

# Radiološko dvogodišnje praćenje COVID-19 pacijenata liječenih u KBC-u Split tijekom prvog vala pandemije

---

**Milanović Litre, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:315693>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Milanović Litre**

**RADIOLOŠKO DVOGODIŠNJE PRAĆENJE COVID-19 PACIJENATA LIJEČENIH  
U KBC-U SPLIT TIJEKOM PRVOG VALA PANDEMIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
izv. prof. dr. sc. Krešimir Dolić**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Milanović Litre**

**RADIOLOŠKO DVOGODIŠNJE PRAĆENJE COVID-19 PACIJENATA LIJEČENIH  
U KBC-U SPLIT TIJEKOM PRVOG VALA PANDEMIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2021./2022.**

**Mentor:  
izv. prof. dr. sc. Krešimir Dolić**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. COVID-19 .....	2
1.1.1. Epidemiologija .....	3
1.1.2. Klasifikacija SARS-CoV-2.....	4
1.1.3. Virologija SARS-Cov-2 .....	6
1.1.4. Patogeneza.....	8
1.1.5. Klinička slika.....	9
1.1.6. Dijagnostika.....	11
1.1.7. Liječenje .....	14
1.1.9. Prevencija .....	16
1.1.10. Cijepljenje.....	17
1.1.11. Sociodemografske karakteristike.....	18
1.2. Post-COVID sindrom .....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE .....	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	25
3.1. Organizacija istraživanja .....	26
3.2. Etičnost istraživanja.....	26
3.3. Ispitanici .....	26
3.4. Metode prikupljanja podataka .....	27
3.5. Statistička obrada podataka .....	27
4. REZULTATI.....	28
4.1. Sociodemografska obilježja ispitanika .....	29
4.2. Simptomi i laboratorijski parametri.....	31
4.3. Prikaz prosječne duljine hospitalizacije .....	32
4.4. Karakteristike COVID-19 radioloških nalaza .....	32
4.5. Karakteristike post-COVID radioloških nalaza.....	34
4.6. Usporedba fibroznih i ne-fibroznih ispitanika.....	37

5. RASPRAVA.....	39
6. ZAKLJUČCI .....	44
7. LITERATURA.....	46
8. SAŽETAK.....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ŽIVOTOPIS .....	58

*„Samo čisto srce i ničeg se ne boj!“*

*Heroyix, TBF*

*Zahvaljujem se dragom mentoru, izv. prof. dr. sc. Krešimiru Doliću, na pomoći,  
savjetovanju i strpljenju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Hvala i dr. sc. Mariji Čavar Borić na nesebičnoj pomoći s prikupljanjem podataka i izradom  
diplomskog rada.*

*Od srca zahvaljujem svojim roditeljima, Marinku i Mariji, na bezuvjetnoj ljubavi i  
vječnoj podršci.*

*Hvala svim dragim prijateljima i kolegama, a osobito Mariji, Dini, Nadi i Petri jer skupa  
završavamo ovo putovanje uz „šaku suza i vriću smija“.*

*Veliko hvala mojoj prvoj učiteljici, Mariji Jukić, na pruženom znanju.*

*Hvala i mom Ermanu, za svako čekanje i prođen ispit uz „kamion sriće“.*

*Ovaj rad posvećujem svojoj baki Marici!*

## **1. UVOD**

## 1.1. COVID-19

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) zarazna je bolest uzrokovana SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Prvi slučaj prijavljen je u Wuhanu, Kina, 12. prosinca 2019. Virus se ubrzo proširio svijetom zbog čega je 11. ožujka 2020. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization* – WHO) proglasila globalnu pandemiju (1). COVID-19 je prvenstveno respiratorna bolest, no može dovesti do poremećaja funkcija svih organskih sustava. Izrazita patogenost virusa može uzrokovati razvoj akutnog respiratornog distres sindroma i multiorganskog zatajenja. Unatoč raširenoj zabrinutosti, nema dokaza da je SARS-CoV-2 proizvod bioinženjeringa; stoga je virus vjerojatno nov, ali i rezultat prirodnih mutacija (2).

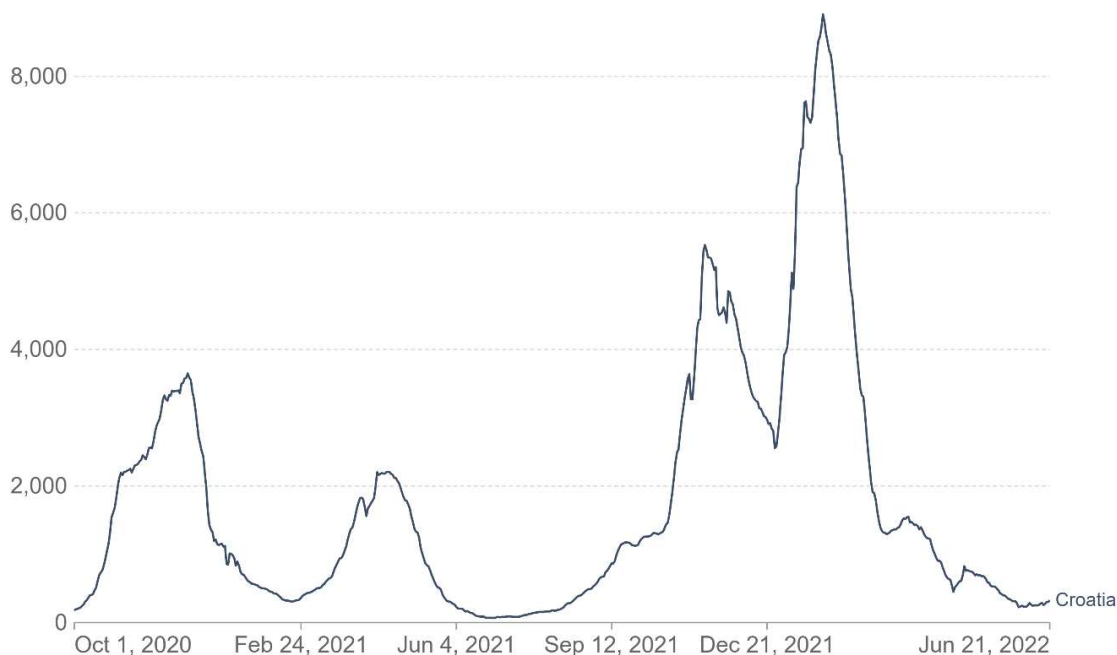
Prvi slučaj COVID-19 u Hrvatskoj identificiran je 25. veljače 2020. godine, a 16. ožujka uvedena je karantena u cijeloj zemlji. Prvi smrtni slučaj od COVID-19 zabilježen je 19. ožujka 2020. (3). U trenutku pisanja ovog članka, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je od početka pandemije do 22. lipnja 2022. zabilježeno preko 1,14 milijuna pozitivnih COVID-19 osoba, uključujući 16.000 preminulih. Promatrajući dosadašnja županijska izvješća o COVID-19 slučajevima može se zaključiti da je najveći broj zaraženih osoba na području Grada Zagreba i Splitsko-dalmatinske županije. U Splitsko-dalmatinskoj županiji do danas je registrirano 154.036 zaraženih slučajeva od početka pandemije, dok je broj umrlih 1.319 (4).

Epidemiološko praćenje ukazuje da je razlog povećanog broja zaraženih u navedenim županijama većim dijelom posljedica turizma i javnih okupljanja mlađe populacije koja je sklona nepridržavanju mjera prevencije. Rizik za smrtni ishod, sukladno rizičnim faktorima je najveći u starijih osoba, pa je povećanju stope smrtnosti značajno pridonijelo širenje virusa u domove za starije i nemoćne osobe što je se u Hrvatskoj očitovalo već u prvom valu pandemije (4). Slika 1. prikazuje tjedni prosjek broja potvrđenih slučajeva COVID-19 bolesti u Hrvatskoj.



## Daily new confirmed COVID-19 cases

7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

**Slika 1.** Tjedni prosjek broja potvrđenih slučajeva COVID-19 bolesti u Hrvatskoj.

Preuzeto sa: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>

(Pristupljeno: 22. lipnja 2022.)

### 1.1.1. Epidemiologija

U gradu Wuhanu, u provinciji Hubei, u Kini krajem prosinca 2019., prijavljeno je 27 slučajeva „pneumonije nepoznatog uzroka“. Broj zaraženih povećavao se iz dana u dan te su poduzete epidemiološke mjere kao što su zabrana okupljanja, vanjske aktivnosti i rad javnih objekata. Već početkom siječnja 2020. iz bronhoalveolarnih uzoraka oboljelih osoba izoliran je i sekvencioniran novi beta-koronavirus, SARS-CoV-2 (1).

Epidemiološko istraživanje otkrilo je da je virus zoonotičkog podrijetla, odnosno da je putem intermedijarnog domaćina; šišmiša, prešao na ljude. Naime, genskim sekvencioniranjem potvrđena je 90% podudarnost između SARS-CoV-2 i koronavirusa šišmiša (5). Međutim, SARS-CoV-2 se primarno širi sa čovjeka na čovjeka kapljičnim putem. Bliski kontakt sa zaraženom osobom je glavni put prijenosa virusa, osobito u okolnostima obilnijeg raspršivanja virusnih čestica u okolnom zraku tijekom kašljanja, kihanja i

neizbježnih medicinskih intervencija kao što su traheobronhijalna aspiracija, intubacija, i mehanička ventilacija. Moguć je i prijenos aerosolom (čestice <5 mikrometara), direktnim kontaktom sa sluznicom nakon dodira zaraženih površina ili feko-oralnim putem. Infekcija putem aerosola događa se kada osoba tijekom duljeg razdoblja boravi u relativno zatvorenoj prostoriji sa visokom koncentracijom virusa u zraku (6).

Istraživanja pokazuju da infektivno razdoblje vjerojatno počinje neposredno prije pojave simptoma i traje 7-12 dana kod umjereno teške bolesti, a do dva tjedna u težim oblicima COVID-19. Vrijeme inkubacije definira se kao vremenski period od infekcije do pojave bolesti. Poznavanje razdoblja inkubacije zaraznih bolesti važno je jer tijekom tog vremena ljudi mogu nesvjesno širiti zarazu, pa je važno da razdoblje izolacije pokriva razdoblje inkubacije (7). Prosječno vrijeme inkubacije COVID-19 procjenjuje se na 5,2 dana, s vremenskim rasponom od 1-14 dana (95% granica pouzdanosti 4,1-7,0 dana) (6,8).

Duljina trajanja životnog ciklusa virusa u zaraženih i oboljelih ljudi predmet je mnogobrojnih istraživanja s obzirom na veliki epidemiološki doprinos takvih saznanja. Tako je izračunato da je serijski razmak (vrijeme između dva slučaja u lancu prijenosa infekcije) bio 3,96 dana (95% granica pouzdanosti 3,53–4,39 dana) do 7,5 dana (5,3–9). U 97,5% zaraženih osoba simptomi su se pojavili unutar 11,5 dana. Od toga je 2,5% zaraženih dobilo simptome unutar 2,2 dana, a stopa nedijagnosticiranih slučajeva nakon 14 dana praćenja bila je 21,2 na 10 000, odnosno 1 u 10 000 bolesnika (7,8)

### 1.1.2. Klasifikacija SARS-CoV-2

Koronavirusi su ovijeni virusi s pozitivno usmjerenom, jednolančanom ribonukleinskom kiselinom (engl. *Ribonucleic acid* - RNA), veličine od 26-32 kilobaza što je do danas najveći otkriveni genom RNA virusa. Ime su dobili jer promatrajući pod elektronskim mikroskopom membrana virusne ovojnice nalikuje kruni (lat. corona) (9). Koronavirusi pripadaju redu *Nidovirales*, obitelji *Coronaviridae* i potporodici *Orthocoronavirinae*, koju čine četiri roda: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* i *Gammacoronavirus* (10). Do sada je otkriveno sedam koronavirusa koji inficiraju ljude te spadaju u *Alpha* i *Betha* rodove, dok *Delta* i *Gamma* rodovi prvenstveno inficiraju ptice (11,12). Koronavirusi se proučavaju desetljećima pomoću modela betakoronavirusa, virusa mišjeg hepatitisa (MHV) i humanog alfa-korona virusa HCoV-229E.

U ljudi cirkulirajući koronavirusi su HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, i HCoV-HKU1; općenito uzrokuju blage bolesti gornjih dišnih puteva i zajedno su povezani s 10-30% slučajeva prehlade (9).

Međutim, u posljednja dva desetljeća, otkrivena su tri izrazito patogena koronavirusa *Betha* roda koja uzrokuju epidemije različite kliničke slike s mogućnošću razvoja ARDS-a i ostalih izvanplućnih komplikacija. Njihova pojava je rezultat prijenosa s divljih životinja nakon mutacija koje su promijenile tkivni tropizam i omogućile prijenos na čovjeka i daljnji interhumani prijenos. Prvi od njih otkriven je 2002. godine te se naziva teški akutni respiratorni sindrom koronavirus (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus - SARS-CoV* koji uzrokuje teški akutni respiracijski sindrom (engl. *Severe acute respiratory syndrome - SARS*) sa letalitetom do 10% (12). Potom je 2011. izoliran bliskoistočni respiratorni sindrom koronavirus (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus - MERS-CoV* koji za razliku od drugih humanih koronavirusa uzrokuje akutno bubrežno zatajenje, a bolest se naziva Srednjeistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome - MERS*) sa letalitetom do 35%. U ovu skupinu spada i novootkriveni SARS-CoV-2, odnosno COVID-19 (10,13).

