

# Klinička obilježja bolesnika hospitaliziranih zbog infekcije SARS-CoV-2 s i bez embolije pluća

---

**Salečić, Ante**

**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:171:054779>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Salečić**

**KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG INFEKCIJE  
SARS-COV-2 S I BEZ EMBOLIJE PLUĆA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Dragan Ledina, dr. med.**

**Split, lipanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Salečić**

**KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG INFEKCIJE  
SARS-COV-2 S I BEZ EMBOLIJE PLUĆA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Dragan Ledina, dr. med.**

**Split, lipanj 2022.**

## SADRŽAJ

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD.....                                    | 1  |
| 1.1. COVID-19.....                              | 2  |
| 1.1.1. Epidemiologija.....                      | 2  |
| 1.1.2. Patogeneza.....                          | 3  |
| 1.1.3. Rizični čimbenici .....                  | 3  |
| 1.1.4. Kliničke manifestacije.....              | 4  |
| 1.1.5. Dijagnoza.....                           | 4  |
| 1.1.6. Liječenje .....                          | 6  |
| 1.1.7. Prevencija .....                         | 8  |
| 1.2. Plućna embolija i COVID-19 .....           | 9  |
| 1.2.1. Epidemiologija.....                      | 9  |
| 1.2.2. Patogeneza.....                          | 10 |
| 1.2.3. Klinička slika i dijagnoza .....         | 11 |
| 1.2.4. Liječenje .....                          | 11 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....                      | 13 |
| 2.1. Cilj istraživanja.....                     | 14 |
| 2.2. Hipoteze .....                             | 14 |
| 3. ISPITANICI I METODE.....                     | 15 |
| 3.1. Ispitanici.....                            | 16 |
| 3.2. Mjesto istraživanja .....                  | 16 |
| 3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka..... | 16 |
| 4. REZULTATI.....                               | 17 |
| 4.1. Demografska obilježja ispitanika .....     | 18 |
| 4.2. Laboratorijska obilježja ispitanika.....   | 22 |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 4.3. Radiološke karakteristike ..... | 23 |
| 4.4. Ishodi.....                     | 24 |
| 5. RASPRAVA .....                    | 26 |
| 6. ZAKLJUČCI .....                   | 31 |
| 7. LITERATURA.....                   | 33 |
| 8. SAŽETAK .....                     | 39 |
| 9. SUMMARY .....                     | 41 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                  | 43 |

## **1. UVOD**

COVID-19 zarazna je bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2). Bolest je proizašla u prosincu 2019. godine iz grada Wuhan u Kini te se do danas proširila u pandemijskim razmjerima. Radi se o betacoronavirusu koji dijeli 79% svoje genomske sekvence sa teškim akutnim respiratornim koronavirusom (SARS-CoV) te 50% sa bliskoistočnim respiratornim koronavirusom (MERS-CoV). U većini slučajeva radi se o blagoj respiratornoj infekciji sa spontanom izlječenjem, dok je manji broj slučajeva obilježen komplikacijama i potrebom za hospitalizacijom (1). Tromboembolijske komplikacije su bitan faktor koji doprinosi morbiditetu i mortalitetu, a čiji broj je u porastu. Javljaju se u vidu plućne embolije, duboke venske tromboze, ishemijskog moždanog udara te srčanog udara. Nedavne studije predlažu upalu, hipoksiju, imobilizaciju i difuznu intravaskularnu koagulaciju kao faktore koji pridonose prokoagulantnom stanju (2).

## **1.1. COVID-19**

### **1.1.1. Epidemiologija**

Do današnjeg dana (17.5.2022.) zabilježeno je 524 320 255 slučajeva diljem svijeta sa 6 280 517 smrtnih slučajeva. Među 20 najpogođenijih zemalja trenutno smrtnost je u prosjeku 1,145% te se kreće od 0,1% u Australiji i 5,6% u Meksiku (3).

U Republici Hrvatskoj do 8.5.2022. zabilježeno je ukupno 1 127 812 pozitivnih slučajeva sa 15 921 smrtnih slučajeva što čini stopu mortaliteta od 1,41%. Najveći broj oboljelih nalazi se u dobnoj skupini 30-39 godina, a najveća smrtnost u dobnoj skupini 80-89 godina te čine 38% ukupnog mortaliteta od COVID-19. Više je oboljelih među ženama (53,66%) (4).

Virus se prenosi inhalacijom kapljica koje se raspršuju tijekom kašljanja ili kihanja. Još jedan bitan način prijenosa je posredno preko predmeta kontaminiranim kapljicama nakon čega osoba rukama dodiruje lice. Efektivni reprodukcijski broj (R) je između 2,2 i 5,7 ovisno koju populaciju gledamo. Brojni faktori utječu na prijenos virusa, među njima su okolišni čimbenici (temperatura, vlažnost, sunčeve zrake) te čimbenici domaćina (imunološki status i učinkovitost mukocilijarnog aparata) (5). U brojnim eksperimentima dokazano je da virus zadržava infektivnost u aerosolu kroz 3 sata, a na plastičnim i metalnim predmetima i do 72 sata (6). Nadalje, težu kliničku sliku obično razvijaju osobe sa komorbiditetima poput kardiovaskularnih

bolesti, dijabetesa, bubrežnih i jetrenih bolesti, maligniteta te oslabljenim imunološkim sustavom (5).

### **1.1.2. Patogeneza**

SARS-CoV-2 čine strukturalni proteini (M, N, S i E proteini), nestrukturalni proteini (od kojih većina služi za replikaciju i transkripciju) te sporedni proteini. Glavni faktori virulencije su njegovi strukturalni proteini, posebice S protein (engl. *spike protein*). On se sastoji od dviju domena: S1 koja se veže za ACE2 receptor na stanice domaćina te S2 koja inicira spajanje virusne i stanične membrane. Nakon vezanja za stanicu domaćina, transmembranska serinska proteaza TMPRSS2 cijepa S1 od S2, što aktivira S2 domenu koja inicira vezanje virusne membrane za staničnu membranu i oslobađanje virusne RNA u stanicu. Nakon ulaska u stanicu, virusnom replikacijom u citoplazmi nastaju međuprodukti – dvolančane RNA (dsRNA) koje preko signalnih puteva dovode do proizvodnje interferona tipa 1 i 3. Interferoni sudjeluju u autokrinoj i parakrinoj signalizaciji za pobuđivanje antiviralnog odgovora. Glavno mjesto replikacije virusa su cilijarne stanice u nazofarinksu ili dušniku te sustentakularne stanice nazalne mukoze. To objašnjava upalni odgovor koji je najjači na ovim područjima. U slučaju da upalni odgovor ne uspije zaustaviti virusnu replikaciju, on se širi u donje dišne putove gdje uglavnom napada alveolarne stanice tipa 2 koje su bitne za produkciju surfaktanta. S obzirom da se virus veže za ACE2 receptore, tkiva koja visoko ekspimiraju te receptore imat će i jači upalni odgovor, a to mogu biti enterociti, kardiomiociti, stanice bubrežnih tubula i drugi, što objašnjava simptomatologiju u tim slučajevima (7).

### **1.1.3. Rizični čimbenici**

Čimbenici koji su povezani sa lošijim ishodom i višim mortalitetom su: dob >75 godina, muški spol, pretilost 2. stupnja odnosno indeks tjelesne mase (ITM) 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>, maligna bolest, krvna grupa A i pušenje. Od simptoma na lošiji ishod upućuju: mijalgije, produkcija sputuma, dispneja, mučnina te zimica (8).



