146$; $P=0,702$) sa smrtnim ishodom.

Postoji statistička značajna povezanost smrtnog ishoda sa životnom dobi ($\chi^2=9,1$; $P=0,028$). Udio ispitanika ≤ 65 godina koji nisu završili sa smrtnim ishodom u JIM-u iznosi 39,1%, što je za 2 puta više nego udio ispitanika iste životne dobi u skupini ispitanika sa smrtnim ishodom. Udio ispitanika >65 godina u skupini sa smrtnim ishodom za 2,4 puta je veći nego udio ispitanika iste životne dobi u skupini otpuštenih s JIM-a. Svakim porastom u kategoriji dobne skupine izgled za smrtni ishod raste za 2 puta (95% CI: 1,2-3,3).

Statistički značajna povezanost prisutna je između stupnja bubrežne funkcije i krajnjeg ishoda liječenja ($\chi^2=13,0$; $P=0,001$). Udio ispitanika s procijenjenom glomerularnom filtracijom (eGFR) <30 ml/min/1,73m² sa smrtnim ishodom za 2,9 puta je veći od udjela ispitanika s istom procijenjenom glomerularnom filtracijom u skupini preživjelih. Udio ispitanika s procijenjenom glomerularnom filtracijom od 30-60 ml/min/1,73m² 3,3 puta je veći u skupini sa smrtnim ishodom, nego udio ispitanika s istom procijenjenom glomerularnom filtracijom u skupini preživjelih u JIM-u. Udio ispitanika sa zadovoljavajućom procijenjenom glomerularnom filtracijom s obzirom na dob (>60 ml/min/1,73m²) za 1,4 puta je veći u skupini preživjelih u odnosu na skupinu umrlih tijekom liječenja u JIM-u. Pri svakom prelasku iz više kategorije procijenjene glomerularne filtracije u nižu kategoriju izgled za smrtni ishod raste za 2,6 puta (95% CI: 1,4-4,9).

Postojanje kardiovaskularne bolesti (CVD-a) statistički značajno korelira sa smrtnim ishodom, a korelacija je značajnija porastom broja CVD. Udio ispitanika bez CVD-a za 1,3 puta je veći u skupini preživjelih nego u skupini umrlih. Udio ispitanika s ≥ 2 CVD-a za 2,4 puta je veći u skupini umrlih nego u skupini preživjelih ($\chi^2=6,1$; $P=0,048$). Svakim dodatnim CVD-om vjerojatnost za smrtni ishod bolesnika raste za 1,7 puta (95% CI: 1,1 – 2,6).

U Tablici 1. prikazana je povezanost smrtnog ishoda s faktorima rizika u bolesnika liječenih od SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine.

Tablica 1. Prikaz broja (%) ispitanika prema faktorima rizika u odnosu na smrtni ishod

		Smrtni ishod			P*	Odds (95%CI)	P†
		Ukupno	Ne	Da			
Spol	žene	44 (24)	16 (23)	28 (24)	0,883		
	muškarci	141 (76)	53 (77)	88 (76)			
Dob (godine)	<50	6 (3,2)	3 (4,3)	3 (2,8)	0,028	2 (1,2-3,3)	0,006
	50-65	44 (23,8)	24 (34,8)	20 (17,2)			
	66-80	120 (64,9)	39 (56,5)	81 (69,8)			
	>80	15 (8,1)	3 (4,3)	12 (10,3)			
Prethodna pneumonija		11 (6)	4 (5,8)	7 (6,1)	0,925		
Hipertenzija		99 (54)	39 (56)	60 (53)	0,720		
Pretilost		29 (16)	13 (19)	16 (14)	0,513		
Kronične plućne bolesti		16 (9)	3 (4)	13 (11)	0,171		
Šećerna bolest		53 (29)	20 (29)	33 (29)	1		
Astma		4 (2)	4 (6)	0			
eGFR (ml/min/1,73m ²)	>60	134 (73,2)	61 (88,4)	73 (64)	0,001	2,6 (1,4-4,9)	0,002
	30-60	32 (17,5)	5 (7,2)	27 (23,7)			
	<30	17 (9,3)	3 (4,3)	14 (12,3)			
Kemoterapija		6 (3)	3 (4)	3 (3)			
Imunoterapija		13 (7)	6 (9)	7 (6)	0,702		
Ciroza jetre		2 (1)	0	2 (2)			
Kardiovaskularne bolesti	Bez	104 (56,8)	46 (66,7)	58 (50,9)	0,048	1,7 (1,1-2,6)	0,048
	1	49 (26,8)	17 (24,6)	32 (28,1)			
	≥2	30 (16,4)	6 (8,7)	24 (21,1)			

* hi-kvadrat test

† logistička regresija

Multivarijatnom binarnom logističkom regresijom u kojoj je zavisna varijabla smrtni ishod, a nezavisne varijable su dobne skupine (<50, 50-65, 66-80, >80), broj CVD-a (bez događaja, s jednim događajem, s ≥ 2 događaja) i skupine ispitanika prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (eGFR>60, eGFR 30-60, eGFR<30) potvrđena je povezanost dobnih skupina i bubrežne funkcije sa smrtnim ishodom. Izgled za smrtni ishod povećava se za 1,9 puta kod svakog porasta dobne skupine te se isti povećava za 2,3 puta kod svakog prelaska iz više kategorije procijenjene glomerularne funkcije u nižu.

U Tablici 2. prikazana je multivarijatna binarna logistička regresija za smrtni ishod u odnosu na dobnu skupinu, broj CVD-a i procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR) bolesnika liječenih od SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine.