Kao i drugi RNA virusi, SARS-CoV-2 sklon je genetskoj evoluciji s razvojem mutacija tijekom vremena, što rezultira novim varijantama virusa. Tijekom ove pandemije opisano je nekoliko varijanti SARS-CoV-2 za koje WHO smatra da su zabrinjavajuće (engl. *variants of concern - VOCs*):

- **Alpha (B.1.1.7):** prva izolacija virusa: Ujedinjeno Kraljevstvo, prosinac 2020.
- **Beta (B.1.351):** Južna Afrika, prosinac 2020.
- **Gamma (P.1):** Brazil, siječanj 2021.
- **Delta (B.1.617.2):** Indija, prosinac 2020.
- **Omicron (B.1.1.529):** Južna Afrika, studeni, 2021.

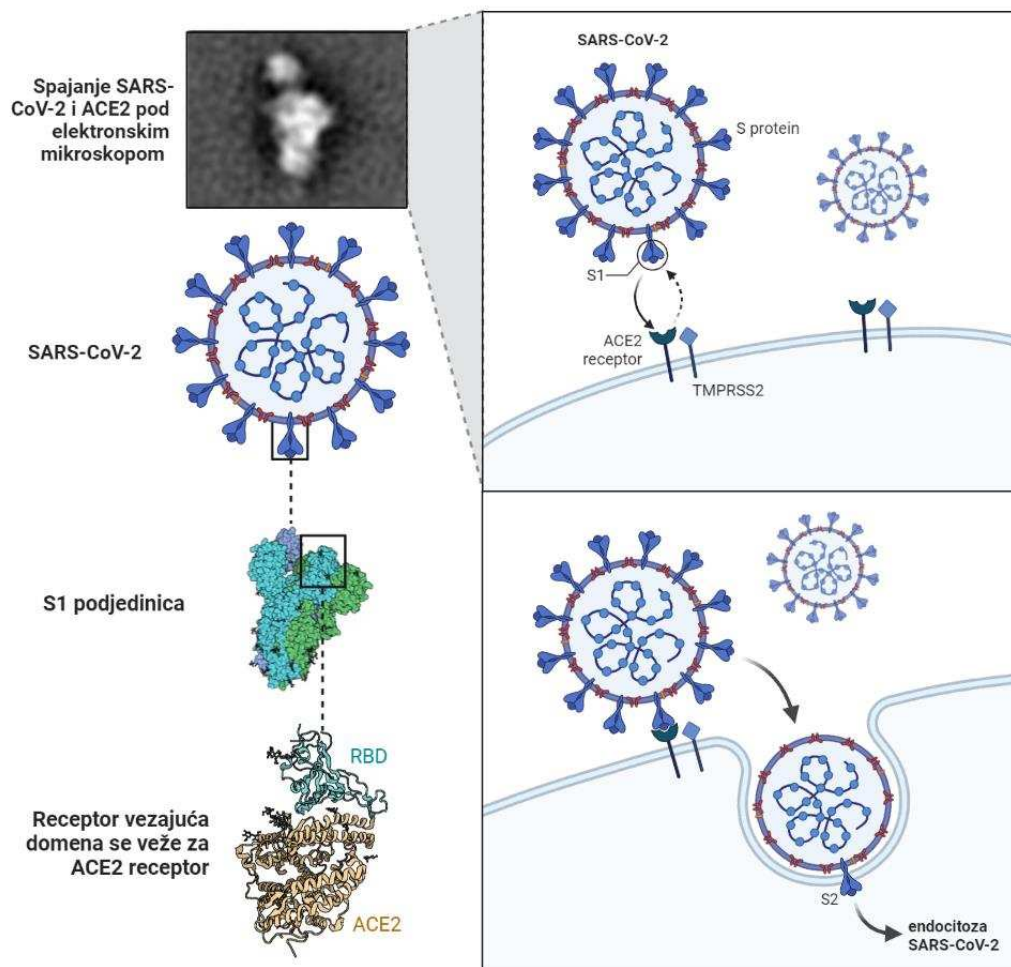
Unatoč neviđenoj brzini razvoja cjepiva protiv COVID-19 i poduzetim snažnim epidemiološkim mjerama nove varijante SARS-Cov-2 ponovno dovode globalno zdravlje u neizvjesnost zbog svoje pojačane virulencije i otpornosti na protutijela dobivena infekcijom ili cijepljenjem (14).

### 1.1.3. Virologija SARS-Cov-2

SARS-CoV-2 je ovijeni, pozitivni, jednolančani RNA virus promjera 60-140 nm koji dijeli 80% svoje genomske sekvence sa SARS-CoV. Svoj genom organizira na isti način kao i drugi Beta koronavirusi (15,16). Genom se sastoji od 14 otvorenih okvira čitanja (engl. *Open reading frame* - ORF), od kojih dvije trećine stvaraju 16 nestrukturanih proteina (nsp 1-16), tvoreći kompleks za replikaciju. Preostala trećina kodira devet pomoćnih proteina i četiri strukturalna proteina. Strukturni proteini su protein šiljastih izdanaka (S), nukleokapsidni protein (N), membranski protein (M), i protein ovojnice (E). (15,17).

Unutar lipidne ovojnice virusa nalazi se RNA i nukleokapsidni proteini (N) koji sudjeluju u transkripciji i sastavljanju virusa. Za ulazak virusa u stanicu domaćina zaslužan je S protein koji je građen od dvije funkcionalne podjedinice. S1 podjedinica omogućuje vezanje virusa sa stanicom domaćina preko receptor-vezujuće domene dok S2 podjedinica spaja virusnu ovojnicu i staničnu membranu (11).

Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) je receptor na površini stanice domaćina na kojeg se veže S1 podjedinica. ACE2 je visoko izražen na AT2 stanicama pluća što objašnjava činjenicu da je COVID-19 prvenstveno respiratorna bolest. Međutim, ACE2 receptori prisutni su i na stanicama sluznice jednjaka, tankog crijeva, miokardu i stanicama uroepitela mokraćnog mjehura. Ekspresija ACE-2 u azijskoj populaciji drastično je viša nego u europskoj i američkoj populaciji, nadalje, na muškim stanicama ACE2 je zastupljeniji nego na ženskim, čime se barem jednim dijelom može objasniti viša incidencija SARS-CoV-2 u muškaraca i u Aziji (14,18). Slika 2. prikazuje vezanje SARS-CoV-2 za ACE2 receptor i ulazak u stanicu.



**Slika 2.** Ulazak SARS-CoV-2 u stanicu.

Preuzeto sa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532804/>

(Pristupljeno i prilagođeno: 22. lipnja 2022.)

Vežanjem virusa i epitelnih stanica u gornjem dišnom sustavu označava se početak njegove replikacije i transkripcije sa stvaranjem novih čestica virusa. U težim slučajevima SARS-Cov-2 migrira prema donjim dišnim putevima i ulazi u alveolarne stanice. Spajanjem S proteina i ACE2 receptora aktivira se stanična transmembranska proteaza serin 2 koja cijepa S protein oslobađajući protein za fuziju. Mehanizmom endocitoze virus ulazi u citoplazmu domaćina gdje otkriva svoju virusnu RNA stvarajući time replikacijski transkripcijski kompleks za nastanak negativne RNA, što je ključno za sintezu genoma. Nastale manje skupine subgenomskih RNA kodiraju sve strukturne proteine koji omogućuju da novonastala RNA i N protein formiraju nukleokapsidu. To sazrijevanje virusa se događa u endoplazmatskom retikulumu i Golgijevom aparatu nakon kojeg slijedi oslobađanje virusa iz stanice domaćina egzocitozom (19,20).

#### 1.1.4. Patogeneza

Patogeneza COVID-19 pneumonije sastoji se od dvije faze. Rana faza označava replikaciju virusa i posredno oštećenje tkiva. U kasnoj fazi aktivira se prirodni imunološki odgovor na infekciju, ali i razvoj stečenog imunološkog odgovora (19).

Obilježja lokalne upale su povećana ekspresija brojnih upalnih čimbenika, protuupalnih citokina i kemokina. Sazrijevanjem dendritičkih stanica i sintezom interferona 1 ubrzava se fagocitoza virusnih antigena preko makrofaga. Također, neutrofilima i s neutrofilima povezani citokini sudjeluju u patogenezi prirodnog imunološkog odgovora (21).

Limfociti imaju glavnu ulogu u nastanku stečene imunosti, a aktiviraju se nakon 6-8 dana pružajući dugotrajniju zaštitu. CD4+ limfociti povećavaju proizvodnju i regrutaciju neutrofila i makrofaga kroz IL-17, IL-21 i IL-22. U kasnijim fazama ovi koraci doprinose nastanku dispneje, hipoksemije i kašlja. Vrućica nastaje djelovanjem prostaglandina (PGE2) na hipotalamus (22). B limfociti, na poticaj CD4+ limfocita, proizvode protutijela specifična za virus te otpuštaju brojne citokine i time aktiviraju CD8+ limfocite koji imaju izravno toksično djelovanje na inficirane stanice. Neutralizirajuća protutijela se stvaraju kada virusni antigeni budu prepoznati od strane antigen prezentirajućih stanica koje zatim potiču B limfocite i plazma stanice na stvaranje protutijela. Djelovanje neutralizirajućih protutijela pruža poprilično brzu imunost djelujući protiv S i N proteina, odnosno, primarni cilj je uništavanje S1 podjedinice koja sadržava receptor-vezujuću domenu. Spomenuta protutijela su IgG, IgM, i IgA te ih je nakon 1-3 tjedna od zaraze moguće detektirati. Zaštita koju pruža IgA u COVID-19 još nije ustanovljena. (23). Nadalje, važnost B limfocita je i sposobnost za stvaranje novih protutijela ukoliko dođe do SARS-Cov-2 reinfekcije što omogućuje bržu eliminaciju zaraženih stanica sa boljim ishodom bolesti (19,24).

U težim oblicima bolesti, imunološki sustav pretjerano reagira pojačavajući sistemsku i lokalnu upalu. ACE-2 ovisan stanični ulazak SARS-CoV-2, kao što je gore opisano, pokreće sintezu interferona-gama (IFN-gama), što dalje rezultira mobilizacijom upalnih stanica i „citokinskom olujom“ (25). Nekontrolirano oslobađanje citokina (IL-1, IL-6 i TNF-alpha) i kemokina (CXCL10 i CCL2) u cirkulaciju uzrokuju vazodilataciju i povećanu propusnost kapilara u plućima. Posljedica takve mikrovaskularne ozljede je curenje plazme u intersticijski prostor sa nakupljanjem tekućine oko alveola čime nastaje atelektaza i otežana razmjena plinova, odnosno ARDS. Hipoksično stanje može stimulirati simpatički sustav što rezultira tahikardijom. Napredovanjem „citokinske oluje“ razvija se hipotenzija i smanjeni

vaskularni otpor što u konačnici rezultira septičkim šokom i multiorganskim zatajenjem organa (20). Pacijenti sa komorbiditetima i oni stariji od 60 godina su skloniji opisanoj težoj kliničkoj manifestaciji COVID-19 (24).

COVID-19 pacijenti su skloni upasti i u hiperkoagulabilno stanje s mogućim nastankom mikrotromboza. Mehanizam još uvijek nije poznat, ali se djelomično objašnjava oštećenjem endotela pri snažnom upalnom odgovoru kojim nastaje hiperviskoznost, disfunkcija trombocita, proizvodnja antifosfolipidnih protutijela i inhibicija plazminogena (26).

### **1.1.5. Klinička slika**

Klinička slika COVID-19 varira od asimptomatskog stanja do akutnog sindroma respiratornog distresa (ARDS) i sindroma multiorganske disfunkcije (MODS) kao i mogućeg smrtnog ishoda. Tijek bolesti je neizvjestan, a čimbenici o kojima ovisi nisu u potpunosti potvrđeni. Asimptomatska infekcija prisutna je u 33% COVID-19 pozitivnih osoba, češće u mlađih osoba i osoba srednje životne dobi bez prilježnih bolesti (27).

Najčešći simptomi i znakovi COVID-19 su vrućica (83-95% pacijenata), suhi kašalj (57-82%), slabost i umor (29-69%), iskašljavanje sputuma (26-33%) i dispneja (18-55%). Ostali simptomi mogu biti grlobolja (5-17%), glavobolja (13,6%), mijalgija i artralgiya (14,8%), vrtoglavica (9-12%), rinoreja (4-5%), začepjenost nosa (4,8%), gastrointestinalni simptomi kao što su mučnina, povraćanje i proljev (1-10%), hemoptiza (1-5%) te konjuktivitis (0,8%) (12,28). Vrućica može biti kontinuirana ili povremena, uz ili bez zimice, a kašalj je najčešće neproduktivan. Bol u prsima može upućivati na prisutnost upale pluća, dok gastrointestinalni simptomi se mogu pojaviti par dana prije dispneje i povišenja tjelesne temperature. Kožne manifestacije nisu dovoljno istražene, ali su u jednoj skupini bolesnika zabilježene pojave eritematoznog osipa (15,9%), generalizirane urtikarije (3,4%) i vezikularnog osipa (1,1%). Atipične manifestacije na početku bolesti, poput umora bez temperature i respiratornih simptoma, hemoptize ili anosmije i ageuzije, nisu tako rijetke i mogu otežati pravodobnu dijagnozu i poduzimanje odgovarajućih epidemioloških mjera (12). Dodatne otežavajuće okolnosti su oscilacije u manifestaciji tipičnih simptoma tijekom razvoja bolesti. Uz navedene prvotne gastrointestinalne simptome, pokazalo se da je povišena tjelesna temperatura u početku bila prisutna samo u 44% pregledanih pacijenata, a kasnije u 89% (28).