#### **1.1.4. Kliničke manifestacije**

Pacijenti se generalno mogu svrstati u 3 kategorije: asimptomatski, sa blagom i konačno sa teškom kliničkom slikom. Inkubacija je između 4 i 14 dana, tipično se simptomi jave 5. dana. U pacijenata sa blažom kliničkom slikom susrećemo najčešće: visoku tjelesnu temperaturu, kašalj, zimicu, glavobolju, mijalgije, artralgijske, umor, gubitak okusa i njuha te gastrointestinalne simptome poput proljeva ili bolova u abdomenu. Teži klinički slučajevi se dodatno zakompliciraju pneumonijom i akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) (9).

Ponekad se viđaju ekstrapulmonalne manifestacije SARS-CoV-2 poput akutnog bubrežnog zatajenja. Radi se o virusnom citopatskom efektu koje se prezentira visokim razinama ureje, kreatinina i ostalih dušičnih spojeva. Od gastrointestinalnih simptoma često spominjemo proljeve kao rezultat malapsorpcije zbog infekcije enterocita. Zbog eksprimiranja ACE2 receptora, jetra također nije pošteđena te se takva klinička slika prezentira visokom razinom jetrenih enzima, umjerenom mikrovaskularnom steatozom te blagom portalnom i lobularnom upalnom aktivnošću (10).

Kardiovaskularni simptomi javljaju se obično u vidu miokarditisa. Prema Sawalh i sur. miokarditis susrećemo u 20-30% hospitaliziranih pacijenata koji se prezentiraju kratkoćom daha i/ili dispnejom sa povišenom tjelesnom temperaturom. Uglavnom se radi o muškarcima srednje životne dobi bez prisutnosti komorbiditeta. Kardiogeni šok vidamo u 64% miokarditisa. Najčešći nalazi na EKG-u su difuzna elevacija ST-segmenta, njegova depresija ili inverzija T-valova. Povišene vrijednosti troponina su dokumentirane u 91% slučajeva (11).

Dva su načina dospijeca SARS-CoV-2 do centralnog živčanog sustava: krvlju te lokalno preko kribriiformne ploče etmoidne kosti. Najčešći neurološki simptomi su glavobolja i vrtoglavica, slijede ih anosmia, moždani inzult te Guillan-Barre sindrom (12).

#### **1.1.5. Dijagnoza**

Generalno se koriste tri skupine dijagnostičkih metoda za detekciju SARS-CoV-2: testovi koji koriste amplifikaciju nukleinskih kiselina (NAAT), imunološke metode koje obuhvaćaju serološke i antigenske testove te slikovne radiološke metode.

NAAT čine zlatni standard za detekciju SARS-CoV-2. Obično se za uzorak uzima bris nazofarinska ili orofarinska iako se spominju i drugi uzorci poput sline i stolice, ali njihova osjetljivost i senzitivnost se mora još dodatno pokazati. Za slučaj infekcije koja se proširila na donji respiratorni trakt potrebni su drugi uzorci poput bronhoalveolarnog lavata (BAL), endotrahealnog sekreta ili sputuma. Da bi se dobio pozitivan nalaz potrebno je u točnom vremenskom periodu uzeti uzorak, ne pre rano, ali ni pre kasno. Metaanalize su pokazale da se SARS-CoV-2 RNA može dokazati u prosjeku 12,1 dan od početka simptoma u blažim slučajevima u gornjem respiratornom traktu, a 24,1 dan u donjem respiratornom traktu. Kod teže kliničke slike virusna se RNA mogla identificirati u prosjeku 15,8 dana u gornjem respiratornom traktu te 23,2 dana u donjem respiratornom traktu od početka simptoma. Duljina virusne replikacije povezana je sa težinom kliničke slike te ovisi o čimbenicima domaćina poput dobi, komorbiditeta i stanju imunološkog sustava. Među NAAT najkorištenija je metoda lančane reakcije polimerazom nakon obrnutog prepisivanja (RT-PCR). Kroz više koraka izoliraju se specifične genske sekvence koje kodiraju za određene virusne proteine (najčešće proteini N, E, S, ORF1a/b) koje se amplificiraju da bi se mogle identificirati. Osjetljivost ovog postupka u metaanalizama doseže 96,2%, a specifičnost 98,1%. Ostale metode amplifikacije nukleinske kiseline mogu se svrstati u skupinu izotermalnih amplifikacijskih tehnologija (IAT). Tu ulaze TMA (engl. *transcription-mediated amplification*), NEAR (engl. *nicking enzyme-assisted reaction*), LAMP (engl. *loop-mediated isothermal amplification*), RPA (engl. *recombinase polymerase amplification*) i CRISPR (engl. *systems using clustered regularly interspaced short palindromic repeat*). Radi se o metodama koje koriste konstantnu temperaturu i koje ne zahtijevaju skupu opremu, ali zbog niže osjetljivosti i specifičnosti nisu toliko u uporabi (13).

Serološki testovi mjere prisutnost i koncentraciju protutijela protiv SARS-CoV-2 u krvi. S obzirom da se prva protutijela (IgM) javljaju najranije od 6. dana infekcije, serologija nema mjesta u dijagnozi akutne bolesti. Njihova primjena je isključivo u epidemiološke svrhe. IgG protutijela mogu se detektirati 7-14 dana od početka bolesti te ostanu u visokom titru 4-6 mjeseci od preboljene infekcije. U 5% PCR pozitivnih simptomatskih pacijenata titrovi protutijela ostanu negativni, dok je taj postotak u asimptomatskih pacijenata 15-40%. Receptor vezajuća domena (RBD) na S1 podjedinici pokazuje najjači neutralizacijski kapacitet, ali koriste se i ostali antigeni za detekciju protutijela poput N i S proteina. Među serološkim testovima u uporabi su: LFIA (engl. *lateral flow immunoassays*), ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assays*) i CLIA

(engl. *chemiluminescence immunoassays*). Prema metaanalizama specifičnost je 96-100%, a osjetljivost 78-92%. (14).

Antigenski testovi koriste se u akutnoj fazi bolesti kada se očekuje najveća replikacijska aktivnost virusa (5-12 dana od početka bolesti). Radi se o brzim i jeftinim testovima koji najčešće rade na principu imunokromatografije te pomoću označenih protutijela na virusne antigene detektiraju sam virus. Preko brisa nazofarinksa ili nosa, antigenski testovi najčešće detektiraju virusni strukturni protein N. Metaanalize pokazuju osjetljivost od 79% te specifičnost od 100% (15).

Među slikovnim radiološkim metodama najkorištenija je radiografija prsnog koša (RTG) zbog svoje dostupnosti i brzine, ali kada govorimo o osjetljivosti testa onda je računalna tomografija prsišta (CT) na prvom mjestu. Naime većina pacijenata ima pozitivan nalaz na CT-u unutar 6 dana od pozitivnog RT-PCR, a neke studije pokazuju da su promjene na CT-u vidljive već 3 dana prije pozitivnog RT-PCR. U odnosu na RT-PCR, CT ima višu osjetljivost (98%), ali nižu specifičnost (25%) što ograničava njegovu rutinsku upotrebu. Najčešći nalazi na CT-u su zasjenjenje po tipu mliječnog stakla i konsolidacije, obično sa multiplim lezijama koje su vidljive već u ranoj fazi blage bolesti, čak prije pozitivnog RTG nalaza (16).