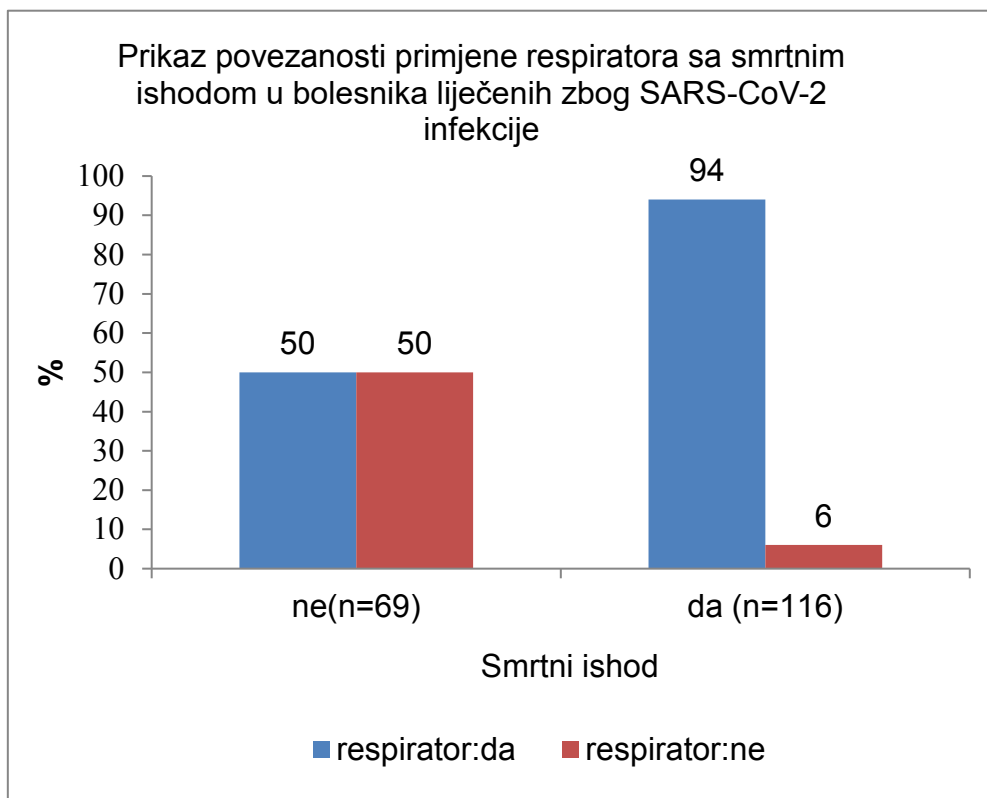
Tablica 2. Rezultati multivarijatne binarne logističke regresije za smrtni ishod

	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i>†
Dobne skupine (<50, 50-65, 66-80, >80)	1,9 (1,0-3,3)	0,037
Kardiovaskularne bolesti (bez, 1 bolest, ≥ 2 bolesti)	1,4 (0,9-2,3)	0,119
eGFR u ml/min/1,73m ² (>60, 30-60, <30)	2,3 (1,2-4,3)	0,008

† logistička regresija

4.3. Podaci o kliničkom tijeku liječenja

Svi bolesnici u kojih je zabilježena komplikacija respiratornog zatajenja smatra se da su bili priključeni na strojnu ventilaciju (respirator). Postoji statistički značajna povezanost respiratornog zatajenja i smrtnog ishoda ($\chi^2=45$; $P\leq 0,001$). Udio bolesnika liječenih strojnom ventilacijom je 143 (77,3%), od kojih je 109 (76,2%) završilo sa smrtnim ishodom. Udio ispitanika s respiratornim zatajenjem u skupini umrlih za 1,9 puta je veći od udjela respiratorno insuficijentnih ispitanika u skupini preživjelih. Vjerojatnost smrtnog ishoda za 15,6 puta je veća u skupini bolesnika s respiratornim zatajenjem u odnosu na skupinu kod koje nije zabilježeno respiratorno zatajenje. Slika 2. predočava da su gotovo svi (94%) bolesnici sa smrtnim ishodom bili priključeni na respirator, dok je u skupini ispitanika premještenih na druge odjele tek polovica bila strojno ventilirana.



Slika 2. Povezanost korištenja respiratora sa smrtnim ishodom

Postoji statistički značajna povezanost liječenja kisikom s ishodom ($\chi^2=45,5$; $P < 0,001$). Udio ispitanika koji su dobili kisik u skupini preživjelih za 3,7 puta je veći od udjela ispitanika koji su primali kisik i završili sa smrtnim ishodom. Izgled za smrtni ishod je 9,5 (95% CI:4,7-18,9) puta manji u skupini ispitanika liječenih kisikom nego u skupini ispitanika bez primjene kisika. Treba reći da je jedan dio bolesnika u skupini koja je dobivala kisik zbog pogoršanja respiracijskih parametara zahtijevao primjenu mehaničke ventilacije, a isto tako u skupini bolesnika u kojoj je došlo do poboljšanja kliničkih parametara mehanička ventilacija zamijenjena je maskom s kisikom.

Nije dokazana statistički značajna povezanost smrtnog ishoda s primjenom HFNO, ($\chi^2=0,3120$; $P=0,571$) ni s primjenom NIV-a ($\chi^2=0,362$; $P=0,547$).

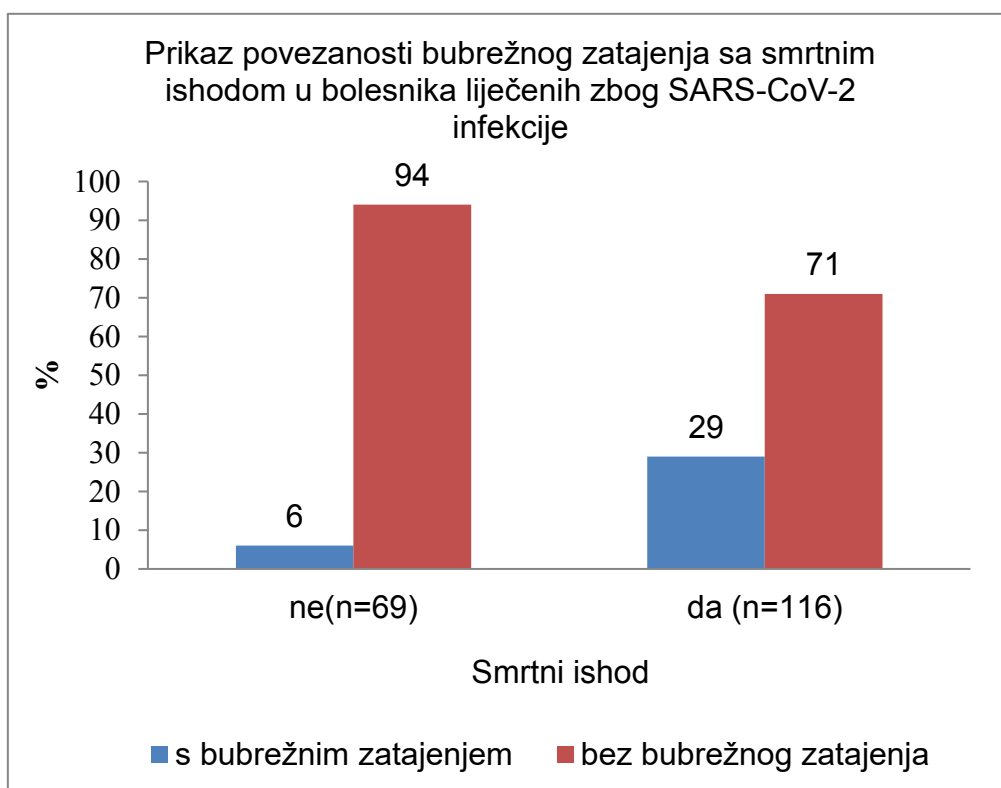
Iako zbog malog broja ispitanika koji nisu bili na respiratoru ($n=41$) nismo mogli napraviti statističku obradu, vidljiva je povezanost primjene kisika, HFNO i NIV-a s ishodom tako što je:

- od 28 ispitanika koji su primili kisik njih 24 preživjelo
- od 9 ispitanika na NIV-u preživjelo njih 8
- od 13 ispitanika na HFNO preživjelo njih 10

Statistički značajna povezanost superinfekcija ($\chi^2=2,8$; $P=0,095$), pneumotoraksa ($\chi^2=1,5$; $P=0,223$) te poremećaja srčanog ritma ($\chi^2=2,0$; $P=0,156$) sa smrtnim ishodom nije dokazana.