Američki Nacionalni zavod za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) izdao je smjernice prema kojem se COVID-19 klasificira u pet skupina, ovisno o težini kliničke slike:

**1. Asimptomatska ili presimptomatska infekcija.** Osobe bez kliničkih simptoma i drugih znakova bolesti kod kojih je infekcija SARS-CoV-2 potvrđena PCR ili antigenskim testom.

**2. Blaga bolest.** Pacijenti koji imaju neki od simptoma ili znakova COVID-19-a, ali nemaju dispneju ili patološki nalaz rendgenske snimke pluća. (MEWS score:  $\leq 2$ )

**3. Umjerenom teška bolest.** Pacijenti s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 > 93\%$ ). (MEWS score:  $\leq 2$ )

**4. Teška bolest.** Pacijenti s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja  $> 30$  udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \leq 93\%$ ). (MEWS score: 3-4)

**5. Kritična bolest.** Pacijenti koji imaju respiratornu insuficijenciju, septički šok ili/i multiorgansko zatajenje. (MEWS score:  $> 5$ ) (29).

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema *Modified Early Warning Score* (MEWS) kriterijima.

Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
<b>Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti)</b>		<9		9-14	15-20	21-29	$\geq 30$
<b>Srčana frekvencija (puls/minuti)</b>		$\leq 40$	41-50	51-100	101-110	111-129	$\geq 130$
<b>Sistolički tlak (mmHg)</b>	<70	71-80	81-100	101-199		$\geq 200$	
<b>Tjelesna temperatura (°C)</b>		$\leq 35$		35,1-38,4		$\geq 38,4$	
<b>Stanje svijesti</b>				Budan	Odgovara na poziv	Odgovara na bol	Bez odgovora (GCS<9)



Teži oblik bolesti nastaje najčešće između 8. i 12. dana bolesti, a čimbenici rizika za razvoj su životna dob: <12 mjeseci ili >60 godina, pridružene bolesti (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, maligna bolest), prirođena ili stečena imunodeficijencija te povećana tjelesna masa.

Pokazateljima pogoršanja bolesti ističu se SpO<sub>2</sub> <93% na sobnom zraku (<90% u slučaju pridruženih kroničnih stanja), d-dimeri >1 µg/mL, povišeni SOFA score, limfopenija, povišene razine CRP-a, transaminaza, laktat-dehidrogenaze, IL-6 kao i feritina (12).

### 1.1.6. Dijagnostika

U svakog suspektnog COVID-19 pacijenta važno je uzeti epidemiološku anamnezu, ispitati kliničke manifestacije bolesti te napraviti testiranje ukoliko postoji indikacija. Specifični laboratorijski nalazi i radiološki slikovni prikazi su dodatne metode koje pomažu u procjeni težine kliničke slike (30).

Zlatni standard za dijagnosticiranje SARS-CoV-2 je izravno otkrivanje RNA pomoću lančane reakcije polimeraze poslije obrnutog prepisivanja (engl. *Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction* – RT-PCR) i umnažanja nukleinskih kiselina. Ova metoda se temelji na detekciji različitih RNA-kodirajućih proteina poput ORF1 regije, ovojnice (E), nukleokapside (N) i proteina šiljka (S) (30).

Obično se koristi nazofaringealni i/ili orofaringealni bris kao uzorak za testiranje. Kod hospitaliziranih bolesnika mogu se uzimati i uzorci donjeg dišnog sustava (sputum, endotrahealni aspirat, bronhoalveolarni lavat) koji pokazuju veću osjetljivost od uzoraka gornjeg dišnog sustava. RT-PCR ima osjetljivost od 84,2% i specifičnost od 98,9%; navedeni učinak testa ovisi o kvaliteti uzorka, trajanju bolesti i vremenu uzorkovanja. To izaziva zabrinutost zbog mogućih lažno negativnih rezultata, ali negativan RT-PCR test ne isključuje infekciju ukoliko postoji klinička sumnja te se zahtijeva ponavljanje testa (31,32).

Antigenski brzi testovi detektiraju prisutnost specifičnih virusnih antigena, najčešće nukleokapsidnog proteina te se mogu koristiti samo za otkrivanje akutne infekcije. Također se koristi nazofaringealni i/ili orofaringealni obrisak sluznice koji se stavlja na imunoesej sa puferom za ekstrakciju ili sa određenim reagensom (32). Osjetljivost ovog testa za osobe za razvijenim simptomima bilježi 72,0%, a specifičnost 99,6%, dok za asimptomatske infekcije osjetljivost iznosi 58,1%, a specifičnost 98,9%. Najveća osjetljivost se postiže testiranjem 5-7 dana od nastanka simptoma (30,33). Nedostaci antigenskih testova su potrebna dodatna

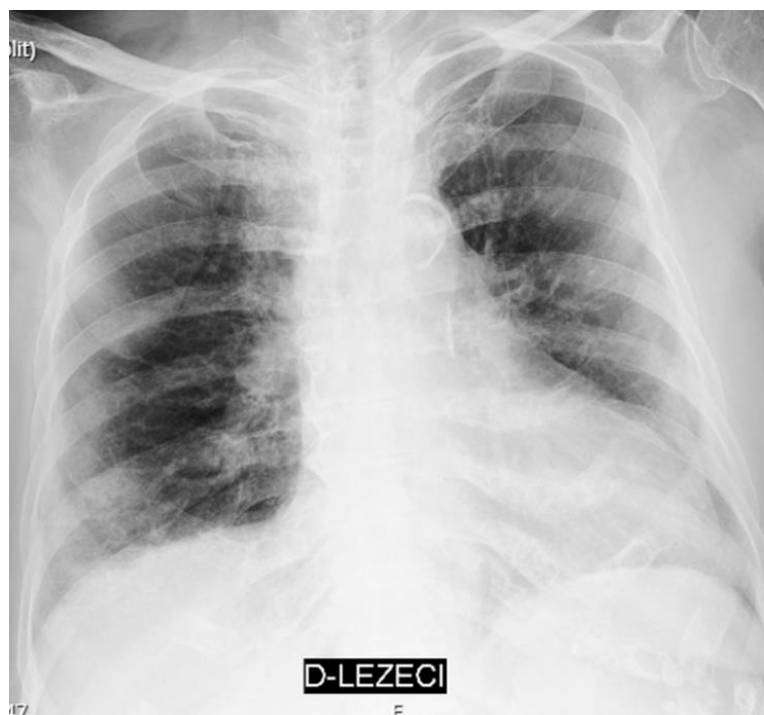
testiranja zbog navedene smanjenje osjetljivosti u usporedbi s RT-PCR, ali njihova učestala primjena se opravdava sa brzinom dobivanja rezultata (15-30 minuta) te su lako dostupni, ali i jeftiniji od RT-PCR (33).

Serološki testovi se temelje na otkrivanju IgG i IgM protutijela pomoću ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) metode, a uzorak je puna krv (plazma ili serum). Serologija nam prvenstveno služi za definiranje opsega populacije koja je došla u kontakt s virusom, a ne za potvrdu akutne infekcije. Protutijela su posljedica odgovora imunološkog sustava na infekciju tako da IgM protutijela dosežu svoj vrhunac između 2.-5. tjedna, a IgG protutijela između 3.-7. tjedna od pojave simptoma te nakon toga kreću opadati (30). Nije poznato štite li navedena protutijela od ponovne SARS-Cov-2 infekcije, ali dosadašnje studije o drugim humanim koronavirusima pretpostavljaju da stvorena protutijela omogućuju dugotrajniju zaštitu i razvoj blaže kliničke slike ukoliko nastupi reinfekcija (34).

U COVID-19 pacijenata sa težom kliničkom slikom vrlo je važno je analizirati nalaze kompletne i diferencijalne krvne slike s naglaskom na praćenje bubrežne i jetrene funkcije te koagulacijskog stanja. Niski broj trombocita, leukocita i neutrofila su izrazito važni pokazatelji za dijagnozu, tijek i prognozu bolesti. Limfociti, d-dimeri i CRP također upućuju na težinu razvoja bolesti, ali nemaju dijagnostičku vrijednost (34).

Rendgen prsnog koša (RTG) i kompjutorizirana tomografija prsnog koša (engl. *multi-slice computed tomography* - MSCT) su najčešće radiološke metode koje se koriste u procjeni COVID-19 pneumonije. Ovisno o kliničkom stanju i RTG nalazu postavlja se indikacija za MSCT dijagnostiku. Slika prsnog koša može biti normalna u ranom ili blagom obliku bolesti. Zahvaćenost pluća karakteristično se povećava napredovanjem bolesti tako da je vrhunac manifestacije 10-12 dana od pojave simptoma. COVID-19 pneumonija spada u atipične pneumonije te se prisutne abnormalnosti najčešće prikazuju obostrano i periferno u donjim režnjevima pluća (35).

U ranijoj fazi bolesti (0-4 dana) mogu se uočiti višestruke, male zone zasjenjenja plućnog parenhima, tj. zamućenje po tipu "mliječnog stakla" (engl. *ground glass opacification* – GGO) na MSCT-u i intersticijske promjene, osobito na periferiji subpleuralno (36). Daljnjim napredovanjem bolesti, od 5 do 8 dana, razvijaju se mnogobrojne zone „mliječnog stakla“ i obostrana infiltracija plućnog parenhima sa zadebljanjem interlobarnih i interlobularnih septa (uzorak: *crazy paving*), pojava znaka "obrnuti halo" i bronhovaskularnog zadebljanja U težim slučajevima dolazi do konsolidacije plućnog parenhima u razdoblju od 9 - 13 dana (36,37).



**Slika 3.** RTG snimka torakalnih organa, ležeći. Prikazuju se mrljasta inhomogena zasjenjena.

Preuzeto iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Split.



**Slika 4.** MSCT toraksa s prikazom konsolidacije plućnog parenhima s minimalnim interlobularnim septalnim zadebljanjima (crazy paving) i uzorkom „mliječnog stakla“.

Preuzeto iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Split.

Osjetljivost RTG-a prsnog koša, prema Cochrane pregledu, iznosi 80,6%, a dok je specifičnost 71,5% (50). Shodno tome, osjetljivost MSCT-a je 87,9%, a specifičnost 80,0%. Ipak, nijedna metoda ne može u cijelosti potvrditi ili isključiti mogući COVID-19 (35).

### 1.1.7. Liječenje

Prema smjernicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) liječenje COVID-19 pacijenata može biti uzročno i simptomatsko, uključujući mjere intenzivnog liječenja kod teže oboljelih. Cilj liječenja je ublažiti simptome, zaustaviti progresiju bolesti i spriječiti nastajanje komplikacija. Na temelju MEWS kriterija određuje se način liječenja i moguća potreba za hospitalizacijom (38). Antivirusni lijek koji djeluje specifično i selektivno na SARS-CoV-2, a koji je odobren za kliničku upotrebu kod pacijenata s COVID-19 još ne postoji. Terapijski pristup se stoga temelji na procjeni težine bolesti i mogućnostima bolničkog ili kućnog liječenja (39).

Etiološko liječenje uključuje primjenu antivirusnih i imunomodulatornih lijekova. Dostupni antivirusni lijek u Republici Hrvatskoj je remdesivir, a interferon I pripada neizravnim antivirusnim sredstvima. U korištenju je i rekonvalescentna plazma koja sadržava protutijela protiv SARS-CoV-2 te lijekovi, primjerice kortikosteroidi, koji sprječavaju nekontrolirani upalni odgovor na infekciju odnosno „citokinsku oluju“ (18).

Remdesivir prekida virusnu replikaciju inhibirajući RNA ovisnu polimerazu. Primjena se savjetuje za pacijente s težom pneumonijom sa saturacijom kisika <93% i dobrom bubrežnom funkcijom. Davanje remdesivira nakon 7. dana bolesti nije opravdano, osim u imunokompromitiranih, pa je važno naglasiti da se remdesivir daje u prvim danima bolesti, odnosno što je ranije moguće. Preporuča se 5-dnevno liječenje te je dopušteno kombiniranje s imunomodulatornim lijekovima. Meta-analiza randomiziranih studija iz veljače 2021. godine, pokazuje da liječenje remdesivirom utječe na veći broj oporavljenih sa minimalnim komplikacijama bolesti, ali ne skraćuje vrijeme trajanja bolesti (38,40).

Kortikosteroidi su protuupalni lijekovi koji su djelotvorni u liječenju teških i kritično bolesnih pacijenata nakon sedmog dana bolesti. Primjena u ranijoj fazi bolesti je kontraindicirana, kao i primjena za blagi ili srednje teški oblik bolesti. U korištenju su deksametazon ili metilprednizolon intravenski, a moguća je i inhalacijska primjena u bolesnika s astmom. Pacijenti koji su na terapiji kisikom ili mehaničkoj ventilaciji zahtijevaju više doze od uobičajenih. Važan je stalni nadzor pacijenata prilikom navedene terapije zbog mogućih nuspojava steroida kao što su hiperglikemija ili druge neželjene infekcije. Ukoliko terapija hospitaliziranih bolesnika traje kraće od deset dana nije potrebno postupno smanjivanje doze, no u slučaju da je primjena kortikosteroida dulja od 2 tjedna važno je

postupno smanjivati dozu kroz iduća 1-2 tjedna. Kortikosteroidi dokazano smanjuju smrtnost kod teškog COVID-19 (38,41).