### **1.1.6. Liječenje**

U liječenju COVID-19 koriste se brojni modaliteti te nam istraživanja iz dana u dan donose nove terapijske mogućnosti. Većina slučajeva prezentira se blažom kliničkom slikom, međutim visoki je postotak razvoja ARDS-a u teže oboljelih što zahtijeva neki oblik oksigenoterapije. Kod blaže slike ARDS-a dolaze u obzir neinvazivni oblici oksigenoterapije poput visokoprotocnog nosnog katetera (HFNC) i neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (NIPPV) za koje su metaanalize pokazale da smanjuju stopu umjetno ventiliranih i ukupnu smrtnost. HFNC se preporučuje u teže hipoksemičnih bolesnika ( $SpO_2 < 90\%$  uz 16L/min  $O_2$  na masku) u kojih ne postoji slabost/zamor respiratorne muskulature i koji nemaju izraženiju zaduhu. Kod teže slike ARDS-a dolazi u obzir jedino mehanička ventilacija te se potreba za istom može procijeniti ROX indeksom. Sve više studija doduše ističe važnost ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO) u kritičnih pacijenata uz visoku stopu otpusta bolesnika iz bolnice od 50% (17).

Nadalje, kortikosteroidi poput deksametazona i prednisona čine važan terapijski modalitet u liječenju COVID-19 danas. Djeluju protuupalno te smanjuju pojavu citokinske oluje koja djeluje pogubno na pluća. S obzirom da smanjuju prirodni upalni odgovor, ne smiju se administrirati pre rano i u blažim slučajevima kako ne bi interferirali sa imunološkim sustavom i njegovim naporima da ukloni infekciju. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) preporučuje upotrebu glukokortikoida u slučaju potrebe za oksigenoterapijom, pogotovo ako se radi o umjetnoj ventilaciji, naime u tim slučajevima smrtnost je smanjena za 35%.

Makrolidi poput azitromicina pokazuju antirinovirusnu aktivnost u bronhalnim epitelnim stanicama na način da povećavaju ekspresiju interferon-stimulirajućih gena. Također in vitro pokazuju protuupalne učinke tako što inhibiraju proizvodnju upalnih citokina. Iako široko korišteni lijekovi, većina studija ne pokazuje statistički značajne razlike u izliječenju i preživljenju u odnosu na druge modalitete liječenja (18).

Remdesivir je adenoziński nukleotidni analog koji svoje djelovanje ostvaruje na način da interferira sa virusnom replikacijom. Lijek se inkorporira u virusnu RNA-ovisnu RNA polimerazu što dovodi do terminacije lanca. Remdesivir se primjenjuje unutar sedam dana od početka bolesti, najčešće kao trodnevna terapija. Lijek se preporučuje hospitaliziranim bolesnicima sa težom pneumonijom (SpO<sub>2</sub> <93% na sobnom zraku za odrasle, odnosno SpO<sub>2</sub> <92% na sobnom zraku za djecu). Metaanalize pokazuju da je remdesivir povezan sa većom stopom ozdravljenja, većom stopom otpusta iz bolnice i manjom stopom ozbiljnih nuspojava u usporedbi sa drugim modalitetima liječenja. Studije nisu pokazale statistički značajnu razliku u smrtnosti i vremenu ozdravljenja (19).

Kombinacija nirmatrelvira i ritonavira (Paxlovid) preporučuje se primjenjivati u svrhu liječenja blažih do srednje teških oblika COVID-19. Početak terapije je što prije moguće, unutar pet dana od prvih simptoma bolesti. Lijek se primjenjuje isključivo u odraslih i djece starije od 12 godina i sa tjelesnom masom većom od 40 kilograma. Kontraindikacije su teže oštećenje bubrežne funkcije (eGFR <30 ml/min) i teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C).

Primjenu tocilizumaba kao antagonista interleukina-6 valja razmotriti u bolesnika s dokazanim COVID-19, evidentnim pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i kriterijima za sindrom prekomjernog lučenja citokina. Preporuka se odnosi na bolesnike koji zahtijevaju znatnu suplementaciju kisikom (HFNC), odnosno neinvazivnu ventilaciju (NIV) u prvih 24 sata boravka u intenzivnoj jedinici, dok se kod mehaničke ventilacije ne preporučuje.

Lijek je kontraindiciran kod bilo kakve sumnje na neku drugu infekciju te se prije njegove primjene radi opsežna mikrobiološka, laboratorijska i radiološka obrada u svrhu isključenja iste.

Baricitinib svoje protuupalno djelovanje ostvaruje preko inhibicije janus kinaze. Lijek je rezerviran za teški oblik COVID-19 nakon sedmog dana bolesti u bolesnika u kojih su kontraindicirani kortikosteroidi. Primjenjuje se 14 dana.

Monoklonska protutijela djeluju na način da se vežu za RBD domenu S1 podjedinice te sprječavaju vezanje virusa za ACE2 receptor na stanice domaćina. U upotrebi su bamlanivimab/etesevimab te casirivimab/imdevimab za pacijente sa blagom kliničkom slikom i komorbiditetima koje povećavaju njihove šanse za progresiju bolesti. Postoje dokazi da je veća korist kod davanja već pri pojavi prvih simptoma te se uglavnom administracija vrši intravenskim putem, iako novije studije pokazuju učinkovitost i kod intramuskularnog davanja injekcije.

Postoje obećavajući rezultati sa antiandrogenima, naime poznato je da aktivirani androgenski receptori reguliraju transkripciju TMPRSS2 gena koji je bitan u aktivaciji S2 domene SARS-CoV-2 i u spajanju virusne membrane sa staničnom membranom. Prema tome, antiandrogeni poput dutasterida i proksolutamida djeluju tako da smanjuju stvaranje TMPRSS2 proteina. RCT-ovi pokazuju bržu kliničku remisiju, smanjenu progresiju bolesti, smanjenu stopu hospitalizacije i potrebe za umjetnom ventilacijom te smrtnost. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja prije masovne upotrebe.

Lijekovi koji su se pokazali neučinkovitima su: lopinavir/ritonavir, merimepodib, ivermektin i umifenovir te WHO ne preporučuje njihovu primjenu u liječenju COVID-19. Lijekovi koji pokazuju obećavajuće rezultate, ali zahtijevaju dodatna istraživanja su: favipiravir, interferoni, fluvoksamin, bromheksin, nitazoksanid, niklozamid, molnupiravir, plitidepsin, AT-527 i drugi (20).

### **1.1.7. Prevencija**

Najbolju prevenciju predstavljaju cjepiva. Prema WHO-u, do danas je razvijeno više od 100 cjepiva protiv SARS-CoV-2 od kojih je 26 prošlo fazu 3 kliničkih ispitivanja. Postoji više vrsta cjepiva:

- mRNA cjepiva: koriste mRNA molekulu od antigena interesa (obično je to S protein) koja se prevodi u ciljani protein u stanici koji izaziva specifičnu imunološku reakciju (BNT162b2 i mRNA-1273);

- vektorska cjepiva: koriste drugi virus kao vektor koji sadržava dio nukleinske kiseline SARS-CoV-2 koji kodira za S protein (AZD1222, Ad5-nCoV i Sputnik V);
- inaktivirana i podjedinčna cjepiva: inaktivirana cjepiva su ona koja koriste inaktivirani SARS-CoV-2, što znači da ne može inficirati stanice i replicirati se. Podjedinčna cjepiva sastoje se od virusnih podjedinica kao što su proteini ili polisaharidi. Tu spadaju: NVX-COV2373, CoronaVac, BBIBP-CorV, Wuhan inaktivirano cjepivo, Covaxin i Abdala (21).