Svih 5 ispitanika koji su imali plućnu emboliju završili su sa smrtnim ishodom. Iako nije utvrđena statistički značajna povezanost poremećaja srčanog ritma sa smrtnim ishodom zbog malog uzorka, istaknimo da je u skupini od 23 ispitanika s poremećajem srčanog ritma njih 18 (78%) završilo sa smrtnim ishodom dok je svega 5 (12%) preživjelo.

Postoji statistički značajna povezanost renalne insuficijencije sa smrtnim ishodom ($\chi^2=13,2$; $P\leq 0,001$). Udio bolesnika s renalnom insuficijencijom za 5,4 puta je veći u skupini sa smrtnim ishodom, nego udio bolesnika s renalnom insuficijencijom u skupini preživjelih. Izgled za smrtni ishod za 6,7 puta je veći u skupini s renalnom insuficijencijom u odnosu na skupinu bez renalne insuficijencije, što prikazuje Slika 3.



Slika 3. Povezanost smrtnog ishoda s bubrežnim zatajenjem

U Tablici 3. predočena je povezanost smrtnog ishoda s oblicima ventilacijske potpore u bolesnika liječenih od SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine.

Tablica 3. Prikaz broja ispitanika (%) prema metodama ventilacijske potpore u odnosu na smrtni ishod

	Smrtni ishod			P*	Odds (95% CI)	P†
	Ukupno	Ne	Da			
Respirator	143 (78)	34 (50)	109 (94)	<0,001	15,6 (6-38)	<0,001
Kisik	70 (38)	47 (70)	23 (19)	<0,001	9,5 (4,7-18,9)	<0,001
Kisik ¶	28 (68)	24	4			
NIV ^a	25 (14)	11 (16)	14 (12)	0,547		
NIV ¶	9 (22)	8	1			
HFNO ^b	33 (18)	14 (21)	19 (16)	0,571		
HFNO ¶	13 (32)	10	3			

* hi-kvadrat test

† logistička regresija

^a neinvazivna ventilacija

^b visoki protok kisika na nosnu kanilu od engl. *high flow nasal oxygenation*

Napomena : ¶ - prikaz je napravljen za 41 ispitanika koji nisu bili na respiratoru

U tablici 4. prikazana je povezanost komplikacija tijekom liječenja bolesnika od SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine sa smrtnim ishodom.

Tablica 4. Prikaz broja (%) ispitanika prema nastanku komplikacija tijekom liječenja u JIM-u KBC-a Split s obzirom na smrtni ishod

	Ukupno	Smrtni ishod		P*	Odds (95% CI)	P†
		Ne	Da			
Respiratorno zatajenje	143 (78)	34 (50)	109 (94)	<0,001	15,6 (6-38)	<0,001
Superinfekcija	72 (39)	21 (30)	51 (44)	0,095		
Plućna embolija	5 (3)	0	5 (4)			
Renalna insuficijencija	38 (20)	4 (6)	34 (29)	<0,001	6,7 (2,3-20)	0,001
Srčano zatajenje	9	2	7			
Hemoragični šok	2	1	1			
SIRS ^a	5	1	4			
pneumotoraks	12 (6)	2 (3)	10 (9)	0,223		
Poremećaj ritma	23 (12)	5 (7)	18 (15)	0,156		

* hi-kvadrat test

† logistička regresija

^a sindrom sustavnog uplanog odgovora od engl. *systematic inflammatory response syndrome*

Multivarijatnom binarnom logističkom regresijom u kojoj je zavisna varijabla smrtni ishod, a nezavisne varijable respiratorna i renalna insuficijencija potvrđen je značaj i povezanost ovih dviju komplikacija sa smrtnim ishodom.

U Tablici 5. prikaz je rezultata multivarijatne binarne logističke regresije za smrtni ishod bolesnika liječenih od SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine u odnosu na renalnu i respiratornu insuficijenciju.

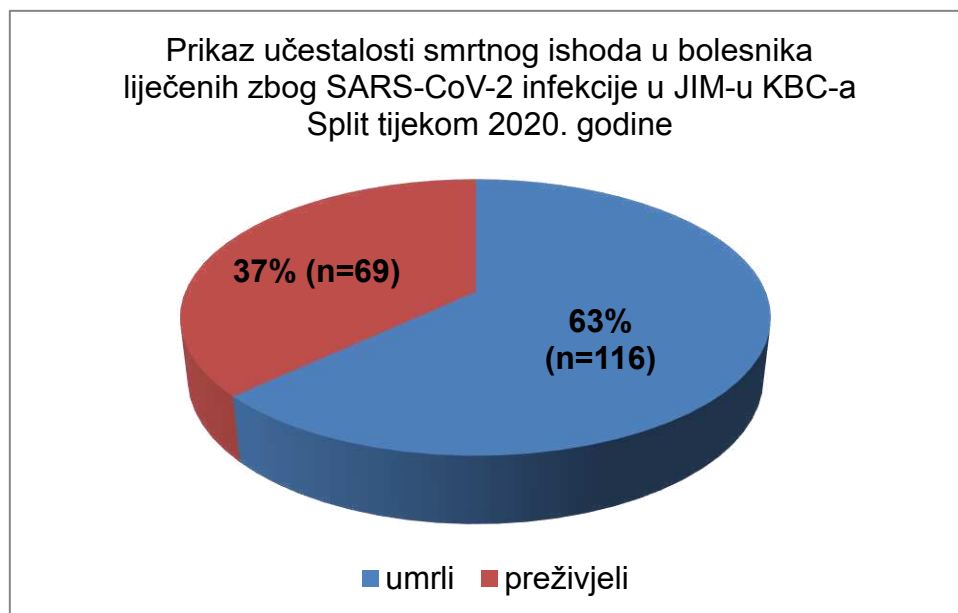
Tablica 5. Rezultati multivarijatne binarne logističke regresije za smrtni ishod