Tolicizumab je antagonist interleukina-6, te se primjenjuje kod pacijenata u pogoršanju kod kojih progredira hipoksemija i hipercitokinemija pod uvjetom da nisu na mehaničkoj ventilaciji. Uvođenje tolicizumaba u liječenje se smatra opravdanim ukoliko je uz vrućicu prisutan barem jedan od sljedećih kriterija: CRP  $\geq 150$  mg/L, IL-6  $>40$  pg/mL (ng/L), feritin  $\geq 1500$  ng/mL. Prije primjene lijeka savjetuje se isključiti moguće konkomitatne infekcije i učiniti profilaksu aciklovirom (38,42).

Liječenje rekonvalescentnom plazmom označava transfuziju krvne plazme osoba koji su preboljeli COVID-19 onim pacijentima koji se bore s infekcijom. Prenošenjem specifičnih protutijela koja neutraliziraju SARS-CoV-2 pokušava se potaknuti razvoj pasivne imunosti (43). Ipak, dosadašnji pregledi studija upućuju na činjenicu da ovaj način terapije ima izrazito mali učinak na kliničko poboljšanje kod pacijenata s umjerenim do teškim oblikom COVID-19. Osim toga, štetni učinci pri primjeni rekonvalescentne plazme nisu dovoljno istraženi (44).

Usprkos korištenju na početku pandemije, primjena hidrosiklorokina, klorokin fosfata, lopinavira/ritonavira i/ili azitromicina se ne preporuča u liječenju COVID-19, osim u svrhu kliničkih istraživanja. Antimikrobni lijekovi se koriste kada je potrebno liječiti druge, potencijalne respiratorne patogene, u skladu. Ne postoje posebne smjernice za propisivanje antibiotika, posebno kod osoba s COVID-19, bilo u profilaktičke ili terapijske svrhe, pa SARS-CoV-2 infekcija sama po sebi nije indikacija za korištenje ovih lijekova (38).

Terapija kisikom čini važan dio simptomatskog liječenja s obzirom na moguće komplikacije COVID-19. Kisik se, ovisno o stanju pacijenta, preporučuje primijeniti putem nosnog katetera ili preko maske. Korisno je poticati pacijente da leže na boku ili potrbuške jer takvi položaji pripomažu boljoj oksigenaciji. Cilj je postići razinu SpO<sub>2</sub> veću od 94% (38).

U pacijenata s hipoksemijom, ali bez simptoma slabosti ili zamora respiratorne muskulature te uznapredovale dispneje preporuka je primijeniti kisik putem visokoprotocnog nosnog katetera (eng. *High-flow nasal cannula* – HFNC) jer se tom metodom nastoji prevenirati ili barem usporiti korištenje invazivne, mehaničke ventilacije. Ukoliko nema kontraindikacija kao što je teška ili progresivna hiperkapnija, hemodinamska nestabilnost, multiorganska disfunkcija i poremećaj mentalnog statusa može se primijeniti neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom (engl. *Noninvasive Positive Pressure Ventilation* - NIPPV) (38,45).

Antipiretik prvog izbora je paracetamol, a primjenjuje se u oralnom ili intravenskom obliku. Također se može koristiti i ibuprofen (38).

Infuzijske otopine treba koristiti s oprezom jer agresivna terapija može narušiti oksigenaciju i uzrokovati plućni edem. Primarne preporučene otopine su kristaloidi i Ringerova otopina (38).

Osobe s lakšim oblikom bolesti mogu se liječiti i izvan bolnice, ali takvu odluku treba donijeti s obzirom na niz preduvjeta, posebice lokalnih propisa i preporuka (38).

Pridružene bolesti u bolesnika s COVID-19 treba liječiti prema individualnoj procjeni. Liječnik donosi važnu odluku za nastavak ili privremeni prekid kronične farmakoterapije razmatrajući moguće interakcije lijekova. Do danas ne postoje valjani dokazi o dodatnom riziku koji bi mogao postojati kod osoba s hipertenzijom i drugim srčanim bolestima zbog liječenja s ACE-inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora, stoga je preporuka da takvi bolesnici nastave uzimati svoju uobičajenu terapiju (38,43).

Komplikacije koje se javljaju tijekom liječenja bolesnika s COVID-19 treba liječiti u skladu s odgovarajućim smjernicama. Primjerice, niskomolekularni heparin se (enoksaparin) koristi prema indikacijama za profilaksu tromboembolije. Blokatori H<sub>2</sub> receptora i inhibitori protonske pumpe primjenjuju se za prevenciju gastrointestinalnog krvarenja, dok su vazopresori i inotropi (npr. norepinefrin, adrenalin, vazopresin) lijekovi izbora u sprječavanju cirkulacijskog šoka (43).

### **1.1.9. Prevencija**

Glavni postupci koji ograničavaju širenje SARS-CoV-2-a su: edukacija stanovništva, izolacija, prevencija, kontroliranje prenošenja i liječenje zaraženih osoba. Mjere koje smanjuju pojavu infekcije su: socijalno distanciranje na udaljenosti od najmanje dva metra, izbjegavanje rukovanja, redovito pranje ruku minimalno 20 sekundi, izbjegavanje dodirivanja lica prljavim rukama, korištenje 60% alkohola za dezinfekciju ruku, (46). Virusne čestice su osjetljive na UV zračenje i toplinu (30 minuta na 56°C), a sredstva koja ih inaktiviraju su: etanol, eter, sredstva na osnovi klora, ali ne i klorheksidin. Većina dokaza ukazuje da je održavanje socijalne udaljenosti od 1,5 m je dovoljna da se spriječi zaraza (47). Također, kirurške maske mogu učinkovito smanjiti emisiju virusnih čestica u okoliš zbog čega je izrazito značajno korištenje maski od strane potencijalno bolesnih osoba (48).

### 1.1.10. Cijepljenje

Potrebu za razvojem cjepiva izazvala je izrazita virulencija SARS-CoV-2, odnosno neizvjestan klinički tijek COVID-19 bolesti. U Hrvatskoj se koriste cjepiva koja se prema načinu djelovanja mogu podijeliti na mRNA i vektorska cjepiva (49,50). Razvijena cjepiva protiv COVID-19 pružaju vrlo dobru zaštitu od klinički prezentirajuće bolesti, posebno njenih težih oblika i mogućeg smrtnog ishoda (51). U Hrvatskoj je do lipnja 2022. cijepljeno više od 2,3 milijuna osoba (4).

Moderna i BioNTech/Pfizer su mRNA cjepiva čiji koncept datira s početka 21. stoljeća. Navedena vrsta cjepiva primjenjuje se u dvije doze, u razmaku od 3 do 6 tjedana za Pfizer, a 4 tjedna za Modernu. Cjepivo sadrži mRNA u lipidnoj ovojnici koja mu omogućuje ulazak u stanicu i štiti je od brzog raspadanja. Potom mRNA uz pomoć ribosoma u stanicama domaćina sintetizira S protein kojeg imunološki sustav prepoznaje kao stran i potiče stvaranje zaštitnih protutijela. Navedena mRNA se ne razmnožava u stanici, već se razgrađuje za nekoliko dana.

Rezultati cjepiva pokazali su 90-95% zaštite od infekcije COVID-19. Sigurnost cjepiva praćena prosječno dva mjeseca bila je slična kao i kod drugih virusnih cjepiva; rani početak - lokalna bol, oteklina, crvenilo, zatim umor i glavobolja. Potonje su uglavnom prijavili mlađi ispitanici, što se objašnjava snažnijim imunološkim odgovorom kod mlađih (51,52).

Cjepiva pod nazivom AstraZeneca i Janssen koriste adenovirus kao vektor. Adenovirus sadržava S protein na svojoj površini koji mu omogućava ulazak u stanicu domaćina i aktivaciju imunološkog sustava stvaranjem specifičnih protutijela specifičnih za SARS-CoV-2. Razlika navedena dva cjepiva su u tom što se za AstraZenecu koristi adenovirus čimpanze kao vektor, dok za Janssen humani adenovirus. AstraZeneca cjepivo dolazi u dvije doze, a razmak između primjene je od 4 do 12 tjedana dok je djelotvornost oko 63%. Cjepivo Janssen je jedino cjepivo od ponuđenih koje se daje u jednoj dozi, a učinkovitost je oko 74% (53,54).

Svako od ovih cjepiva ima svoje prednosti i ograničenja. Najčešće prijavljene nuspojave cijepljenja su bol, umor i glavobolja, rjeđe vrućica i zimica. Kod osoba starijih od 60 godina cjepiva su pokazala nižu imunogenost, ali i manje nuspojave, vjerojatno zbog slabijeg imunološkog odgovora. Međutim, nužno je dulje razdoblje praćenja kako bi se dobili

odgovori na pitanja kao što su mogu li se neutralizirajuća protutijela zadržati dulje vrijeme (i koliko dugo) te postoje li odgođene nuspojave nakon cijepljenja (51).

Cijepljenje općenito, a ne samo kada je u pitanju cjepivo protiv COVID-19, ključna je globalna strategija za poboljšanje zdravlja stanovništva, kao i očekivanog životnog vijeka (50).

### **1.1.11. Sociodemografske karakteristike**

Istraživanja pokazuju da starija dob, čak i u odsustvu drugih zdravstvenih poteškoća, jest povezana s povećanom smrtnošću od infekcije SARS-CoV-2. U kohortnoj studiji u Glasgowu sudionici stariji od 75 godina bez dodatnih čimbenika rizika imali su 4 puta povećani rizik od smrtnosti za razliku od pacijenata mlađih od 65 godina. Uključivanjem dodatnih čimbenika rizika kod istih dobnih skupina rizik od smrtnosti se povećao na 13 puta za pacijente starije od 75 godina. Zdrave starije osobe imaju manji rizik, no starija dob je neovisni faktor rizika za smrtnost (55). Meta-analiza sastavljena od 33 studije s 3027 sudionika pokazala je da su COVID-19 pacijenti stariji od 65 godina imali pet puta veći rizik da razviju kritični oblik bolesti ili umru (1 od 23) (56).

Opadanje respiratorne funkcije i smanjena sposobnost za odstranjivanje inhaliranih čestica u donjim dišnim putevima mogući su razlog za visoku prevalenciju respiratornih simptoma kod starijih osoba. Broj cilija se smanjuje starenjem u oba spola podjednako, dok se veličina gornjih dišnih puteva sužava češće kod muškaraca (57). Mlađi ljudi mogu biti skloniji zarazi, ali studije ukazuju da manja razina ACE2 u starijih osoba pridonosi težem kliničkom tijeku, odnosno ARDS-u (55).

COVID-19 ne zahvaća sve društvene skupine podjednako. Osobe u staračkim domovima su posebna vulnerabilna skupina na što ukazuje teža klinička prezentacija infekcije i povećan broj umrlih. Osoblje može prenijeti SARS-CoV-2 izvana na radno mjesto ili širiti virus unutar prostora doma. Često su ovi objekti prepunjeni s nekoliko stanovnika po sobi pa je teško ispravno provoditi socijalno distanciranje. Dodatna problematika su pacijenti sa smanjenom kognitivnom funkcijom koji možda ne razumiju situaciju i upute za smanjenje širenja zaraze. To je također skupina sa više komorbiditeta i imunološkom disfunkcijom koja sama po sebi može povećati osjetljivost na infekciju (57).



Kanadska studija proučavala je čimbenike rizika povezane sa smrtnošću u COVID-19 pozitivnih osoba koji su korisnici doma za starije. Istraživanja pokazuju da je u osoba starijih od 69 godina rizik od smrtnosti 13 puta veći među korisnicima staračkih domova u odnosu na opću populaciju što dodatno potvrđuje da je navedena skupina ranjivija čak i bez obzira na njihovu dob (58).

Među izvješćima o hospitaliziranim pacijentima zaraženim SARS-CoV-2 uključujući i smrtne slučajeve može se uočiti prevlast muškaraca (58). To potvrđuje rezultate ranih studija u Wuhanu, gdje su 73% umrlih bili muškarci u odnosu na 55% oporavljenih pacijenata (56). Nadalje, koagulopatski događaji kao što su duboka venska tromboza i plućna embolija javljaju se u omjeru muškaraca i žena sa 1,9:1 (60).

Dosadašnja istraživanja pokazuju da postoji spolni dimorfizam u ekspresiji ACE2, odnosno ekspresija je veća na muškim stanicama, a to je od značaja jer ACE2 ima ključnu ulogu u ulasku SARS-CoV-2 u stanicu. Moguća daljnja objašnjenja lošijih ishoda kod muških pacijenata s COVID-19 su varijacija odgovora na virusne infekcije između dvaju spolova kao i različiti imunološki, upalni statusi te razlika u učestalosti komorbiditeta kao što su pretilost, hipertenzija ili dob (55,56).

Uobičajeni čimbenici rizika u pacijenata s teškim ili smrtonosnim COVID-19 su pretilost, hipertenzija, dijabetes melitus i kardiovaskularne bolesti. Manje česti komorbiditeti su respiratorne i cerebrovaskularne bolesti, maligne bolesti te kronične bolesti bubrega i jetre. Ipak najjači prediktivni čimbenik za štetni ishod je postojeća respiratorna bolest u kombinaciji s COVID-19 (61).