Prema velikoj metaanalizi Zheng i sur., ukupna učinkovitost cjepiva protiv SARS-CoV-2 iznosi 89,1%. Studija je analizirala i brojne podkategorije, tako da je učinkovitost cjepiva za prevenciju hospitalizacije 97,2%, za prevenciju teže kliničke slike uz boravak u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) 97,4% te za prevenciju smrtnog ishoda 99%. Kada gledamo cjepiva pojedinačno, Pfizer-BioNTech cjepivo nudi ukupnu zaštitu od 91,2%, smanjuje hospitalizaciju za 97,6% te ukupnu smrtnost za 98,1%. Cjepivo od Moderne nudi ukupnu zaštitu od 98,1%, a CoronaVac cjepivo 65,7%. Oxford-AstraZeneca cjepivo štiti od infekcije u 88,6% slučajeva.

Metaanaliza Feikina i sur. prikazuje učinkovitost cjepiva tijekom vremena te nakon 6 mjeseci većina cjepiva i dalje štiti od teže slike COVID-19 u 70% slučajeva. U prosjeku učinkovitost cjepiva pada 21% u periodu od 6 mjeseci, ali učinkovitost protiv teže kliničke slike pada za samo 10% (23).

Ostale metode prevencije ne razlikuju se od drugih virusnih infekcija: izbjegavanje bliskog kontakta sa zaraženom osobom, samoizolacija kod pojave prvih simptoma i kod sumnje na COVID-19, često pranje ruku, dezinfekcija ruku i predmeta svakodnevne uporabe te nošenje zaštitnih maski (24). Prema jednoj metaanalizi nošenje maski signifikantno smanjuje šansu za prenošenje SARS-CoV-2 te smanjuje ukupni rizik za zdravstvene radnike za 70% (25).

## **1.2. Plućna embolija u COVID-19**

### **1.2.1. Epidemiologija**

Prema metaanalizi Gong i sur. koja obuhvaća 36 studija sa ukupno 10 367 pacijenata, incidencija plućne embolije u COVID-19 je 21%. Incidencija je veća ako se radi o pacijentima hospitaliziranim u JIL-u te iznosi 26% dok u ostalih pacijenata hospitaliziranih na odjelu iznosi 17% (26).

Među demografskim faktorima, na incidenciju najviše utječu muški spol i indeks tjelesne mase veći od 30. Dob i ostali komorbiditeti poput hipertenzije, dijabetesa, venske tromboembolije i dr. nemaju statistički značajnog utjecaja na incidenciju. Osobe koje su hospitalizirane u JIL-u i osobe koje su mehanički ventilirane također su pod većim rizikom za razvoj plućne embolije kao i osobe koje na CT-u pokazuju parenhimatozne promjene koje zahvaćaju više od 50% pluća. Od laboratorijskih parametara na plućnu emboliju upućuju visoke vrijednosti D-dimera i leukocita (27).

Dijagnoza plućne embolije povezana je sa većim rizikom za mehaničku ventilaciju i za primitak u JIL dok stopa smrtnosti nije bitno povećana (28).

### **1.2.2. Patogeneza**

Patogeneza plućne embolije u COVID-19 dosta je kompleksna i nedovoljno istražena. Vjeruje se da je rezultat hiperkoagulabilnosti, aktivacije trombocita i endotelne disfunkcije. Tipično imamo visoke vrijednosti D-dimera i fibrinogena, ali minimalne promjene u protrombinskom vremenu i broju trombocita što je glavna razlika u odnosu na septičku koagulopatiju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Sigurno visoke vrijednosti upalnih citokina igraju važnu ulogu u koagulacijskoj kaskadi, isto tako i faktor VIII i von Willebrand faktor koji su obično povišeni u ovom stanju. Zbog ekspresije ACE2 receptora, endotelne stanice podliježu infekciji SARS-CoV-2. Virus remeti fiziološku funkciju endotelnih stanica u regulaciji vaskularnog tonusa, permeabilnosti, adhezije krvnih stanica i antikoagulacije. Endotelne stanice normalno luče dušični oksid (NO) koji sprječava adheziju trombocita i leukocita, migraciju upalnih stanica, proliferaciju glatkih mišićnih stanica unutar zida krvne žile, apoptozu i upalu. Infekcija SARS-CoV-2 interferira sa nabrojenim fiziološkim funkcijama što dovodi do formiranja mikrotromba. ACE2 receptori inficiranih endotelnih stanica naposljetku gube svoju funkciju što dovodi do smanjene inaktivacije angiotenzina II i smanjene pretvorbe u angiotenzin<sub>1-7</sub>. Višak angiotenzina II dovodi do vazokonstrikcije, a nedostatak angiotenzina<sub>1-7</sub> pridonosi smanjenoj proizvodnji NO. Također spominje se upalno i virusno oštećenje glikokaliksa što umanjuje antitrombotsku komponentu endotelne površine (29).

### 1.2.3. Klinička slika i dijagnoza

Bolesnici koji se prezentiraju slikom duboke venske tromboze i imaju rizične faktore za tromboemboliju (prethodne tromboze, maligne bolesti, hormonska terapija) su oni koje moramo strogo pratiti, pogotovo ako se dodatno prezentiraju sa iznenadnim pogoršanjem respiratornog statusa, hipotenzijom i tahikardijom (30). Od ostalih simptoma najčešće vidamo dispneju i kašalj, a u laboratorijskim nalazima često imamo nisku saturaciju hemoglobina kisikom, visoki C-reaktivni protein (CRP) i leukocite (31). D-dimeri su gotovo uvijek povišeni, a u usporedbi sa bolesnicima koji su razvili plućnu emboliju bez dijagnoze COVID-19, bolesnici sa COVID-19 i embolijom imaju u prosjeku nižu saturaciju hemoglobina kisikom, brži puls te više vrijednosti CRP-a i leukocita (32).

Dobar prvi korak u dijagnozi plućne embolije je provjeriti vrijednosti D-dimera, naime zbog svoje visoke negativne prediktivne vrijednosti, normalan nalaz gotovo isključuje plućnu emboliju. Vrijednosti D-dimera 1,001-2,5 mg/L pokazuju omjer izgleda od 3,04, a vrijednosti iznad 2,5 mg/L omjer izgleda od 6,79. Zlatni standard u dijagnozi plućne embolije ostaje višeslojna CT angiografija (MSCTA) plućne arterije, iako se ponekad zbog nedostupnosti mogu koristiti alternativni dijagnostički testovi poput ehokardiografije ili ultrazvuka (UZV) vena donjih ekstremiteta. Znakovi dilatacije desne klijetke, McConnell znak ili paradoksalno gibanje septuma na ehokardiografiji su znakovi koji nas mogu uputiti na plućnu emboliju te u određenim slučajevima uz tipičnu kliničku sliku mogu biti indikacija za antikoagulantnu terapiju, isto vrijedi za nalaz duboke venske tromboze na UZV vena donjih ekstremiteta (33).

### 1.2.4. Liječenje

Konsenzusa oko liječenja plućne embolije u COVID-19 bolesnika nema. Prema algoritmu Adams i sur., kod dijagnoze plućne embolije, ako ne postoje kontraindikacije, odlučujemo se za antikoagulantnu terapiju, najčešće nefrakcioniranim ili niskomolekularnim heparinom. Ako se radi o masivnoj plućnoj emboliji sa opterećenjem desne klijetke i rizikom za njenu rupturu ili ishemiju miokarda, preporučuje se perkutana kateterska tromboliza. Kod hemodinamske nestabilnosti i ako nema kontraindikacija, dolazi u obzir sistemska trombolitička terapija. Ako bolesnik ipak nije kandidat za takvu, provodi se otvorena ili perkutana trombektomija (34).