	Odds ratio (95% CI)	P†
Renalna insuficijencija	6,6 (1,8-24)	0,005
Respiratorna insuficijencija	13 (5,3-33,6)	<0,001

† logistička regresija

4.4. Podaci o kliničkom ishodu bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u tijekom 2020. godine

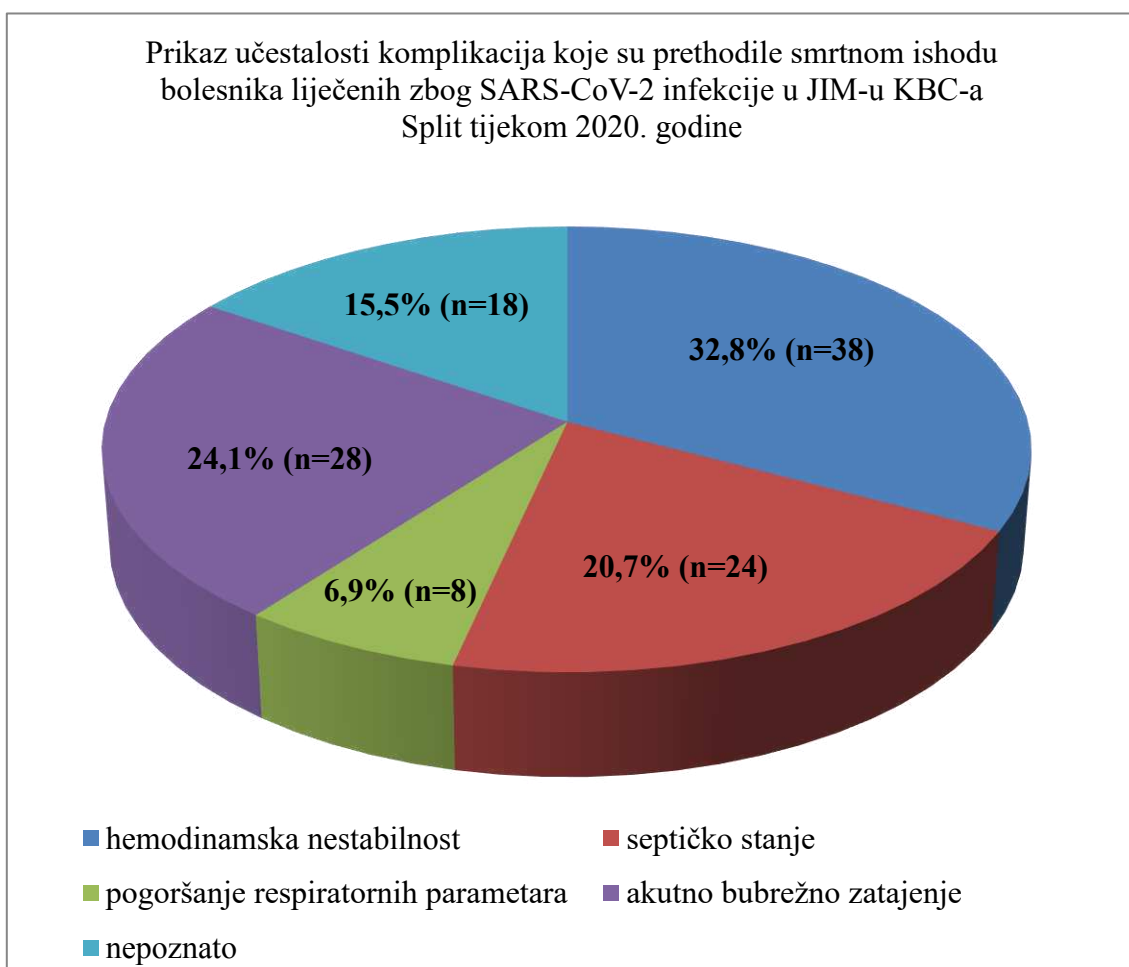
Nakon završenog liječenja u JIM-u 69 (37%) pacijenata prebačeno je na druge odjele dok je njih 116 (63%) imalo smrtni ishod što prikazuje Slika 4. Medijan dana boravka u JIM-u za svih 185 ispitanika iznosi 8 dana (Q1-Q3: 4-15; min-maks: 1-61). Medijan boravka grupe ispitanika sa smrtnim ishodom iznosi 9 dana (Q1-Q3: 3-16,5; min-maks: 1-61), a za skupinu premještenih na drugi odjel medijan je 8 (Q1-Q3: 5-15; min-maks: 1-52). Statistički značajna razlika boravka u JIM-u nije dokazana između dvije ispitivane skupine ($Z=0,489$; $P=0,625$).



Slika 4. Učestalost smrtnog ishoda

U skupini ispitanika koji su umrli tijekom liječenja u JIM-u zabilježene su određene komplikacije koje su prethodile smrtnom ishodu predočene Slikom 5. među kojima izdvajamo:

- hemodinamsku nestabilnost - 38 (32,8%) ispitanika
- septičko stanje - 24 (20,7%) ispitanika
- pogoršanje respiratorne funkcije - 8 (6,9%) ispitanika
- akutno bubrežno zatajenje - 28 (24,1%) ispitanika
- nepoznato - 18 (15,5%) ispitanika



Slika 5. Učestalost komplikacija koje su prethodile smrtnom ishodu

5. RASPRAVA

SARS-CoV-2 virus novootkriveni je humani patogen na koji ljudski rod nema preegzistirajući imunitet niti je do sada znanstveno-medicinskim radom pronađen lijek. Široki raspon komorbiditeta u pacijenata s infekcijom koronavirusa može utjecati na morbiditet i mortalitet. Nedostatak stečenog imuniteta kao i nedostatak kauzalne medicinske terapije uzokuje širenje bolesti među populacijom starije životne dobi, imunokomprimiranima i pacijentima s različitim podležećim bolestima (28, 78-83).

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati preživljenje bolesnika liječenih zbog COVID-19 infekcije u JIM-u te stanja i podležeće bolesti kao rizične čimbenike za nastup smrtnog ishoda. Pretpostavka je da su postojanje podležećih bolesti i stanja poput starije životne dobi čimbenici koji povećavaju vjerojatnost razvoja teže kliničke slike kao i smrtnog ishoda. Komorbiditeti i stanja koje smo analizirali su: spol, dob, pretilost, hipertenzija, prethodna pneumonija, kronične plućne bolesti, astma, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, smanjena bubrežna i jetrena funkcija, te postojanje imunosupresivne i/ili onkološke terapije.