Pretilost, definirana kao indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m<sup>2</sup>, je najčešći komorbiditet u pacijenata s teškim ili smrtonosnim COVID-19 i značajno povećava potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom tijekom liječenja (61).

Osobe koje boluju od dijabetesa su također sklone liječenju u jedinicama intenzivne skrbi, a treba imati na umu i da su sklone razviti akutne ozljede bubrega, u usporedbi s dijabetičarima bez COVID-19. Dijabetes je u izravnoj korelaciji sa smrtnošću pacijenata s COVID-19 (59). Podležeći mehanizmi između dijabetesa i COVID-19 su kronična upala, povećana aktivnost koagulacije, potencijalno izravno oštećenje gušterače i imunološki odgovor na infekciju. Ali još uvijek nije poznato mijenjaju li hiper/hipoglikemija virulenciju SARS-CoV-2 (63).

Hipertenzija uzrokuje gotovo 2,5 puta povećani rizik od razvoja teškog oblika COVID-19 te je 2,4 puta povećan rizik od smrtnosti, osobito u osoba starijih od 60 godina

(64). Kritični pacijenti koji zahtijevaju liječenje u JIL-u imaju 13 puta povećanu incidenciju za nastanak akutnih srčanih ozljeda u usporedbi s bolesnicima koji nisu na intenzivnoj njezi (61). Osim toga, stope smrtnosti su veće u hipertenzivnih bolesnika koji uzimaju inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi) ili blokator receptora angiotenzina II u usporedbi s onima koji ne uzimaju ni jedno ni drugo (64).

Pušenje je još jedan dokazani čimbenik rizika koji nepovoljno utječe na tijek razvoja bolesti. Studije pokazuju da pacijenti s poviješću pušenja imaju 1,91 puta veći izgled za napredovanje bolesti u usporedbi s pacijentima koji nikada nisu pušili (65).

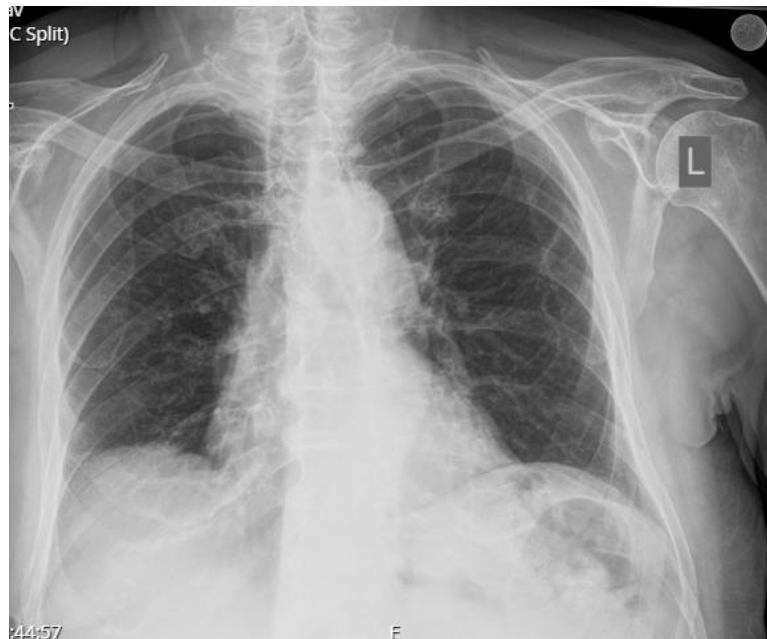
## **1.2. Post-COVID sindrom**

Većina osoba koji razviju COVID-19 potpuno se oporavljaju, ali trenutna istraživanja pokazuju je u 10%-20% slučajeva, nakon oporavka od početne bolesti, moguć razvoj dugoročnih zdravstvenih posljedica pod nazivom post-COVID sindrom. Ovisno o duljini trajanja simptoma razlikuje se akutni oblik post-COVID sindroma u kojem tegobe traju dulje od 4 tjedna, subakutni oblik traje od 4-12 tjedana, a ukoliko simptomi potraju dulje od 12 tjedana radi se o kroničnom obliku. Prilikom postavljanja dijagnoze post-COVID sindroma važno je isključiti ostale moguće bolesti koje se prezentiraju na sličan način (66).

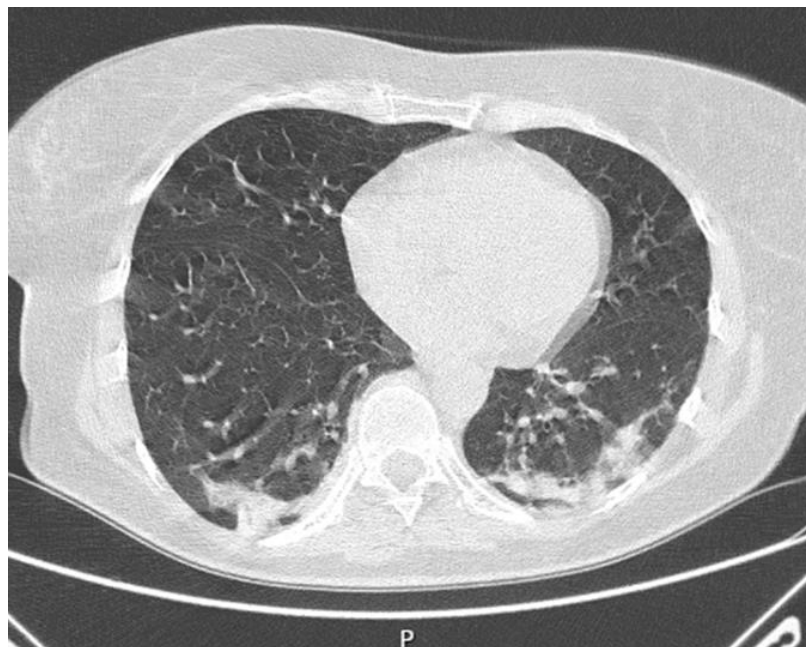
Post-COVID sindrom može se javiti u svake osobe koja je preboljela SARS-Cov-2 infekciju. To potvrđuje i američka studija u kojoj je 19% COVID-19 asimptomatskih bolesnika prijavilo neke od post-COVID simptoma (67). Ipak, u težih COVID-19 pacijenata koji su zahtijevali hospitalizaciju i liječenje neinvazivnim i/ili mehaničkom ventilacijom zabilježeno je produljeno trajanje post-COVID simptoma. Nakon otpusta iz bolnice, većina ih je i dalje imala dispneju, kašalj, smanjenu mišićnu snagu i radiološke abnormalnosti u smislu intersticijskog zadebljanja (66).

Utvrđeno je da u prosjeku 40% pacijenata s COVID-19 kao komplikaciju bolesti razvije ARDS. Promatranje COVID-19 pacijenata ukazuje da više od jedne trećine osoba razvije fibrozne promjene na plućima nakon preboljenja bolesti. Patološka karakteristika ARDS-a je difuzno oštećenje alveola koje karakterizira početna akutna upalna eksudativna faza s hijalinskim membranama, zatim slijedi faza organizacije koja završava fibroznim oštećenjima pluća. Slike 5. i 6. prikazuju fibrozne promjene na plućima. Dosadašnje studije naglašavaju da je trajanje bolesti važna odrednica za nastanak fibroze u sklopu ARDS-a. Naime, 24%

pacijenata razvije plućnu fibrozu ukoliko je njihovo trajanje bolesti između 1 i 3 tjedna, dok je fibroza prisutna kod 61% pacijenata čija je bolest trajala duže od 3 tjedna (67).



**Slika 5.** RTG torakalnih organa s prikazom fibroznih promjena na plućima.  
Preuzeto iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Split.



**Slika 6.** MSCT toraksa.

Prikazuje se konsolidacija plućnog parenhima i trakaste fibrozne promjene.  
Preuzeto iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Split.

Razvoj post-COVID sindroma češći je i u osoba s već postojećom plućnom bolešću, višim indeksom tjelesne mase, starijih osoba, žena, crnaca i Azijata te onih s nižim količinama IgG SARS-CoV-2 (68). Nakon preboljenja COVID-19 najčešće zaostaju respiratorni simptomi u obliku subjektivnog osjećaja otežanog disanja, potom bol u grudima ili suhi kašlj. Ostali simptomi mogu biti dugotrajan gubitak osjeta okusa i mirisa, bolovi u mišićima i zglobovima, kronična slabost i umor, noćno znojenje, glavobolja i ispadanje kose. S obzirom da SARS-CoV-2 uzrokuje poremećaj u mikrocirkulaciji moguć je razvoj plućne embolije ili moždanog udara u sklopu post-COVID sindroma. Sve češće se prijavljuju i psihijatrijska stanja poput poremećaja pamćenja i koncentracije, anksioznosti, depresije i PTSP-a (67).

S obzirom na navedeno, može se zaključiti da post-COVID sindrom kao i sam COVID-19 može zahvatiti bilo koji organski sustav zbog čega je važan multidisciplinarni pristup medicinskih djelatnika prema oboljelima (66).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

#### Primarni ciljevi istraživanja:

1. Analizirati i usporediti radiološke snimke COVID-19 pacijenata koji su hospitalizirani tijekom prvog vala pandemije (2020. godina) u KBC-u Split sa njihovim kontrolnim snimkama u sklopu obrade post-COVID sindroma.

#### Sekundarni ciljevi istraživanja:

1. Prikazati udio hospitaliziranih pacijenata pod dijagnozom COVID-19 u KBC-u Split tijekom prvog vala pandemije.
2. Odrediti sociodemografske karakteristike hospitaliziranih COVID-19 pacijenata (spol, dob, štićenici doma za starije i nemoćne).
3. Prikazati prosječnu duljinu trajanja hospitalizacije COVID-19 pacijenata.
4. Utvrditi koliko je osoba ponovilo radiološko snimanje nakon preboljenja COVID-19.
5. Prikazati prosječan vremenski period od otpusta iz bolnice do ponovljenog RTG/MSCT snimanja.

#### Hipoteze istraživanja su:

1. Veći je broj muškaraca nego žena hospitaliziranih pod dijagnozom COVID-19.
2. Hospitalizirani COVID -19 pacijenti najčešće su stariji od 80 godina.
3. Nakon preboljenja COVID-19 postoji rizik od razvoja fibroznih promjena plućnog parenhima.
4. Fibroadhezivne promjene češće nastaju u starijih osoba.
5. Fibroadhezivne promjene češće nastaju u muškaraca.
6. Duljina hospitalizacije utječe na nastanak fibroadhezivnih promjena na plućima.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Organizacija istraživanja**

Istraživanje je provedeno na Zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju. Svi su podaci prikupljeni iz elektronske baze podataka Kliničkog bolničkog centra Split retrospektivnom metodom.

### **3.2. Etičnost istraživanja**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Etičko povjerenstvo KBC-a Split dalo je odobrenje za provođenje ovog istraživanja. Klasa: 500-03/22-01/121, Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-22-02.

### **3.3. Ispitanici**

Ispitanici su osobe koje su liječene u Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju prvog vala pandemije (ožujak 2020. – lipanj 2020.) pod dijagnozom COVID-19. Promatrani su podaci i nalazi pacijenata tijekom hospitalizacije i njihovi RTG/MSCT nalazi snimani nakon preboljenja COVID-19 u protekle dvije godine, odnosno od lipnja 2020. do lipnja 2022.

Kriteriji uključenja:

- hospitalizirani COVID-19 pacijenti tijekom prvog vala pandemije
- pacijenti koji su nakon preboljenja COVID-19 ponovili RTG/MSCT torakalnih organa

Kriteriji isključenja:

- bolesnici s nedostatnom medicinskom dokumentacijom
- preminuli pacijenti tijekom hospitalizacije



### 3.4. Metode prikupljanja podataka

Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su sljedeći podatci:

- ukupan broj hospitaliziranih COVID-19 pacijenata tijekom prvog vala pandemije
- RTG/MSCT nalazi torakalnih organa tijekom hospitalizacije i nakon preboljenja
- prosječno vrijeme od preboljenja COVID-19 infekcije do ponovnog RTG/MSCT snimanja torakalnih organa
- simptomi
- laboratorijski parametri – CRP, leukociti
- sociodemografski parametri:
  - spol
  - dob u trenutku hospitalizacije
  - štićenici doma za starije i nemoćne – da/ne
- primijenjeno liječenje tijekom hospitalizacije:
  - azitromicin – da/ne
  - klorokin – da/ne
- duljina trajanja hospitalizacije

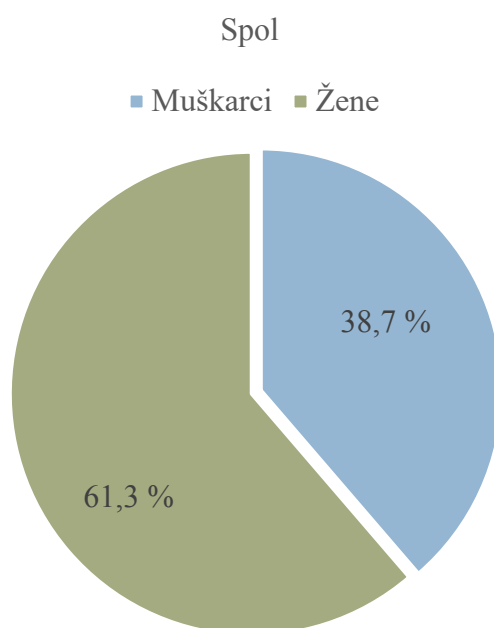
### 3.5. Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišten je računalni program Statistical Package for the Social Science (IBM SPSS software, verzija 28) za operacijski sustav Windows 10. Statistički postupci provedeni su prema standardnim načelima statistike. Kategorijski (nominalni) podatci izraženi su kao broj odnosno postotak. Kod usporedbe kategorijskih podataka između promatranih skupina korišten je hi-kvadrat test. Kontinuirani (numerički) podatci prikazani su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija te je za analizu tih varijabli korištena analiza varijanci odnosno ANOVA test. Razina statističke značajnosti postavljena je pri  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