Profilaksa se provodi u pacijenata nakon odvajanja rizika tromboze i krvarenja, što se generalno provodi u svih hospitaliziranih bolesnika. Za koji će se lijek odlučiti ovisi o bolesnikovim komorbiditetima te se takva terapija može nastaviti i do 45 dana nakon otpusta u visokorizičnih bolesnika (35).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj je ovog istraživanja usporediti antropometrijske i laboratorijske karakteristike COVID-19 bolesnika sa i bez embolije pluća te analizirati razlike.

Također je cilj utvrditi koji faktori doprinose razvoju plućne embolije u COVID-19 bolesnika što bi moglo poslužiti za izradu budućih smjernica za prevenciju tromboembolijskih incidenata u SARS-CoV-2 infekciji.

## **2.2. Hipoteze**

1. Veći rizik za plućnu emboliju u COVID-19 bolesnika predstavljaju starija dob, muški spol i veći broj komorbiditeta;
2. Antiagregacijska i/ili antikoagulacijska terapija u kroničnoj terapiji smanjuje broj plućnih embolija u COVID-19 bolesnika;
3. COVID-19 bolesnici sa plućnom embolijom imaju više vrijednosti D-dimera, leukocita i CRP-a u odnosu na COVID-19 bolesnike koji je nisu razvili;
4. Veći je broj umjetno ventiliranih i umrlih u COVID-19 bolesnika koji su razvili plućnu emboliju u odnosu na one koji je nisu razvili.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Ispitanici su COVID-19 bolesnici hospitalizirani na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju 1.1.-31.12.2021.

### 3.2. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u KBC-u Split.

### 3.3. Metode prikupljanja i obrade podataka

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje. Nasumičnim odabirom uzelo se 100 COVID-19 bolesnika u navedenom periodu, 50 onih koji su razvili plućnu emboliju (testna grupa) te 50 onih koji je nisu razvili (kontrolna grupa). Pregledom njihove medicinske dokumentacije došlo se do potrebnih podataka i parametara koji nam služe za usporedbu.

Prikupljeni podatci obrađeni su u programskim paketima *Microsoft Office* za obradu teksta te izradu grafikona i tabličnih prikaza.

Upotrebene su metode deskriptivne statistike i to aritmetička sredina i medijan kao srednja vrijednost numeričkih pokazatelja kvalitete života te standardna devijacija (SD) i interkvartilni raspon (IQR) kao pokazatelji odstupanja oko srednjih vrijednosti.

Ispitivanje razlike u numeričkim varijablama se ispituje T-testom, dok se kod kvalitativnih pokazatelja koristi hi kvadrat ( $\chi^2$ ) test. Razlika u zastupljenosti prethodnih bolesti i vrste terapije se ispituje Z testom za nezavisna mjerenja.

Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12, Tibco, Kalifornija.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split pod brojem 2181-147/01/06/M.S.-22-02.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Demografska obilježja ispitanika

Među COVID-19 bolesnicima učestaliji su muškarci sa prevalencijom od 60%, dok usporedbom testne i kontrolne grupe vidimo da je embolija 1,35 puta učestalija u pacijentica testne grupe. Ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $\chi^2=1,50$ ;  $P=0,221$ ). Podaci su prikazani u Tablici 1.

**Tablica 1.** Ispitanici prema spolu

| Embolija | M  |       | Ž  |       | $\chi^2$ | $P^*$ |
|----------|----|-------|----|-------|----------|-------|
|          | N  | %     | N  | %     |          |       |
| NE       | 33 | 66,00 | 17 | 34,00 | 1,50     | 0,221 |
| DA       | 27 | 54,00 | 23 | 46,00 |          |       |

\*  $\chi^2$  test

U Tablici 2 vidimo da je prosječna dob ispitanika 68 godina, odnosno 65 godina u pacijenata koji nisu razvili emboliju te 71 godina u pacijenata koji su je razvili. Radi se o razlici od 6 godina te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $T=2,07$ ;  $P=0,041$ ).

**Tablica 2.** Ispitanici prema dobi

| Embolija | NE (N=50) |             | DA (N=50) |             | T    | $P^*$ |
|----------|-----------|-------------|-----------|-------------|------|-------|
|          | Medijan   | IQR         | Medijan   | IQR         |      |       |
| DOB      | 65,00     | 51,00-80,75 | 71,00     | 65,75-81,00 | 2,07 | 0,041 |

\* T-test

Veći broj promatranih pacijenata nisu pušači (90%), dok je 2,33 puta veća zastupljenost pušača među pacijentima u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na zastupljenost pušača među pacijentima bez embolije. Rezultati u Tablici 3 pokazuju da ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti pušača ( $\chi^2=1,78$ ;  $P=0,182$ ).

**Tablica 3.** Ispitanici prema navici pušenja

| Pušenje  | NE |        | DA |        | $\chi^2$ | <i>P</i> * |
|----------|----|--------|----|--------|----------|------------|
|          | N  | %      | N  | %      |          |            |
| Embolija | 47 | 94,00% | 3  | 6,00%  | 1,78     | 0,182      |
| DA       | 43 | 86,00% | 7  | 14,00% |          |            |

\*  $\chi^2$  test

U Tablici 4 vidimo da u obje promatrane skupine (ispitna i kontrolna) veći broj pacijenata nije cijepljen (90%). Cijepljenje pacijenata je 2,33 puta učestalije među pacijentima kontrolne skupine u odnosu na promatrane pacijente u kojih je dijagnosticirana embolija, dok ispitivanjem nije utvrđena statistički značajna razlika ( $\chi^2=1,78$ ;  $P=0,182$ ). Među cijepljenim pacijentima u kojih je dijagnosticirana embolija sva 3 su primila Pfizer cjepivo, i to jedan jednu dozu, jedan dvije doze te jedan tri doze. Među cijepljenim pacijentima u kojih nije dijagnosticirana embolija 5 ih je cijepljeno sa 2 doze Pfizera, jedan sa Astrazenecom (2 doze), te jedan sa cjepivom Johnson & Johnson (1 doza).

**Tablica 4.** Ispitanici prema cijepljenju

| Cijepljenje | NE |       | DA |       | $\chi^2$ | <i>P</i> * |
|-------------|----|-------|----|-------|----------|------------|
|             | N  | %     | N  | %     |          |            |
| Embolija    | 43 | 86,00 | 7  | 14,00 | 1,78     | 0,182      |
| DA          | 47 | 94,00 | 3  | 6,00  |          |            |

\*  $\chi^2$  test

U obje promatrane skupine 40 pacijenata (80%) imaju prethodne bolesti, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $\chi^2=0,00$ ;  $P>0,999$ ) (Tablica 5).

**Tablica 5.** Ispitanici prema prethodnim bolestima

| Prethodne bolesti | DA |       | NE |       | $\chi^2$ | <i>P</i> * |
|-------------------|----|-------|----|-------|----------|------------|
|                   | N  | %     | N  | %     |          |            |
| Embolija          | 40 | 80,00 | 10 | 20,00 | 0,00     | >0,999     |
| DA                | 40 | 80,00 | 10 | 20,00 |          |            |

\*  $\chi^2$  test



Najveći broj pacijenata u obje promatrane skupine ima dijagnosticiranu arterijsku hipertenziju (62,5%), dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti hipertenzije među promatranim skupinama ( $P=0,121$ ). Drugi najčešći komorbiditeti među COVID-19 bolesnicima su dijabetes (21,25%), hipotireoza (10%) i hiperlipidemija (8,75%) (Tablica 6).