Tijekom 2020. godine zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split zaprimljeno je 185 bolesnika. Svih 185 bolesnika uključeno je u istraživanje. Većinu ispitanika čine ljudi starije životne dobi (medijan 71 godina), a od spola prevladava muški (76%). Ipak, iako je muški spol češće zastupljen nije pokazana veća stopa smrtnosti u odnosu na žene. Ovi podaci koreliraju sa sustavnim preglednim člankom Jaina i Yuana (84). U jednoj retrospektivnoj studiji (85) i meta-analizi (86) opaženo je da je u studijama s dominantno ženskim ispitanicima učestaliji razvoj teže kliničke slike, dok je stopa smrtnosti veća u studijama s dominantno muškim ispitanicima. Razlika u smrtnosti između spolova, s obzirom na postojeće komorbiditete, pokušava se objasniti postojanjem spolnih hormona i gena koji uvjetuju drugačiji imunološki odgovor domaćina (87, 88). Medijan dana boravka u JIM-u iznosi 8 dana, kao i u retrospektivnoj studiji Grassellia i suradnika (89).

Thakur i suradnici u sustavnom pregledu (90) koji obuhvaća 120 studija i 125 446 ispitanika prikazali su zastupljenost komorbiditeta u svih ljudi sa zabilježenom COVID-19 bolesti. U više od polovice zabilježenih slučajeva prisutan je jedan komorbiditet, dok je više od jednog komorbiditeta imalo nešto manje od trećine. Bolesnici bez komorbiditeta imali su težu kliničku sliku u 19% slučajeva, dok su ljudi s jednim ili više komorbiditeta imali značajno više, 41% i 44%. Najučestaliji komorbiditeti su: hipertenzija (32%), pretilost (25%), šećerna

bolest (18%) i kardiovaskularne bolesti (16%), plućne bolesti (9%), kronične bolesti bubrega (6%), dok su se ostali komorbiditeti kretali u rasponu 4-5%. Kada se napravila usporedba težine kliničke slike i smrtnosti u bolesnika bez komorbiditeta u odnosu na one s jednim ili više njih pokazalo se da je smrtnost najviše povezana s kroničnim bubrežnim i kardiovaskularnim bolestima, a iza njih po snazi povezanosti slijede šećerna bolest, plućne bolesti, hipertenzija i maligne bolesti. Među studijama iz Latinske Amerike i Europe ovog sustavnog pregleda pronađena je povezanost mortaliteta s jetrenim bolestima. Zbog malog broja ispitanika s postojanjem jetrene bolesti (dva ispitanika - oboje završili sa smrtnim ishodom) u ovom istraživanju nije bilo moguće statistički evaluirati povezanost ovih dviju varijabli.

U ovoj studiji pokazana je povezanost smrtnosti s porastom dobi. Gledajući dob ispitanika po kategorijama (<50, 50-65, 66-80, >80) smrtnost raste za 2 puta prelaskom u višu dobnu kategoriju. Po sustavnom pregledu Thakura i suradnika (90) razlika u životnoj dobi u odnosu na pojedine komorbiditete nije pokazala povezanost sa smrtnim ishodom. To govori u prilog da dob nije rizični čimbenik sam za sebe, već je razlog veće smrtnosti u ljudi starije dobi činjenica da s godinama broj komorbiditeta raste. Ipak, podatak iz toga sustavnog preglednog istraživanja (90) da je smrtnost ljudi starijih od 65 godina bez evidentiranih podležećih bolesti iznosila 16%, dob povezuje kao neovisni rizični čimbenik za smrtni ishod. Nandy i suradnici u sustavnom pregledu 16 istraživanja na 3994 ispitanika pokazali su da je šećerna bolest najviše povezana sa smrtnim ishodom (91). Fang i suradnici u svom sustavnom preglednom istraživanju (92) na nešto više od 10 000 ispitanika dobili su rezultat da je kronična bubrežna bolest najviše povezana sa smrtnim ishodom, a starija dob, muški spol i prisutnost komorbiditeta neovisni su čimbenici povezani s mortalitetom COVID-19 bolesnika. U ovoj studiji također je pokazano da smrtnost najviše korelira s bubrežnom funkcijom i to tako da je prelaskom u nižu kategoriju procijenjene glomerularne filtracije (eGFR ml/min/1,73m²) vjerojatnost smrtnog ishoda veća za 2,6 puta. Kategorije bubrežne funkcije su: 1. eGFR<30, 2. eGFR 30-60, 3. eGFR>60.

U ovom istraživanju komorbiditeti i stanja koji su pokazali povezanost sa smrtnim ishodom su: smanjena bubrežna funkcija (eGFR<60 ml/min/1,73m²), dob i postojanje kardiovaskularnih bolesti. Multivarijantnom binarnom logističkom regresijom dobivena je statistički značajna korelacija dobi i smanjene bubrežne funkcije sa smrtnim ishodom, što omogućuje pouzdaniju stratifikaciju rizika za smrtni ishod u bolesnika liječenih u JIM-u.

Iako je relativno rijedak, čak i među bolesnicima na intenzivnom liječenju, KOPB se pokazao kao najznačajniji prediktivni komorbiditet za prijem u JIM (84). U ovoj studiji nije pokazana povezanost KOPB-a kao ni drugih kroničnih plućnih bolesti sa smrtnim ishodom.

Potreba za intenzivnim liječenjem povećava se za 4,4 puta u ljudi s kardiovaskularnom bolešću (84). Prema ovom istraživanju kardiovaskularne bolesti povezane su sa smrtnim ishodom, a porastom broja kardiovaskularnih bolesti rizik za smrtni ishod veći je za 1,7 puta. SARS-CoV-2 virus može direktno patofiziološkim putem uzrokovati kardiovaskularni incident ili pogoršati već postojeći komorbiditet kardiovaskularnog sustava. Također određeni lijekovi korišteni u liječenju u JIM-u mogu izazvati kardiološku nuspojavu (93-95).

U ispitanika s hipertenzijom 3,7 puta veća je vjerojatnost potrebe za intenzivnim liječenjem (84). U ovoj studiji nije pronađena povezanost visokog tlaka sa smrtnim ishodom.

U ovom istraživanju nije pronađena povezanost šećerne bolesti sa smrtnim ishodom, dok je sustavnim preglednim člankom Huanga i suradnika ta povezanost pokazana (96).