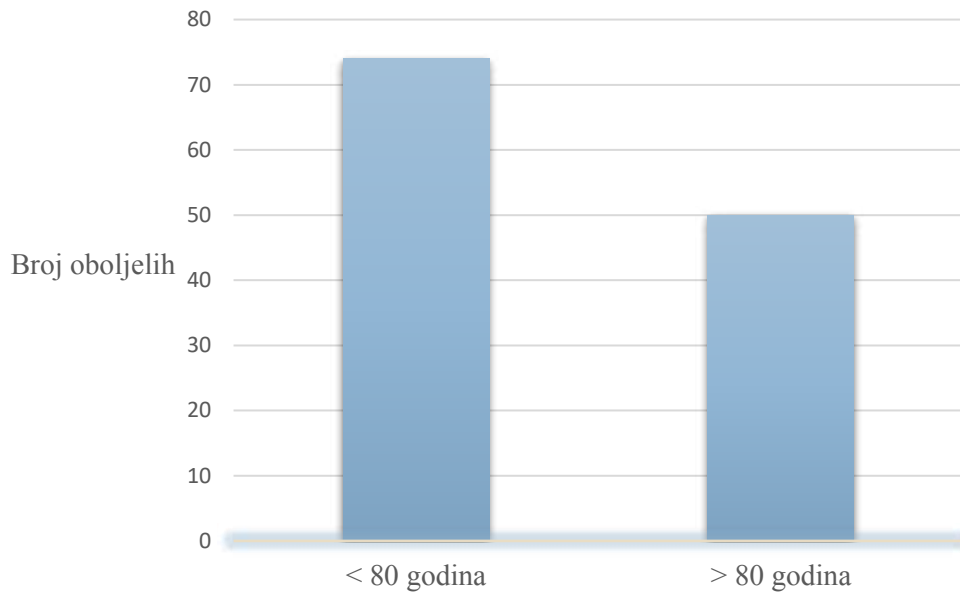
#### 4.1. Sociodemografska obilježja ispitanika

U istraživanje je bilo uključeno 124 pacijenta čije su radiološke, kliničke i sociodemografske karakteristike praćene tijekom hospitalizacije zbog bolesti COVID-19 te nakon preboljenja iste u sklopu istraživanja pojavnosti post-COVID sindroma. Razdiobom po spolu broj oboljelih muškaraca iznosio je 48 (38,7%), a broj oboljelih žena 76 (61,3%). Na Slici 7. prikaz je oboljelih s obzirom na spol.



**Slika 7.** Broj oboljelih s obzirom na spol (%).

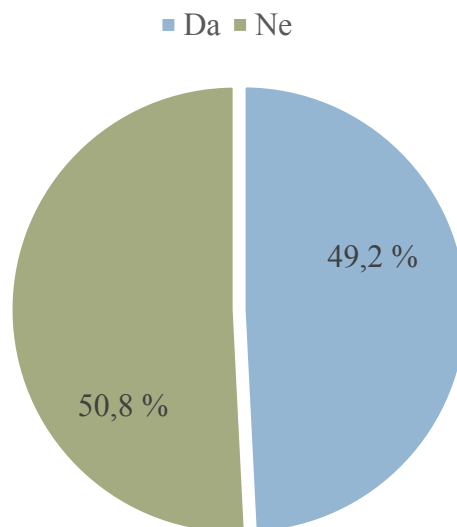
Pacijenti su svrstani u dvije dobne skupine od kojih je jedna podrazumijevala oboljele mlađe od 80 godina, a druga oboljele starije od 80 godina. Broj oboljelih u skupini <80 godina bio je 74 (59,7%), a broj oboljelih >80 godina bio je 50 (40,3%). Na Slici 8. prikaz je oboljelih po dobnim skupinama. Prosječna dob oboljelih iznosila je  $70,8 \pm 17,21$  godina.



**Slika 8.** Prikaz broja oboljelih po dobnim skupinama <80 i >80 godina.

Među oboljelim pacijentima, njih 61 (49,2%) štićenici su doma za starije osobe, dok 63 (50,8%) nije (Slika 9.).

Štićenici doma za starije i nemoćne



**Slika 9.** Postotak korisnika domova za starije i nemoćne osobe (%).

## 4.2. Simptomi i laboratorijski parametri

Od 124 hospitalizirana COVID-19 pacijenta, njih 93 (75,0%) imalo je simptome pri prijemu, dok njih 31 (25,0%) nije. Tablice 2. i 3. prikazuju najčešće simptome i vrijednosti laboratorijskih parametara. Prosječna izmjerena temperatura u oboljelih iznosila je  $37,3 \pm 1,04$ , dok je prosječna saturacija kisikom ( $SpO_2$ ) bila  $95 \pm 3,9$  %. Vrućica je bila prisutna u 71 (76,3%), kašalj u 57 (61,3%), a dispneja u 22 (23,7%) oboljelih. Gastrointestinalni simptomi uključuju proljev (15,0%), mučninu i povraćanje (6,5%).

**Tablica 2.** Prikaz najučestalijih simptoma u 93 (75%) COVID-19 simptomatskih pacijenata koji su hospitalizirani u KBC-u Split.

Simptomi	N (%)
Vrućica	71 (76,3)
Kašalj	57 (61,3)
Dispneja	22 (23,7)
Proljev	14 (15,0)
Zimica i tresavica	11 (11,8)
Mijalgija	7 (7,5)
Glavobolja	6 (6,5)
Mučnina i povraćanje	6 (6,5)
Grlobolja i začepljenost nosa	5 (5,4)
Anosmija	2 (2,2)
Ageuzija	1 (0,1)
Makulozni osip	1 (0,1)

Podatci su prikazani kao cijeli broj i postotak

**Tablica 3.** Prikaz vrijednosti laboratorijskih parametara.

<b>Laboratorijski parametri</b>	
<b>CRP (mg/L)</b>	59,57 ± 68,70
<b>Leukociti (×10<sup>9</sup>/L)</b>	6,96 ± 3,09

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

#### **4.3. Prikaz prosječne duljine hospitalizacije**

Prosječno trajanje hospitalizacije oboljelih iznosilo je 21,44 ± 13,56 dana. Minimalni boravak u bolnici oboljelih pacijenata bio je 2 dana, dok je maksimalni iznosio 72 dana (Tablica 4.).

**Tablica 4.** Prikaz prosječnog trajanja hospitalizacije oboljelih (N=124).

<b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b>	<b>21,44 ± 13,56</b>
--	----------------------

Podatak je prikazan kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

#### **4.4. Karakteristike COVID-19 radioloških nalaza**

Svim hospitaliziranim COVID-19 pacijentima, ukupno 124, napravljen je radiološki prikaz torakalnih organa (RTG). Broj pacijenata kojima je radiološki prikaz bio bez osobitosti iznosio je 61 (49,2%), a broj onih na kojima je pronađena neka od abnormalnosti bio je 63 (50,8%). Tablica 5. prikazuje pojavnost određenih patoloških stanja u pacijenata u kojih je učinjena dijagnostička obrada. Najčešći radiološki nalaz bila je upalna infiltracija u 76,2%, zatim konsolidacija parenhima u 57,1% te naglašen intersticijski crtež u 27,0% slučajeva.

Ostali radiološki nalazi opisuju pojavu pleuralnog izljeva (36,5%) i peribronhijalnu infiltraciju (9,5%).

**Tablica 5.** Prikaz patologije uočene na RTG-u torakalnih organa, N(%).

<b>Broj učinjenih RTG snimki (N=124)</b>	
<b>Bez osobitosti</b>	61 (49,2)
<b>Patološki nalaz</b>	63 (50,8)
<b>Najčešće radiološke COVID-19 promjene na plućima (N=63)</b>	
<b>Upalna infiltracija</b>	48 (76,2)
<b>Konsolidacija parenhima</b>	36 (57,1)
<b>Naglašen intersticijski crtež</b>	17 (27,0)
<b>Pleuralni izljev</b>	9 (14,3)
<b>Peribronhijalna infiltracija</b>	6 (9,5)

S obzirom na RTG nalaz i kliničko stanje pacijenata bilo je indicirano MSCT snimanje pluća. U tablici 6. prikazane su najčešće opisane patološke promjene. Od ukupnog broja pacijenata, za njih 7 napravljeno je MSCT snimanje, od čega je 6 osoba imalo promjene na plućima, dok je 1 osoba imala uredan nalaz. Najčešće opisane promjene su konsolidacija parenhima (50%), pleuralni izljev (50%), GGO (33,3%) te „*crazy paving*“ (16,7%).

**Tablica 6.** Prikaz COVID-19 patologije uočene na MSCT-u pluća, N(%).

<b>Broj učinjenih MSCT snimki (N=7)</b>	
<b>Bez osobitosti</b>	1 (45,6)
<b>Patološki nalaz</b>	6 (54,4)

<b>Najčešće MSCT post-COVID promjene na plućima (N=6)</b>	
<b>Konsolidacija parenhima</b>	3 (50,0)
<b>Pleuralni izljev</b>	2 (33,3)
<b>GGO</b>	2 (33,3)
<b>„Crazy paving“</b>	1 (16,7)

#### **4.5. Karakteristike post-COVID radioloških nalaza**

Svih ispitanici, njih 124, izliječeni su od COVID-19 bolesti nakon čega su otpušteni iz KBC-a Split. Međutim, 68 ispitanika je ponovilo radiološko snimanje čije se karakteristike prate u našem istraživanju kao moguće zastoje promjene definirane kao post-COVID sindrom. U ovom istraživanju pratili smo da li su osobe u periodu od izlječenja do pisanja ovog rada, odnosno lipnja 2022. učinili RTG/MSCT snimanje.

U tablici 7. prikazano je vrijeme koje je proteklo od otpusta, odnosno preboljenja COVID-19 do ponovnog RTG snimanja torakalnih organa. Vidljivo je da je prosječno vrijeme od ponovnog snimanja iznosilo  $6,60 \pm 6,16$  mjeseci. Minimalno vrijeme do ponovnog snimanja bilo je 1 mjesec, a maksimalno 26 mjeseci.



**Tablica 7.** Prosječno vrijeme (u mjesecima) od otpusta do ponovnog RTG snimanja torakalnih organa (N=59).

---

<b>Vrijeme od otpusta ponovljenog RTG snimanja (mjeseci)</b>	<b>6,60 ± 6,16</b>
--	--------------------

---

Podatak je prikazan kao aritmetička sredina ± standardna devijacija

U tablici 8. nalazi se prikaz nalaza učinjenih RTG snimki. 31 pacijent (45,6%) imao je nalaz bez osobitosti, dok je njih 37 (54,4%) imalo prisutan patološki nalaz. Najčešći patološki nalaz bile su fibroadhezivne promjene u 40,5 % slučajeva i pleuralni izljev u 37,8% ispitanika.

**Tablica 8.** Prikaz post-COVID patologije uočene na RTG-u torakalnih organa, N(%).

---

<b>Broj učinjenih RTG snimki (N=68)</b>	
<b>Bez osobitosti</b>	31 (45,6)
<b>Patološki nalaz</b>	37 (54,4)

---

<b>Najčešće RTG post-COVID promjene na plućima (N=37)</b>	
<b>Fibroadhezivne promjene</b>	15 (40,5)
<b>Pleuralni izljev</b>	14 (37,8)
<b>Naglašen intersticijski crtež</b>	12 (32,4)
<b>Peribronhijalni infiltrati</b>	6 (16,2)
<b>Konsolidacija parenhima</b>	4 (10,8)

---

Tijekom dvogodišnjeg praćenja, zabilježili smo da je 5 osoba snimalo MSCT pluća nakon preboljenja COVID-19. U tablici 9. prikazane su najčešće opisane patološke promjene. Patološki nalaz imale su 4 osobe. Najčešće opisane promjene bile su konsolidacija parenhima (50%), fibroadhezivne promjene (50%) te pleuralni izljev (25%).

**Tablica 9.** Prikaz post-COVID patologije uočene na MSCT-u pluća, N(%).

<b>Broj učinjenih MSCT snimki (N=5)</b>	
<b>Bez osobitosti</b>	1 (0,0)
<b>Patološki nalaz</b>	4 (54,4)
<b>Najčešće radiološke post-COVID promjene na plućima (N=4)</b>	
<b>Konsolidacija parenhima</b>	2 (50,0)
<b>Fibroadhezivne promjene</b>	2 (50,0)
<b>Pleuralni izljev</b>	1 (25,0)

#### 4.6. Usporedba fibroznih i ne-fibroznih ispitanika

Pacijente koji su ponovili snimanje RTG-a torakalnih organa podijelili smo na pacijente sa fibroznim i one sa ne-fibroznim RTG nalazom. Tablica 10. prikazuje karakteristike pacijenata sa fibroznim i ne-fibroznim nalazom RTG-a torakalnih organa.