**Tablica 6.** Lista prethodnih bolesti među ispitanicima

| Embolija                           | NE (N=40) |       | DA (N=40) |       |
|------------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                                    | N         | %     | N         | %     |
| Prethodna bolest                   |           |       |           |       |
| Arterijska hipertenzija            | 28        | 70,00 | 22        | 55,00 |
| Diabetes mellitus                  | 7         | 17,50 | 10        | 25,00 |
| Hipotireoza                        | 4         | 10,00 | 4         | 10,00 |
| Hiperlipidemija                    | 4         | 10,00 | 3         | 7,50  |
| Benigna hiperplazija prostate      | 3         | 7,50  | 1         | 2,50  |
| Atrijska fibrilacija               | 3         | 7,50  | 1         | 2,50  |
| Astma                              | 2         | 5,00  | 1         | 2,50  |
| Depresija                          | 2         | 5,00  | 1         | 2,50  |
| Kronična opstruktivna bolest pluća | 2         | 5,00  | 1         | 2,50  |
| Infarkt mioarda                    | 2         | 5,00  | 1         | 2,50  |
| Multipli mijelom                   | 2         | 5,00  | 1         | 2,50  |
| Kronična bubrežna bolest           | 2         | 5,00  | 0         | 0,00  |
| Ishemijska bolest srca             | 2         | 5,00  | 0         | 0,00  |
| Azbestoza pluća                    | 1         | 2,50  | 2         | 5,00  |
| Cerebrovaskularni inzult           | 1         | 2,50  | 2         | 5,00  |
| Gastritis                          | 1         | 2,50  | 2         | 5,00  |
| Glaukom                            | 1         | 2,50  | 2         | 5,00  |
| Kardiomiopatija                    | 1         | 2,50  | 2         | 5,00  |
| Totalna endoproteza oba kuka       | 1         | 2,50  | 1         | 2,50  |
| Transplantirani bubreg             | 1         | 2,50  | 1         | 2,50  |
| Akutni hepatitis B                 | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Akutni pankreatitis                | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Intracerebralno krvarenje          | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Kronični bronhitis                 | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Mitralna insuficijencija           | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Splenektomija                      | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Stabilna angina pectoris           | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Umjetna mitralna valvula           | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Epilepsija                         | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Giht                               | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Kronični sinusitis                 | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Planocelularni karcinom            | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Subarahnoidalno krvarenje          | 1         | 2,50  | 0         | 0,00  |
| Plućna embolija                    | 0         | 0,00  | 3         | 7,50  |
| Neuralgija trigeminusa             | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Artroza kuka                       | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Psorijaza                          | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Blok lijeve grane                  | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Kronična disekcija torakalne aorte | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Alergijski rinitis                 | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Gastroezofagealna refluksna bolest | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |
| Tranzitorna ishemijska ataka       | 0         | 0,00  | 1         | 2,50  |

Kroničnu terapiju uzimalo je 73% pacijenata te je 1,09 puta učestalija u pacijenata kontrolne skupine u odnosu na pacijente u kojih je dijagnosticirana embolija, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $\chi^2=0,46$ ;  $P=0,499$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7.** Ispitanici prema kroničnoj terapiji

| Kronična terapija |    | DA    |    | NE    |      | $\chi^2$ | $P^*$ |
|-------------------|----|-------|----|-------|------|----------|-------|
| Embolija          | N  | %     | N  | %     |      |          |       |
| NE                | 38 | 76,00 | 12 | 24,00 |      |          |       |
| DA                | 35 | 70,00 | 15 | 30,00 | 0,46 | 0,499    |       |

\*  $\chi^2$  test

U Tablici 8 vidimo da je u obje promatrane skupine najčešća kronična terapija antihipertenziv sa prevalencijom od 73,97%, dok uspoređivanjem obiju skupina nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $P=0,579$ ).

**Tablica 8.** Lijekovi ispitanika prema skupinama

| Embolija                       | NE (N=38) |       | DA (N=35) |       |
|--------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                                | N         | %     | N         | %     |
| Kronična terapija              |           |       |           |       |
| Antihipertenzivi               | 29        | 76,32 | 25        | 71,43 |
| Antiagregacijska terapija      | 9         | 23,68 | 5         | 14,29 |
| Antidijabetici                 | 7         | 18,42 | 8         | 22,86 |
| Antilipemici                   | 6         | 15,79 | 8         | 22,86 |
| Inhibitori protonske pumpe     | 6         | 15,79 | 6         | 17,14 |
| Levotiroksin                   | 4         | 10,53 | 5         | 14,29 |
| Antikoagulacijska terapija     | 3         | 7,89  | 2         | 5,71  |
| Terapija za BHP                | 3         | 7,89  | 0         | 0,00  |
| Vitamin D                      | 2         | 5,26  | 2         | 5,71  |
| Terapija za giht               | 2         | 5,26  | 2         | 5,71  |
| Kortikosteroidi                | 2         | 5,26  | 1         | 2,86  |
| Antidepresivi                  | 2         | 5,26  | 1         | 2,86  |
| Terapija za astmu/KOPB         | 1         | 2,63  | 2         | 5,71  |
| Željezo                        | 1         | 2,63  | 1         | 2,86  |
| Kapi za glaukom                | 1         | 2,63  | 1         | 2,86  |
| Citostatici                    | 1         | 2,63  | 1         | 2,86  |
| Antipsihotici                  | 1         | 2,63  | 1         | 2,86  |
| Oralni hormonski kontraceptivi | 1         | 2,63  | 0         | 0,00  |
| Antiepileptici                 | 1         | 2,63  | 0         | 0,00  |
| Nitrati                        | 1         | 2,63  | 0         | 0,00  |
| Antihistaminici                | 0         | 0,00  | 2         | 5,71  |

Među pacijentima u kojih nije dijagnosticirana embolija učestalije je primijenjena antikoagulacijska/antiagregacijska terapija za 1,57 puta u odnosu pacijente u kojih je dijagnosticirana embolija, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $\chi^2=1,08$ ;  $P=0,298$ ). Od antiagregacijske terapije uglavnom se radilo o acetilsalicilnoj kiselini, dok se kod antikoagulacijske terapije radilo o varfarinu ili novim oralnim antikoagulansima (NOAK) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Ispitanici prema terapiji (antikoagulacijska/antiagregacijska)

| Antikoagulacijska/antiagregacijska terapija | DA |       | NE |       | $\chi^2$ | $P^*$ |
|---------------------------------------------|----|-------|----|-------|----------|-------|
|                                             | N  | %     | N  | %     |          |       |
| Embolija                                    |    |       |    |       |          |       |
| NE                                          | 11 | 22,00 | 39 | 78,00 |          |       |
| DA                                          | 7  | 14,00 | 43 | 86,00 | 1,08     | 0,298 |

\*  $\chi^2$  test

#### 4.2. Laboratorijska obilježja ispitanika

Srednja razina CRP je za 23,05 mg/L veća među pacijentima u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente u kojih embolija nije dijagnosticirana, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $T=1,22$ ;  $P=0,224$ ).

Srednja razina leukocita je za  $4,08 \cdot 10^9/L$  veća u promatranim pacijenata u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente kontrolne skupine, u kojih nije dijagnosticirana embolija, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $T=3,85$ ;  $P<0,001$ ).

Srednja razina D-Dimera je za 19,39 mg/L veća u pacijenata u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente u kojih embolija nije dijagnosticirana, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $T=11,54$ ;  $P<0,001$ ).

Trombociti su bilježili rast u prosjeku za  $86 \cdot 10^9/L$  među promatranim pacijentima u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente u kojih embolija nije dijagnosticirana, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $T=3,56$ ;  $P=0,001$ ).