Ovom studijom pokazano je da preživljenje bolesnika liječenih u JIM-u KBC-a Split zbog SARS-CoV-2 infekcije tijekom 2020. godine iznosi 37%, odnosno da je mortalitet 63%. Sustavnim preglednim člankom koji uključuje 24 studije prosječna stopa smrtnosti bolesnika liječenih u jedinici intenzivne medicine iznosi 41,6% s rasponom od 34% do 49.7%, ovisno o pojedinoj studiji (97), dok studije širom svijeta bilježe stopu smrtnosti zbog COVID-19 bolesti od 20% do 62% (98). Smrtnost bolesnika liječenih u JIM-u nije se značajno razlikovala među kontinentima unatoč postojanju razlika poput: kriterija za prijem u JIM, različitih terapijskih protokola te različitih vrijednosti parametara pri kojima je primijenjeno određeno liječenje (npr. razina respiracijskih parametara za primjenu neinvazivne ventilacije, mehaničke ventilacije) (99,100-102). Općenito, smrtnost bolesnika liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja zbog virusne pneumonije iznosi 22% što je gotovo dvostruko manje od prosječne smrtnosti uzokovane COVID-19 pneumonijom (41,6%) (99, 103). S obzirom na visok stupanj smrtnosti, postojalo je mišljenje da je patofiziološki proces uzrokovan SARS-CoV-2 virusom drugačiji od tipičnog ARDS-a i samim time da standardna strategija mehaničke ventilacije za ARDS nije adekvatna u smanjivanju plućnog oštećenja (104). Ipak, na temelju brojnih autopsija istaknuto

je postojanje mikrotromba u plućnoj cirkulaciji kao pokazatelj patofiziološkog tijeka COVID-19 pneumonije, što je također opisano u ARDS-u u sklopu diseminirane intravaskularne koagulacije (105, 106).

Bolesnici liječeni na respiratoru u JIM-u završavaju smrtnim ishodom u 50-97% slučajeva (104). U ovoj studiji smrtnost bolesnika liječenih na respiratoru iznosi 76,2%, a vjerojatnost za smrtni ishod veća je za 15,6 puta u odnosu na skupinu bolesnika liječenih u JIM-u koji nisu bili na respiratoru.

U literaturi (107) od komplikacija nastalih tijekom liječenja u JIM-u navode se: plućna embolija, srčane komplikacije, sekundarna infekcija, septičko stanje, akutno bubrežno zatajenje, barotrauma, neurološke komplikacije (encefalopatija, delirij) i gastrointestinalne komplikacije (ileus, povišene aminotransferaze, mezenterična ishemija). Učestalost plućne embolije varira od 1,3% do 16,7% (108, 109), akutnog bubrežnog zatajenja od 6,7% do 75% (110, 111), barotraume od 2% do 40% (85, 112), sekundarne infekcije od 13,5% do 44% s time da su infekcije većinom povezane s mehaničkom ventilacijom, a uzročnik je bakterijskog ili gljivičnog podrijetla (49, 113, 114). Od srčanih komplikacija navodi se: infarkt miokarda, atrijska aritmija, srčano popuštanje, srčani arrest te hemodinamska nestabilnost (115, 116). U ovoj studiji najčešće zabilježene komplikacije tijekom liječenja u JIM-u su: respiratorno zatajenje (77,3%), superinfekcija (39%), renalna insuficijencija (20%), poremećaj ritma (12%), barotrauma (6%), srčana insuficijencija (4,9%), plućna embolija (3%) i SIRS (2,7%). Osim respiratornog zatajenja, od svih navedenih komplikacija, nađena je povezanost renalne insuficijencije sa smrtnim ishodom tako što vjerojatnost smrtnog ishoda raste za 6,7 puta u skupini bolesnika s renalnom insuficijencijom. Zbog malog uzorka od svega 5 ispitanika kojima je slikovnom dijagnostikom utvrđena plućna embolija nije pokazana povezanost, ali svakako postoje indikacije da je plućna embolija značajan rizični faktor za smrtni ishod COVID-19 pneumonije jer je svih 5 bolesnika završilo smrtnim ishodom. Unatoč tome što nije pronađena povezanost, najvećim dijelom zbog malog broj ispitanika, poremećaji ritma također klinički pokazuju povezanost sa smrtnim ishodom jer je od 23 bolesnika njih 18 završilo smrću.

Manjkavosti istraživanja je nekoliko. Gotovo svi pacijenti koji su liječeni dolaze iz istog geografskog područja te su stoga dobiveni rezultati reprezentativni za južnu Hrvatsku i kao takvi ne mogu biti generalizirani za druge države. Podaci o geografskoj razlici govore da je najveća stopa smrtnosti od COVID-19 infekcije u Latinskoj Americi i Europi. Najveća

prevalencija komorbiditeta je u SAD-u, iako je težina kliničke slike uzimajući pojedine komorbiditete najizraženija u Aziji (90). Kod procjene preživljenja bolesnika u JIM-u ispitanici su podijeljeni u grupu koja je završila smrtnim ishodom i u grupu koja je premještena na drugi odjel. Pacijenti nisu praćeni nakon premještaja na druge odjele i svaki smrtni ishod nakon otpuštanja s intenzivnog odjela nije evidentiran. Po izvještaju ICNARC-a 5,7% ljudi koji su premješteni s JIM-a, a prije otpusta iz bolnice završe smrtnim ishodom (103). Za analizu rizičnih čimbenika uzeti su najviše zastupljeni komorbiditeti te se time ostavlja mogućnost i potreba za daljnim otkrivanjem manje poznatih i učestalih komorbiditeta koji mogu biti značajni faktori rizika za razvoj teške kliničke slike i smrtnog ishoda.

Ovom studijom pokazano je preživljenje bolesnika liječenih u JIM-u zbog SARS-CoV-2 infekcije te komorbiditeti i stanja koji koreliraju sa smrtnim ishodom. Poznavanje podležećih bolesti koje su povezane s težinom i smrtnošću COVID-19 bolesti temelj su za efektivno usmjeravanje zdravstvenog sustava u određivanju preventivnih mjera i mjera izolacije te vođenju hitnih protokola liječenja. Stoga, kliničke implikacije na temelju rezultata ovog istraživanja su da će intenzivnijim mjerama prevencije prema vulnerabilnim skupinama i promptnijim pristupom liječenju u slučaju nastupa infekcije stopa smrtnosti populacije s rizičnim čimbenicima biti manja, a samim time tijekom aktualne pandemije blaži.

6. ZAKLJUČAK

1. Preživljenje bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine iznosi 37%.
2. Udio muškog spola u skupini ispitanika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine iznosi 76%.
3. Starija životna dob, smanjena bubrežna funkcija i prisutnost kardiovaskularnih bolesti povezana je s većom smrtnošću.
4. Primjena mehaničke ventilacije i nastup akutnog bubrežnog zatajenja u bolesnika tijekom liječenja u JIM-u povezana je sa smrtnim ishodom.
5. Komplikacije koje su prethodile smrtnom ishodu su: hemodinamska nestabilnost, pogoršanje respiracijskih parametara, septičko stanje te akutno zatajenje bubrega.