U ne-fibrozne promjene ubrojili smo uredan nalaz, upalu, pleuralni izljev, konsolidaciju, naglašen intersticijski crtež i peribronhovaskularni nalaz. Broj pacijenata s takvim RTG nalazom iznosio je 53, dok je broj onih sa nalazom fibroadhezivnih promjena bio 15. Nije pronađena statistički značajna razlika u spolu, laboratorijskim vrijednostima CRP-a, leukocita, kao ni u korištenju azitromicina i klorokina između ispitivanih skupina ( $P>0,05$ ).

Međutim, pronađena je statistički značajna razlika u dobnim skupinama ispitanika ( $P=0,046$ ) na način da je broj oboljelih koji je zadobio fibrozne promjene plućnog parenhima bio u dobnj skupini  $>80$  godina. Naime u skupini ljudi sa fibroznim promjenama njih 10 (66,7%) bilo je starije od 80 godina, dok je broj oboljelih ispod 80 godina iznosio 5 (33,3%). Gledajući dob oboljelih pacijenata, ona je u onih sa fibroznim promjenama u prosjeku iznosila  $80,60 \pm 8,94$  godina, a sa ne-fibroznim  $69,94 \pm 17,57$  godina. Analogno rezultatima po dobnim skupinama i ovdje je uočena statistički značajna razlika u dobi među oboljelima ( $P=0,026$ ) sa većim brojem oboljelih starije dobi. Trajanje hospitalizacije u skupini bez fibroznih promjena iznosilo je  $20,57 \pm 9,66$  dana, a kod onih sa fibroznim promjenama  $34,13 \pm 19,32$  dana. Pronađena je statistički značajna razlika u trajanju hospitalizacije ( $P<0,001$ ) među navedenim skupinama koja ukazuje da su osobe s fibroznim post-COVID promjenama pluća dulje boravili u bolnici. Osobe s težim COVID-19 oblikom su češće razvile fibrozu pluća nakon otpusta iz bolnice što potvrđuje i statistički značajna razlika između fibroznih i ne-fibroznih skupina ( $P=0,016$ ).

**Tablica 10.** Prikaz karakteristika pacijenata sa fibroznim i ne-fibroznim nalazom RTG-a, N(%).

Varijabla	Fibrozni (N=15)	Ne-fibrozni (N=53)	<i>P</i>
<b>Muškarci</b>	7 (46,7)	21 (39,6)	0,625*
<b>Žene</b>	8 (53,3)	32 (60,4)	
<b>&lt;80 godina</b>	5 (33,3)	33 (62,3)	<b>0,046*</b>
<b>&gt;80 godina</b>	10 (66,7)	20 (37,7)	
<b>Dob (godine)</b>	80,60 ± 8,94	69,94 ± 17,57	<b>0,027<sup>‡</sup></b>
<b>Umjereno teški oblik (MEWS score: ≤2)</b>	5 (33,3)	36 (67,9)	<b>0,016*</b>
<b>Teški oblik (MEWS score: 3-4)</b>	10 (66,7)	17 (32,1)	
<b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b>	34,13 ± 19,32	20,57 ± 9,66	<b>&lt;0,001<sup>‡</sup></b>
<b>CRP (mg/L)</b>	38,85 ± 45,78	60,57 ± 75,42	0,310 <sup>‡</sup>
<b>Leukociti (×10<sup>9</sup>/L)</b>	7,20 ± 3,39	7,11 ± 3,51	0,930 <sup>‡</sup>
<b>Azitromicin u terapiji</b>	4 (26,7)	10 (18,87)	0,629*
<b>Klorokin u terapiji</b>	7 (46,7)	17 (32,1)	0,296*

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija; \*Hi kvadrat test,

<sup>‡</sup> ANOVA test; *P*<0,05

## **5. RASPRAVA**

Svrha ovog istraživanja bila je analizirati učestalost i karakteristike radioloških promjena pluća u sklopu post-COVID sindroma tijekom dvogodišnjeg razdoblja od preboljenja COVID-19. Tijekom prvog vala pandemije, u razdoblju od ožujka 2020. do lipnja 2022., u KBC-u Split su hospitalizirane 124 osobe pod dijagnozom COVID-19 te su nakon liječenja i dva uzastopna negativna RT-PCR testa otpuštene iz bolnice. U ovom istraživanju osim primarnog cilja promatrane su i demografske, kliničke, radiološke i laboratorijske karakteristike osoba tijekom hospitalizacije kako bi se utvrdila moguća povezanost navedenih parametara i nastanka fibroznih promjena na plućima.

U vrijeme prvog vala pandemije, SARS-CoV-2 proširio se u domove za starije i nemoćne u Splitu što je dovelo do povećanog broja zaraženih osoba i smrtnosti od COVID-19. S obzirom na to, savjetovana je hospitalizacija svim pozitivnim COVID-19 štićenicima domova za starije i nemoćne koji inače boluju od kroničnih bolesti bez obzira na to jesu li prezentirani kao asimptomatski ili simptomatski oblik. Takav pristup je omogućio detaljno praćenje rizičnih osoba i pružanje prikladne zdravstvene zaštite (69).

Od ukupnog broja oboljelih, većina su bile žene (61,3%), dok meta-analiza Fua i suradnika navodi veću incidenciju COVID-19 bolesti u muškaraca u 56,5% slučajeva (71). Dobivena razlika u spolu se može objasniti činjenicom da je prema posljednjem popisu stanovništva iz 2021. registrirano više od 14 000 žena naspram muškaraca u Splitsko-dalmatinskoj županiji (71). Prosječna dob oboljelih osoba iznosila je  $70,8 \pm 17,21$  godina, što odgovara i meta-analizi Jaina i Yuana (72).

Prosječni boravak oboljelih COVID-19 osoba u respiratorno-intenzivističkom centru – RIC KBC-a Split iznosio je  $21,44 \pm 13,56$  dana, s tim da je minimalno trajanje hospitalizacije bilo 2, a maksimalno 72 dana. Dobiveni rezultat približno odgovara istraživanju Vekaria i suradnika u kojem je prosječni boravak u bolnici iznosio između  $18,9 \pm 18,0$  dana s tim da je u 20% pacijenata zabilježena hospitalizacija dulja od 40 dana (73).

Svim hospitaliziranim osobama učinjeno je RTG snimanje torakalnih organa. Uredan nalaz zabilježen je u 49,2%, dok je patološki nalaz bio prisutan u 50,8% slučajeva. Upalna infiltracija pluća (76,2 %) najčešća je opisana promjena na plućima što odgovara i provedenom istraživanju Chena i sur. u kojem se navodi obostrana upala pluća u 75% nalaza (74). Konsolidacija plućnog parenhima (57,1%) je druga najčešće opisivana radiološka patološka promjena prikazana u našim rezultatima. Međutim, u istraživanju Yasina i Gouda konsolidacija parenhima bila je prisutna na većem broju pacijenata (81,3 %) (75). Moguće je da postoji manji postotak zabilježene konsolidacije plućnog parenhima na našim pacijentima

jer smo imali manji uzorak u odnosu na istraživanje Yasina i Gauda koji su imali puno veći broj pacijenata (75).

U periodu od dvije godine od preboljenja COVID-19 zabilježili smo da je 68 pacijenata (54,8%) bilo podvrgnuto daljnjem radiološkom snimanju torakalnih organa (RTG/MSCT). U 45,6% osoba nalaz je bio bez osobitosti, dok je 54,4% imalo promjene na plućima. Prosječno vrijeme od otpusta iz bolnice do ponovnog radiološkog snimanja iznosilo je  $6,60 \pm 6,16$  mjeseci te se poklapa sa promatranim longitudinalnim studijama iz Wuhana u Kini, prema kojem je ponovljeno radiološko snimanje najčešće rađeno nakon  $175 \pm 20$  dana od preboljenja (76). Najčešće indikacije za RTG snimanje bile su: bol u grlu i prsištu, nepravilnost disanja, akutna respiracijska insuficijencija, plućna embolija te sistematski kontrolni pregled preporučen pri otpustu iz bolnice. Dosadašnja objavljena istraživanja koja prate rezoluciju COVID-19 promjena na plućima se uglavnom temelje na MSCT prikazu prsnog koša, dok je izrazito malo dostupnih podataka o naknadnim RTG nalazima.

U skupini naših ispitanika najčešće opisivane promjene plućnog parenhima nakon preboljenja COVID-19 bolesti bile su fibroadhezivne promjene u 40,5% nalaza, pleuralni izljev (37,8%), naglašen intersticijski crtež (32,4%). Fibroadhezivne promjene pluća opisali smo nalazom retikularnog crteža, tipično obostrano u donjim i perifernim područjima pluća. To uključuje i opis saćastih pluća koja označavaju nastanak cističnih promjena i proširenje dišnih puteva u smislu bronhiektazije (77). Brojna istraživanja opisuju tegobe nakon preboljenja COVID-19, no ipak plućna fibroza se smatra jednom od najtežih komplikacija jer uzrokuje oštećenje plućnog parenhima sa smanjenjem plućne funkcije i kvalitete života (78). Han i suradnici, uočili su fibrozu pluća kod 35% pacijenata tijekom 6 mjeseci praćenja. Nadalje, 27% osoba imalo je zaostala zamućenja plućnog parenhima po tipu „mliječnog stakla“ (GGO) ili intersticijske promjene pluća, a u preko jedne trećine osoba promjene su se u potpunosti povukle (76). Zou i suradnici, u svom istraživanju, bilježe pojavu fibroadhezivnih promjena u 84,15% ispitanika (79). Međutim, prema najvećoj objavljenoj meta-analizi, koja je pratila značajno veći broj pacijenata (N=1928), fibrozne post-COVID promjene na plućima su bile prisutne u 44,9% nalaza (78). Moguće je da je glavna razlika u broju ispitanika i u tome što su u navedenim istraživanjima koristili MSCT za diferencijaciju promjena na plućima koja je preciznija radiološka metoda u odnosu na RTG snimanje koje smo mi koristili radi dostupnosti.

Skupinu od 68 pacijenata, koji su ponovili snimanje RTG-a torakalnih organa, podijelili smo na pacijente sa fibroznim i one sa ne-fibroznim RTG nalazom. Naši rezultati pokazali su statistički značajnu razliku između dviju skupina s obzirom na dob pacijenata. Prosječna dob je kod onih sa fibroznim promjenama bila  $80,60 \pm 8,94$  godina, a sa ne-fibroznim  $69,94 \pm 17,57$  godina. Pacijenti u skupini s fibrozom bili su stariji od onih u skupini bez fibroze, što ukazuje da su stariji pacijenti skloniji razvoju fibroze nakon COVID-19. U skladu s našom studijom, Yu i suradnici pretpostavljaju da je fibroza češća kod starijih pacijenata (80).

Nadalje, pronađena je značajna razlika u trajanju hospitalizacije među navedenim skupinama na način da je u pacijenata s kasnije razvijenim fibroznim promjenama zabilježen dulji boravak u bolnici u usporedbi sa onima bez razvoj fibroznih adhezija plućnog parenhima. Prosječna duljina boravaka u bolnici za ne-fibrozne bolesnike iznosila je  $20,57 \pm 9,66$  dana, a za one s fibroznim promjenama  $34,13 \pm 19,32$  dana.

Prema našim rezultatima, pronađena je i značajna razlika između dviju skupina s obzirom na težinu preboljele bolesti. Naime, pacijenti, koji su imali teški oblik COVID-19, češće su razvili fibrozu pluća u sklopu post-COVID sindroma i to u 66,7% slučajeva. Navedeni rezultati odgovaraju i meta-analizi Hama Amina i suradnika prema kojoj teže oboljeli COVID-19 pacijenti liječeni neinvazivnim/mehaničkom ventilacijom i duljim boravkom u bolnici imaju veći rizik od razvoja fibroadhezivnih post-COVID promjena na plućima (79).

Nije pronađena statistički značajna razlika u spolu ni u laboratorijskim vrijednostima CRP-a i leukocita između ispitivanih skupina što odgovara provedenom istraživanju Liua i suradnika (81). Nadalje, ni terapija azitromicinom i/ili klorokinom u našem istraživanju nije imala značajan utjecaj na pojavnost fibroadhezivnih promjena. Ipak, promatrano istraživanje Yua i suradnika ukazuje da su pacijenti s višom razinom CRP-a češće razvijali plućnu fibrozu u periodu post-COVID-a, kao i oni koji su primali veće doze antivirusne terapije (80). Stoga je važno u budućim istraživanjima detaljnije pratiti laboratorijske parametre na većem broju ispitanika, ali i sve oblike liječenja jer nam to može pomoći u predviđanju rizika od razvoja plućne fibroze nakon otpusta.