PV udjeli su za 0,23 boda veći u pacijenta u kojih nije dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente u kojih je dijagnosticirana embolija, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $T=5,23$ ;  $P<0,001$ ).

Srednja razina NT-proBNP je za 952,9 pg/mL veća u pacijenata u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente u kojih embolija nije dijagnosticirana, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike (T=1,83; P=0,070) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Laboratorijske vrijednosti ispitanika

| Embolija                        | NE (N=50) |          | DA (N=50) |         | T     | P*     |
|---------------------------------|-----------|----------|-----------|---------|-------|--------|
|                                 | Prosjek   | SD       | Prosjek   | SD      |       |        |
| CRP (mg/L)                      | 102,794   | 81,27    | 125,84    | 105,576 | 1,22  | 0,224  |
| LEUKOCITI (10 <sup>9</sup> /L)  | 8,588     | 6,128    | 12,67     | 4,307   | 3,85  | <0,001 |
| D-DIMERI (mg/L)                 | 1,913     | 2,325    | 21,305    | 11,651  | 11,54 | <0,001 |
| TROMBOCITI (10 <sup>9</sup> /L) | 236,24    | 96,777   | 322,24    | 140,98  | 3,56  | 0,001  |
| PV-udjel                        | 1,216     | 0,193    | 0,987     | 0,243   | 5,23  | <0,001 |
| NT-proBNP (pg/mL)               | 1077,52   | 2607,145 | 2030,42   | 2586,77 | 1,83  | 0,070  |

\* T-test

### 4.3. Radiološke karakteristike

U Tablici 11 vidimo najčešće nalaze na RTG-u pluća. Inhomogena infiltrativna zasjenjenja su najčešći nalaz sa prevalencijom od 54% u osoba koje su razvile emboliju, odnosno 66% u osoba koje je nisu razvile. Intersticijski infiltrati sa retikularnim crtežom slijede sa prevalencijom od 22% i 14% u osoba koje jesu, odnosno nisu razvile emboliju. 20% bolesnika sa embolijom nije imalo nikakvih infiltrativnih i zastojnih promjena, dok je taj postotak u osoba bez embolije 14%.

**Tablica 11.** Nalazi RTG pluća

| Embolija<br>RTG PLUĆA                   | DA |       | NE |       |
|-----------------------------------------|----|-------|----|-------|
|                                         | N  | %     | N  | %     |
| Inhomogena infiltrativna zasjenjenja    | 27 | 54,00 | 33 | 66,00 |
| Intersticijski infiltrati               | 11 | 22,00 | 7  | 14,00 |
| Bez infiltrativnih i zastojnih promjena | 10 | 20,00 | 7  | 14,00 |
| Grublji plućni crtež                    | 1  | 2,00  | 0  | 0,00  |
| Kondenzirani areali plućnog parenhima   | 1  | 2,00  | 0  | 0,00  |
| Pleuralni izljev                        | 0  | 0,00  | 2  | 4,00  |
| Pleuralni plakovi                       | 0  | 0,00  | 1  | 2,00  |

Plućna embolija zabilježena je na nalazu MSCTA te su tablično unešeni podaci najproksimalnijeg tromba u plućnom stablu. Najčešća je embolija na području segmentalnih

ogranaka sa incidencijom od 38%. Slijedeća je zahvaćenost lobarnih ogranaka u 32% slučajeva. Najproksimalniju emboliju unutar truncus pulmonalis i glavnih plućnih arterija razvilo je 28% bolesnika dok su subsegmentalni ogranaci zahvaćeni u 2% slučajeva (Tablica 12).

**Tablica 12.** Nalaz MSCTA

| MSCTA                                            | N  | %      |
|--------------------------------------------------|----|--------|
| Segmentalni ogranaci                             | 19 | 38,00% |
| Lobarni ogranaci                                 | 16 | 32,00% |
| Truncus pulmonalis sa glavnim plućnim arterijama | 14 | 28,00% |
| Subsegmentalni ogranaci                          | 1  | 2,00%  |

U Tablici 13 vidimo da je srednji broj dana nastupa plućne embolije 11 dana od početka simptoma (IQR=10,00-14,00).

**Tablica 13.** Ispitanici prema danu nastupa plućne embolije

| Embolija                    | DA (N=50) |             |
|-----------------------------|-----------|-------------|
|                             | Medijan   | IQR         |
| Dan nastupa plućne embolije | 11        | 10,00-14,00 |

#### 4.4. Ishodi

Mehanička ventilacija je 1,67 puta učestalije korištena u promatranih pacijenata u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na promatrane pacijente kontrolne skupine u kojih nije dijagnosticirana embolija, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $\chi^2=1,19$ ;  $P=0,275$ ) (Tablica 14).

**Tablica 14.** Ispitanici prema mehaničkoj ventilaciji

| Mehanička ventilacija | NE |       | DA |       | $\chi^2$ | $P^*$ |
|-----------------------|----|-------|----|-------|----------|-------|
| Embolija              | N  | %     | N  | %     |          |       |
| NE                    | 44 | 88,00 | 6  | 12,00 | 1,19     | 0,275 |
| DA                    | 40 | 80,00 | 10 | 20,00 |          |       |

\*  $\chi^2$  test

U obje promatrane skupine (ispitna i kontrolna) veći broj pacijenata imao je pozitivan ishod liječenja (88%). Smrtni ishod je 1,75 puta učestaliji među pacijentima u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na pacijente kontrolne skupine, dok ispitivanjem nije utvrđena statistički značajna razlika ( $\chi^2=0,92$ ;  $P=0,338$ ) (Tablica 15).

**Tablica 15.** Ispitanici prema ishodu liječenja

| Smrt     | NE |        | DA |        | $\chi^2$ | $P^*$ |
|----------|----|--------|----|--------|----------|-------|
|          | N  | %      | N  | %      |          |       |
| Embolija | 46 | 90,00% | 4  | 8,00%  | 0,92     | 0,338 |
| NE       | 46 | 90,00% | 4  | 8,00%  |          |       |
| DA       | 43 | 86,00% | 7  | 14,00% |          |       |

\*  $\chi^2$  test

## **5. RASPRAVA**

COVID-19 predstavlja jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema u posljednje vrijeme djelujući ne samo kao zdravstvena ugroza, već i narušavajući mentalno zdravlje populacije. Prema metaanalizi Chen i sur. koja je uključila više od milijun ljudi među zemljama u razvoju, stres i depresivno raspoloženje su simptomi koje je prijavilo gotovo 30% ljudi s time da su najviše simptoma vezane uz mentalno zdravlje prijavljivali studenti medicine (38%), ostali studenti (30%) i obiteljski liječnici (27%). Među ostalim poremećajima mentalnog zdravlja spominju se anksiozni poremećaji, nesanica i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) (36).

Post-COVID-19 je dodatno stanje koje smanjuje kvalitetu života bolesnika. Čak 63,87% pacijenata prijavilo je 6 mjeseci nakon preboljene infekcije jedan ili više dugoročnih simptoma od kojih su najčešći umor, mišićna slabost i blaga dispneja. Post-COVID-19 ili dugi COVID-19 stanje je o kojem se još nedovoljno zna i koje je prema svemu sudeći bolje spriječiti nego liječiti (37).

U našem istraživanju dokazano je da su generalno muškarci ti koji češće razvijaju plućnu emboliju u sklopu COVID-19 dok su u usporedbi sa kontrolnom skupinom žene češće pogođene embolijom za 1,35 puta. Također je starija dob predstavljala statistički značajan rizični faktor za emboliju te je testna skupina bila za 6 godina starija od kontrolne. Metaanaliza Gomez i sur. koja obuhvaća skoro 6000 pacijenata potvrđuje navedene rezultate vezane za muški spol sa omjerom izgleda od 1.59 dok starija dob nije predstavljala statistički značajan rizični faktor za plućnu emboliju (28).