7. LITERATURA

1. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42:3–11.
2. Koronavirusi. U: Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T, urednici Jawetz, Melnick, Adelberg. *Medicinska mikrobiologija*. Dvadeset šesto američko izdanje/prvo hrvatsko izdanje. Split: PLACEBO d.o.o.; 2015. str. 613-7.
3. Beaudette F, Hudson C. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1937;90:51–8.
4. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with “common cold” virus infections. *Clin Infect Dis.* 2000;31:96–100.
5. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, i sur. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490–502.
6. Wong L-YR, Lui P-Y, Jin D-Y. A molecular arms race between host innate antiviral response and emerging human coronaviruses. *Virologica Sinica.* 2016;31:12–23.
7. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S i sur. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:221–36.
8. Monchatre-Leroy E, Boué F, Boucher J-M, Renault C, Moutou F, Ar Gouilh M i sur. Identification of alpha and beta Coronavirus in wildlife species in France: Bats, rodents, rabbits, and hedgehogs. *Viruses.* 2017;9:364.
9. 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.
10. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–92.
11. Vince A. COVID-19, pet mjeseci kasnije. *Lijec Vjesn.* 2020;142:55–63.
12. Zhao J, Cui W, Tian B-P. The potential intermediate hosts for SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2020;11:580137.

13. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020. doi:10.1128/JVI.00127-20.
14. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444–8.
15. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–7.
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O i sur. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260–3.
17. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A i sur. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:11727–34.
18. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN Electron J*. 2020. doi:10.2139/ssrn.3527420.
19. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78:2166–71.
20. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors--lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43:648–54.
21. Imanishi T, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Kobayashi K, Muragaki Y i sur. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability. *Hypertension*. 2008;51:734–41.
22. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105:373–85.
23. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T i sur. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2016;65:85–95.

24. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H i sur. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol.* 2006;210:288–97.
25. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102537.
26. World Health Organization. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2020 [citirano 17. lipnja 2021.]. Dostupno na: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
27. 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: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–42.
28. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
29. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129–33.
30. McIntosh K, Hirsch MDSEM, MD Deputy Editor: Allyson Bloom. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Cmim.org. [citirano 17. siječnja 2021.]. Dostupno na: https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID-19_UpToDate2.pdf
31. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49:15–28.
32. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R i sur. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:458–64.

33. Zarifian A, Zamiri Bidary M, Arekhi S, Rafiee M, Gholamalizadeh H, Amiriani A i sur. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93:336–50.
34. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
35. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18(March):20.
36. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP i sur. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
37. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection- a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:727–32.
38. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: From mechanisms to potential therapeutic tools. *Viol Sin.* 2020;35:266–71.
39. Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw.* 2020;31:44–9.
40. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP i sur. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623.
41. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
42. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92:441–7.
43. Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M i sur. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:2012–9.

44. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10:51–80.
45. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med*. 2020;9:967.
46. Chen Y, Wang AH, Yi B, Ding KQ, Wang HB, Wang JM i sur. Epidemiological characteristics of infection in COVID-19 close contacts in Ningbo city. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:667–71.
47. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J i sur. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33.
48. Zhang Y-Z. Novel 2019 coronavirus genome. [Internet] *Virological*. 2020. Dostupno na: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirusgenome/319>
49. 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.
50. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536–44.
51. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
52. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91:157–60.
53. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia: MERS, SARS and coronaviruses. *Respirology*. 2018;23:130–7.
54. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z i sur. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:29.
55. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104:246–51.

56. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y i sur. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1502–3.
57. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P i sur. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020;81:357–71.
58. 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: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42.
59. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:6049–57.
60. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y i sur. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020;505:172–5.
61. Xu Y, Cheng M, Chen X, Zhu J. Current approaches in laboratory testing for SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2020;100:7–9.
62. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L i sur. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2 in patients with Coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71:713–20.
63. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F i sur. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology*. 2020. doi:10.1002/cti2.1136.
64. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol*. 2020;92:512–7.
65. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology perspective of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214:1078–82.

66. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704.
67. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M i sur. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57:2100048.
68. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, Jayaram L, Crichton ML, Karalus N i sur. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:845–54.
69. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR i sur. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622–9.
70. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med*. 2013;1:262–74.
71. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecartot F i sur. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56:2001811.
72. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol*. 2021;31:e2180.
73. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
74. Wu C-N, Xia L-Z, Li K-H, Ma W-H, Yu D-N, Qu B i sur. High-flow nasal-oxygenation-assisted fiberoptic tracheal intubation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia: a prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2020;125:e166–8.
75. Whittle JS, Pavlov I, Sacchetti AD, Atwood C, Rosenberg MS. Respiratory support for adult patients with COVID-19: Respiratory Support for COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1:95–101.

76. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization; 2020.
77. The clinical establishments. Clinical Management Protocol Covid-19 Version 4 updated 27-6-2020 [Internet]. India. Gov.in. 2020. [citirano 16. lipnja 2021.]. Dostupno na: <http://www.clinicalestablishments.gov.in/NEWS/1055.aspx>
78. Lu H, Stratton CW, Tang Y-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92:401–2.
79. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X i sur. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20.
80. 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.
81. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P i sur. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133:1025–31.
82. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J i sur. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:425–34.
83. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020;6:1108–10.
84. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020;65:533–46.
85. 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.
86. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80:656–65.

87. Barbu MG, Thompson RJ, Thompson DC, Cretoiu D, Suciu N. The impact of SARS-CoV-2 on the most common comorbidities—A retrospective study on 814 COVID-19 deaths in Romania. *Front Med (Lausanne)*. 2020. doi:10.3389/fmed.2020.567199.
88. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:626–38.
89. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A i sur. 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.
90. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N i sur. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11:8562.
91. Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K i sur. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:1017–25.
92. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z i sur. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12:12493-503.
93. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:543–58.
94. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G i sur. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2352–71.
95. Limsreng S, Marcy O, Ly S, Ouk V, Chanroern H, Thavary S i sur. Dyslipidemias and elevated cardiovascular risk on lopinavir-based antiretroviral therapy in Cambodia. *PLoS One*. 2016;11:e0160306.
96. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:395–403.

97. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75:1340–9.
98. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med*. 2020;382:2012–22.
99. ICNARC. ICNARC report on COVID-19 in critical care 29 May 2020 [Internet] Icnarc.org. [citirano 28. siječnja 2021.]. Dostupno na :<https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/8419d345-c7a1-ea11-9126-00505601089b>
100. 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.
101. 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.
102. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH i sur. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162:479–86.
103. ICNARC. Adult —., Units GCC. Key statistics from the Case Mix Programme [Internet]. Icnarc.org. [citirano 28. siječnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/fca008ac-9216-ea11-911e-00505601089b>
104. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S i sur. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:934–43.
105. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323:2329–30.
106. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, Patel SS, Bussel JB, Mostyka M i sur. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33:2156–68.

107. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [citirano 3. srpnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-critical-care-and-airway-management-issues>
108. Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F i sur. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015;43:401–10.
109. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche i sur. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089–98.
110. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF i sur. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005;67:698–705.
111. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A i sur. Prevalence, characteristics, risk factors, and outcomes of invasively ventilated COVID-19 patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2021;50:102–9.
112. Udi J, Lang CN, Zotzmann V, Krueger K, Fluegler A, Bamberg F i sur. Incidence of barotrauma in patients with COVID-19 pneumonia during prolonged invasive mechanical ventilation - A case-control study. *J Intensive Care Med.* 2021;36:477–83.
113. Jose M, Desai K. Fatal superimposed bacterial sepsis in a healthy Coronavirus (COVID-19) patient. *Cureus.* 2020;12:e8350.
114. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130:2202–5.
115. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A i sur. Clinical characteristics of covid-19 in New York city. *N Engl J Med.* 2020;382:2372–4.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja je prikazati smrtnost bolesnika liječenih zbog SARS-CoV-2 infekcije u JIM-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split tijekom 2020. godine te koji su komorbiditeti i komplikacije tijekom liječenja povezani sa smrtnim ishodom.

Materijali i metode: Podaci za ovo istraživanje prikupljeni su analizom povijesti bolesti i otpusnih pisama bolesnika iz arhive Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje te Klinike za infektologiju KBC-a Split. U studiju su uključeni svi bolesnici zaprimljeni u JIM-u s pozitivnim PCR testom na SARS-CoV-2 virus tijekom 2020. godine. Prikupljeni su demografski podaci o dobi i spolu. Od komorbiditeta analizirani su: šećerna bolest, kronične plućne bolesti, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, smanjena funkcija bubrega i jetre. Uz navedeno, evidentirano je postojanje: pretilosti, prethodne pneumonije, astme te postojanje imunosupresivne i/ili onkološke terapije. Od intrahospitalnih komplikacija zabilježeno je sljedeće: respiratorno zatajenje, akutno bubrežno zatajenje, plućna embolija, superinfekcija, SIRS, pneumotoraks te od kardioloških komplikacija poremećaji ritma i srčano zatajenje. Statistička povezanost navedenih podležećih stanja i bolesti te intrahospitalnih komplikacija sa smrtnim ishodom ispitivana je hi kvadrat testom, Mann-Whitney testom, Kolmogorov-Smirnovim testom i logističkom regresijom na razini značajnosti $P < 0,05$.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 185 bolesnika, od kojih 141 (76%) muškarac, a 44 (24%) žene. Medijan životne dobi je 71 godina, bez statistički značajne razlike između spolova. Povezanost sa smrtnim ishodom dokazana je sa životnom dobi, stupnjem bubrežne funkcije i brojem kardiovaskularnih bolesti. Također postoji statistički značajna povezanost mortaliteta s nastupom respiratornog i bubrežnog zatajenja. Od komplikacija koje su prethodile smrtnom ishodu zabilježene su: hemodinamska nestabilnost (32,8%), akutno bubrežno zatajenje (24,1%), septičko stanje (20,7%) i pogoršanje parametara ventilacije (6,9%). Medijan dana provedenih u JIM-u iznosi 8 dana. Od ukupnog broja bolesnika njih 69 (37%) premješteno je s JIM-a na druge odjele, a 116 (63%) završilo je sa smrtnim ishodom, što daje stopu smrtnosti od 63% za bolesnike liječene u JIM-u KBC-a Split tijekom 2020. godine.

Zaključak: Smrtnost bolesnika liječenih u JIM-u KBC-a Split zbog SARS-CoV-2 infekcije je 63%. Ljudi starije životne dobi, sa smanjenom bubrežnom funkcijom i s postojanjem kardiovaskularne bolesti pod povećanim su rizikom za razvoj smrtnog ishoda. Potreba za mehaničkom ventilacijom i nastup akutnog bubrežnog zatajenja tijekom intrahospitalnog liječenja ominozni su znak za krajnji ishod COVID-19 bolesti.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Treatment of patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the intensive care unit, Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, University Hospital of Split during 2020.

Objectives: The study aims to determine the mortality rate of patients treated with SARS-CoV-2 infection in the intensive care unit, Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, University Hospital of Split during 2020. and which comorbidities and intrahospital complications are related to a lethal outcome.

Material and methods: Data for this study are collected by analyzing patient's history and discharge letters taken from the archive of the Department of anesthesiology, resuscitation and intensive care and Department of infectology, University Hospital of Split. All patients who have been admitted to the ICU during 2020. with previously positive PCR SARS-CoV-2 test are included in the study. Demographic data, such as age and gender, were collected. The analyzed comorbidities are: diabetes mellitus, chronic lung disease, hypertension, cardiovascular disease, renal and liver damage. Additional information gathered are: previous pneumonia, obesity, asthma and immunosuppressive and/or oncological therapy. Intrahospital complications that have been collected are: respiratory failure, acute kidney failure, pulmonary embolism, superinfection, SIRS, pneumothorax, arrhythmia and heart failure. The statistical relationship of previously listed comorbidities, conditions and intrahospital complications with a lethal outcome is tested by Chi-square test, Mann-Whitney test, Kolmogorov-Smirnov test and logistic regression with the statistical significance $P < 0.05$.

Results: In total, 185 patients are included, from whom 141 (76%) are men, and 44 (24%) are women. Median age is 71 years without statistically significant differences between the sexes. Conditions related to a lethal outcome are: older age, decreased kidney function and the number of cardiovascular disease. Also, there is a statistically significant correlation between mortality rate and respiratory and acute kidney failure. Complications that precede lethal outcome are: hemodynamic instability (32.8%), acute kidney injury (24.1%), septic shock (20.7%) and worsening of respiratory parameters (6.9%). The median length of ICU treatment is 8 days. 37% (69) of all patients are discharged from ICU, while 63% (116) dies, which gives a mortality rate of 63% for COVID-19 patients treated in the intensive care unit of University Hospital of Split during 2020.

Conclusion: The mortality rate of COVID-19 patients treated in the intensive care unit of University Hospital of Split is 63%. Elderly patients with decreased kidney function and cardiovascular disease are at higher risk for a lethal outcome. Mechanically ventilated patients and those with acute renal failure during intrahospital treatment have a higher mortality risk.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Ivan Lozina

Adresa: Krbavska 53, 21 000 Split

Email: lozina.ivan@hotmail.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 29. svibnja 1996., Zagreb

Obrazovanje

2003. – 2011. – Osnovna škola August Šenoa, Garešnica

2011. – 2015. – Srednja škola Tin Ujević, Kutina

2015. – 2021. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Strani jezici: engleski i njemački jezik