Iako je ovo istraživanje pridonijelo boljem razumijevanju relativno nove bolesti COVID-19, kao i zastoynih promjena nakon preboljenja u smislu post-COVID sindroma, važno je naglasiti njezina ograničenja. Istraživanje je retrospektivno, a uzorak osoba koje su ponovile RTG/MSCT snimanje tijekom protekle dvije godine je vrlo malen, stoga se rezultati



ovog istraživanja ne mogu uopćiti na cijelu populaciju osoba koju se preboljele COVID-19. Nadalje, u istraživanje bi bilo vrijedno uključiti anamnezu o pušenju cigareta, kao i uporabu mehaničke ventilacije i kortikosteroida tijekom liječenja kako bi se jasnije shvatila pojavnost fibroznih promjena na plućima, no nismo imali dostatnu medicinsku dokumentaciju. Stoga su potrebna daljnja radiološka praćenja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnila pojavnost plućne fibroze i njen značaj u definiciji post-COVID sindroma.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Većina hospitaliziranih COVID-19 pacijenata bile su žene (61,3%).
2. Najčešći simptom COVID-19 bila je vrućica u (76,3%).
3. Prosječno trajanje hospitalizacije COVID-19 pacijenata iznosilo je  $21,44 \pm 13,56$  dana.
4. Najčešća COVID-19 promjena na plućima zabilježena na RTG-u bila je upalna infiltracija (76,2%).
5. Prosječno vrijeme od otpusta do ponovnog snimanja RTG-a torakalnih organa iznosilo je  $6,60 \pm 6,16$  mjeseci.
6. Patološki nalaz kontrolnog RTG-a torakalnih organa opisan je u 54,4% slučajeva.
7. Najčešći patološki nalaz opisan na kontrolnom RTG-u nakon preboljenja COVID-19 bile su fibroadhezivne promjene pluća (40,5%).
8. Osobe starije životne dobi imale su značajno veći rizik od razvoja fibroadhezivnih promjena pluća.
9. Dulji period hospitalizacije zbog COVID-19 značajno je utjecao na razvoj fibroznih promjena na plućima.
10. Fibroadhezivne promjene pluća su značajno češće nastale u osoba koje su preboljele teški oblik COVID-19.
11. Pojavnost fibroznih promjena u sklopu post-COVID sindroma nije ovisila o spolu, vrijednostima CRP-a i leukocita, kao ni o terapiji antivirusnim lijekovima.

## **7. LITERATURA**

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141-54.
2. Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv.* 2020;11:245–68.
3. COVID-19 – priopćenje prvog slučaja Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2020; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvogslucaja/>
4. Croatia COVID - Coronavirus statistics - worldometer [Internet]. Worldometers.info. [citirano 10. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/croatia/>
5. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–60.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42.
7. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM.* 2020;382:1708–20.
9. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, 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.
10. 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.
11. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD i sur. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15:359-86.
12. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16:1686-97.
13. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle east respiratory syndrome. *Lancet.* 2015;386:995-1007.

14. StatPearls [Internet]. San Francisco: StatPearls; 2021. Features, evaluation and treatment of coronavirus [citirano 29. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#!po=98.8722>
15. Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, Zhang Q, Dumitru AC, Chen W i sur. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun.* 2020;11:4541.
16. Junejo Y, Ozaslan M, Safdar M, Khailany RA, Rehman SU, Yousaf W i sur. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. *Gene Rep.* 2020;20:100752.
17. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100–15.
18. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
19. Li S, Li S, Disoma C, Zheng R, Zhou M, Razzaq A i sur. SARS-CoV-2: mechanism of infection and emerging technologies for future prospects. *Rev Med Virol.* 2021;31:31.
20. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:321-7.
21. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 [Internet]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
22. Vallamkondu J, John A, Wani WY, Ramadevi SP, Jella KK, Reddy PH i sur. SARSCoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2020;1866:165889.
23. Interim guidelines for COVID-19 antibody testing | cdc [Internet]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-testsguidelines.html>
24. Zirui Tay M, Meng Poh C, Rénia L, MacAry PA, P Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-74.
25. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:303–10.
26. Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, Dasgupta S. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J.* 2021;1-8.
27. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med.* 2021;174:655-62.

28. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G i sur. Clinical manifestations of COVID19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133:377-82.
29. National Institutes of Health. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2021 [citirano 28. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
30. COVID-19: diagnosis - uptodate [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>
31. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online.* 2020;41:483-99.
32. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Sukswan W i sur. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:285.e1-285.e4.
33. Burch J, Bhat S. What is the accuracy of rapid, point-of-care antigen and molecularbased tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection? [Internet]. *Cochrane Clinical Answers.* Wiley; 2021. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cca/doi/10.1002/cca.3590/full>
34. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Med Clin.* 2020;155:143-51.
35. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C i sur. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol.* 2020;30:6161-9.
36. Thoracic Imaging in COVID-19 Infection. Guidance for the Reporting Radiologist British Society of Thoracic Imaging. Version 2. [https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI\\_COVID](https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/BSTI_COVID).
37. Kanne PJ. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology.* 2020;295:16–17.
38. Hzzj.hr. [citirano 11. lipnja 2022.]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2021; Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/wp-content/uploads/2021/11/Smjernice-zalije%C4%8Denje-obiljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-5-od-08-velja%C4%8De-2022.pdf>

39. Ding Q, lu P, Fan Y, Xia Y, liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;doi: 10.1002/jmv.25781.
40. Al-Abdoh A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE i sur. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials*. 2021;101:106272.
41. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. *Br J Pharmacol*. 2006;148:245.
42. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C i sur. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013881.
43. COVID-19: management in hospitalized adults - uptodate [Internet]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalizedadults?topicRef=129312&source=see\\_link#H222324219](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalizedadults?topicRef=129312&source=see_link#H222324219)
44. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E i sur. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7: CD013600.
45. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy [Internet]. Dostupno na: <https://read.qxmd.com/read/30576221/an-index-combining-respiratory-rate-and-oxygenation-to-predict>
46. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254-66.
47. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:91–8.
48. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP i sur. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020;26:676–80.
49. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Cijepljenje protiv COVID-19: najčešća pitanja i odgovori [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/cijepljenje-protivcovid-19-bolesti-najcesca-pitanja-i-odgovori/>
50. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114.



51. Hendaus MA, Jomha FA. Messenger RNA vaccines for COVID-19: a simple explanation. *Quatar Med J.* 2021;07.43
52. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside-modified) [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)
53. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. Vaxzevria, COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf)
54. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. COVID-19 Vaccine Janssen, INN-Ad26.COV2-S, recombinant [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_hr.pdf)
55. Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Vittal Katikireddi S, Niedzwiedz CL i sur. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS ONE.* 2020;15:e0241824.
56. 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:e16–25.
57. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Agnano V i sur. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32:1599–608.
58. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J, Tuite AR. Risk factors associated with mortality among residents with coronavirus disease 2019 (COVID19) in long-term care facilities in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2015957
59. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C i sur. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res and Rev.* 2020;36:e3319.
60. 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 Int Med.* 2020;180:934–43.

61. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L i sur. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56.
62. Wu Z, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2020;1-6.
63. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108142.
64. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130:304-9.
65. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22:1653-6.
66. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS i sur. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-15.
67. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR i sur. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830-e210830.
68. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021;72:384-96.
69. Cavar M, Budimir Mrsic D, Luetic A, Perkovic Tabak L, Petricevic M, Dolic K. Overview of COVID-19 patients treated in University Hospital Split, Croatia - specifics related to patients age. *Geriatr Care.* 2021;7.
70. 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.
71. Državni zavod za statistiku - Popis '21 [Internet]. *Popis2021.hr.* [citirano 1. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://popis2021.hr/>
72. 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.
73. Vekaria B, Overton C, Wiśniowski A, Ahmad S, Aparicio-Castro A, Curran-Sebastian J i sur. Hospital length of stay for COVID-19 patients: data-driven methods for forward planning. *BMC Infect Dis.* 2021;21:700.

74. 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.
75. Yasin R, Gouda W. Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51.
76. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan Mi sur. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology*. 2021;299:E177–86.
77. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. Idiopatska plućna fibroza [Internet]. Placebo.hr. [citirano 2. srpnja 2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/intersticijske-bolesti-pluca/idiopatska-plucna-fibroza>
78. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, Mohammed SH i sur. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103590.
79. Zou J-N, Sun L, Wang B-R, Zou Y, Xu S, Ding Y-J i sur. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS One*. 2021;16:e0248957.
80. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020;21:746–55.
81. Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery. *Front Med*. 2021;8:636298.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je analizirati i usporediti radiološke snimke COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) pacijenata, koji su hospitalizirani tijekom prvog vala pandemije (2020. godina) u Kliničko bolničkom centru Split (KBC Split), sa njihovim kontrolnim snimkama u sklopu obrade post-COVID sindroma.

**Ispitanici i postupci:** U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su COVID-19 pacijenti koji su hospitalizirani u KBC-u Split tijekom prvog vala pandemije. Analizirali smo njihove sociodemografske, kliničke, laboratorijske i radiološke karakteristike. Usporedili smo fibrozne i ne-fibrozne promjene na post-COVID RTG nalazima.

**Rezultati:** Od ukupno 124 COVID-19 hospitaliziranih pacijenata, 75 je bilo ženskog (61,3%), a 48 muškog spola (38,7%). Prosječna dob oboljelih iznosila je  $70,8 \pm 17,21$  godina. Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je  $21,44 \pm 13,56$  dana. Najčešća COVID-19 promjena na plućima zabilježena na RTG-u bila je upalna infiltracija (76,2%). Prosječno vrijeme od otpusta do ponovnog snimanja RTG-a torakalnih organa iznosilo je  $6,60 \pm 6,16$  mjeseci. U periodu od dvije godine od preboljenja COVID-19 zabilježili smo da je 68 pacijenata (54,8%) ponovilo RTG snimanje torakalnih organa. Patološki nalaz kontrolnog RTG-a torakalnih organa opisan je u 54,4% slučajeva. Najčešći patološki nalaz opisan na kontrolnom RTG-u nakon preboljenja COVID-19 bile su fibroadhezivne promjene pluća (40,5%). S obzirom na to, ispitanike smo podijelili na one s fibroznim i one s ne-fibroznim RTG nalazom. Osobe starije životne dobi imale su veći rizik od razvoja fibroadhezivnih promjena pluća ( $P=0,027$ ). Trajanje hospitalizacije u skupini bez fibroznih promjena iznosilo je  $20,57 \pm 9,66$  dana, a kod onih sa fibroznim promjenama  $34,13 \pm 19,32$  dana. Dokazali smo statistički značajnu razliku između dviju skupina s obzirom na duljinu trajanja hospitalizacije ( $P<0,001$ ). Fibroadhezivne promjene pluća češće su opisane u osoba koje su preboljele teški oblik COVID-19 ( $P=0,016$ ). Pojavnost fibroznih promjena u sklopu post-COVID sindroma nije ovisila o spolu, vrijednostima CRP-a i leukocita, kao ni o terapiji antivirusnim lijekovima ( $P>0,05$ ).

**Zaključak:** U našem istraživanju fibroadhezivne promjene na plućima u sklopu post-COVID sindroma pojavljuju se češće u osoba starije životne koji su imali teški oblik COVID-19 i dulje trajanje hospitalizacije, te su žene bile hospitalizirane u značajno većem postotku od muškaraca.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** This research aims to analyze and compare the radiological images of COVID-19 patients hospitalized during the first wave of the pandemic (2020. year) in University Hospital of Split with their control images as part of the treatment of the post-COVID syndrome.

**Subjects and methods:** This retrospective study included COVID-19 patients hospitalized in the University Hospital of Split during the first wave of the pandemic. We analyzed their sociodemographic, clinical, laboratory and radiological characteristics. In addition, we compared fibrotic and non-fibrous changes in post-COVID X-ray findings.

**Results:** Out of a total of 124 hospitalized COVID-19 patients, 75 were female (61.3%), and 48 were male (38.7%). The average age of the patients was  $70.8 \pm 17.21$  years. The average duration of hospitalization was  $21.44 \pm 13.56$  days. The most common COVID-19 lung change recorded on X-ray was inflammatory infiltration (76.2%). The average time from discharge to re-imaging of the thoracic organs was  $6.60 \pm 6.16$  months. Two years after recovering from COVID-19, we noted that 68 patients (54.8%) had repeated X-ray imaging of the thoracic organs. The pathological finding of the control X-ray of the thoracic organs was described in 54.4% of cases. The most common pathological result described on the follow-up X-ray after recovering from COVID-19 was fibroadhesive lung changes (40.5%). Considering this, we divided the subjects into those with fibrotic and those with non-fibrous X-ray findings. Older people had a higher risk of developing fibroadhesive lung changes ( $P=0.027$ ). The duration of hospitalization in the group without fibrotic changes was  $20.57 \pm 9.66$  days, and in those with fibrotic changes,  $34.13 \pm 19.32$  days. We demonstrated a statistically significant difference between the two groups concerning the length of hospitalization ( $P<0.001$ ). Fibroadhesive lung changes were more often described in persons who had recovered from a severe form of COVID-19 ( $P=0.016$ ). The occurrence of fibrotic changes as part of the post-COVID syndrome did not depend on gender, CRP and leukocyte values, as well as antiviral drug therapy ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** Our results indicate that fibroadhesive changes in the lungs as part of the post-COVID syndrome appear more often in older adults with a severe form of COVID-19 and a longer duration of hospitalization, and females tend to be hospitalized more than males.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Marina Milanović Litre

**Datum rođenja:** 29. prosinca 1996. godine

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Lučićeva 1, Split

## **OBRAZOVANJE**

2003. – 2011. Osnovna škola Kamešnica, Otok

2011. – 2015. Franjevačka klasična gimnazija s pravom javnosti, Sinj

2015. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, studij medicine

2018. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## **OSOBNNA ZNANJA I VJEŠTINE**

Sudjelovanje u organizaciji za Kongres hitne medicine u Rijeci (2016. - 2018.)

Sudjelovanje u organizaciji za International biomedical student congress Rijeka (2017.)

Demonstratorica na Katedri za kliničke vještine (2021. - 2022.)

Rad na cijepljenju protiv COVID-19 u Spaladium areni (2021.)

Aktivno služenje engleskim jezikom

Vozačka dozvola B kategorije

Dobro služenje računalom i MS Office programom