Iako većinu pacijenata u našoj studiji čine nepušači, zastupljenost pušača među pacijentima sa embolijom je 2,33 puta veća nego u pacijenata bez embolije. Studija Riyahi i sur. koja je obuhvatila 413 COVID-19 pacijenata također prikazuje pušenje kao rizični faktor za emboliju (38).

Procijepljenost ispitivane populacije iznosi svega 10%, ali i dalje je cijepljenih 2,33 puta više u kontrolnoj nego u testnoj skupini. Istraživanje Law i sur. prikazuje incidenciju plućne embolije u cijepljenih i necijepljenih kroz tri različite virusne varijante. Relativni rizik za plućnu emboliju u COVID-19 bolesnika iznosi 3,89 za necijepljene kod Omicron varijante, dok je taj rizik kod Delta varijante 3,2. Kombinirani efekt cjepiva za vrijeme Delta i Omicron varijante također se pokazao signifikantnim u smanjenju incidencije plućne embolije (39).

Rezultati pokazuju da 80% COVID-19 bolesnika ima prisutne komorbiditete, iako nije prisutna razlika među pacijentima sa embolijom i bez nje. Najčešće prisutne bolesti su arterijska



hipertenzija, dijabetes, hipotireoza i hiperlipidemija iako nije nađena statistički značajna razlika između testne i kontrolne grupe u incidenciji tih komorbiditeta. Studija Budimir Mršić i sur. promatrala je rizične čimbenike za emboliju u COVID-19 i definirala slijedeće komorbiditete: arterijska hipertenzija (43,58%), diabetes mellitus (14,10%) i karcinomi (12,82%). Većina ispitanika imala je prisutan barem jedan komorbiditet (82,06%) (40).

Nađeno je da 73% pacijenata uzima neku kroničnu terapiju, s time da je 1,09 puta učestalija u osoba bez prisutne embolije. Među najčešćim korištenim lijekovima u osoba sa razvijenom plućnom embolijom nalaze se antihipertenzivi (71,43%), antidiabetici (22,86%) i antilipemici (22,86%). Kod 18% COVID-19 bolesnika prijavljeno je uzimanje antiagregacijske i/ili antikoagulacijske terapije, s time da je 1,57 puta učestalije primjenjivana u kontrolnoj grupi koja nije razvila emboliju. Iako rezultat nije statistički značajan ( $P=0,298$ ), u praksi vidimo redovito profilaktičko davanje antikoagulansa COVID-19 bolesnicima. U metaanalizi Kamel i sur. dokazano je da terapijske doze, ali i profilaktičke doze antikoagulansa smanjuju mortalitet u osoba sa COVID-19 i rizikom za plućnu emboliju. Kronična antikoagulantna terapija nije se pokazala statistički značajnom u smanjenju mortaliteta, ali možda ima tendenciju smanjenja incidencije plućne embolije u COVID-19 pacijenata (41).

Slijedeći parametri pokazuju rast u odnosu na kontrolnu skupinu u kojih nije manifestirana embolija: CRP za 23,05 mg/L, leukociti za  $4,08 \cdot 10^9/L$ , D-dimeri za 19,39 mg/L, trombociti za  $86 \cdot 10^9/L$  te NT-proBNP za 952,9 pg/mL. PV udjel je jedini laboratorijski nalaz koji je obilježen padom od 0,23 bodova u odnosu na kontrolnu skupinu. Metaanaliza Wu i sur. također pokazuje više vrijednosti leukocita, D-dimera i CRP-a u osoba sa embolijom u sklopu COVID-19, kao i više vrijednosti APTT-a i fibrinogena što odgovara općem upalnom zbivanju, ali i prokoagulatnom stanju (42). Trombocitopenija se obično javlja u 5-41,7% pacijenata, ali u blažem obliku ( $100-150 \cdot 10^9/L$ ) te je povezana za težom kliničkom slikom i većom stopom mortaliteta. Smatra se da bi takva potrošna trombocitopenija mogla biti imunoso posredovana (43). NT-proBNP odražava miokardijalnu ozljedu pod utjecajem SARS-CoV-2 i hemodinamski stres miokarda, prema tome ima bitnu ulogu u dijagnozi i liječenju srčanog zatajenja. Dakle više vrijednosti NT-proBNP povezane su sa težom kliničkom slikom i većim mortalitetom. U studiji Caro-Codon i sur. analizirana je grupa od 396 ljudi i došlo do povišenih vrijednosti u 48,5% pacijenata sa srednjom vrijednošću od 847.5 pg/mL (220.5-3625.5) na prijemu i srednjom maksimalnom vrijednošću od 1047.0 pg/mL (267.0-4648.5) (44). Vrijednosti PV-a promatrane su

u studiji Tang i sur. u 183 pacijenata te su zabilježene više vrijednosti u preminulih za 0,15 što je bilo povezano sa težom kliničkom slikom i većom stopom tromboembolijskih komplikacija. Srednja vrijednost kod umrlih iznosila je 1,19 (1,10-1,25), a ukupna smrtnost 11,47% (45).

U našem istraživanju pokazali smo da su glavni nalazi na RTG-u pluća inhomogena infiltrativna zasjenjenja (60%) i retikularni intersticijski crtež (18%), dok 17% pacijenata nije imalo nikakvih infiltrativnih i/ili zastoynih promjena. Prema istraživanju Martinez Comorro i sur. 69% pacijenata na prijemu te 80% pacijenata tijekom hospitalizacije ima neki od pozitivnih nalaza na RTG-u. Najčešće se radi o retikularnom crtežu, zasjenjenju po tipu mliječnog stakla ili konsolidacijama sa multifokalnom distribucijom. Promjene su obično smještene bilateralno i periferno sa predominacijom u donjim plućnim poljima. Slijedeće po zastupljenosti su konsolidacije i zasjenjenja po tipu mliječnog stakla sa unilateralnom distribucijom u srednjim i gornjim plućnim poljima. Negativan nalaz tipičan je za početni stadij bolesti te ne isključuje infekciju. Atipični nalazi koji se javljaju u 3% pacijenata su lobarna konsolidacija, čvorovi, milijarni rasap, kavitacija i pleuralni izljev (46). Nalazi na RTG-u kod plućne embolije dosta su nespecifični i suptilni te se kreću od kardiomegalije, povećane plućne arterije, atelektaza, konsolidacija do smanjenog plućnog vaskularnog crteža. Iz tog razloga RTG pluća ne koristi se rutinski za dijagnozu plućne embolije u COVID-19 bolesnika (47).

Rezultati pokazuju distribuciju tromba na MSCTA vodeći se prema najproksimalnijem trombu u plućnom stablu: 38% u segmentalnim, 32% u lobarnim, 28% u centralnim te 2% u subsegmentalnim ograncima. Istraživanje Poyiadji i sur. također prikazuje lokalizaciju tromba u plućnom stablu i dolazi do slijedećih rezultata: 51% u segmentalnim, 31% u lobarnim, 13% u centralnim te 5% u subsegmentalnim ograncima (2). Srednji broj dana nastupa plućne embolije u našem istraživanju bio je 11 dana od početka simptoma (IQR=10,00-14,00). U studiji Ameri i sur. vidimo da je srednji broj dana nastupa plućne embolije od početka simptoma 15 dana (9-24) (48).

U našem istraživanju također vidimo da je mehanička ventilacija 1,67 puta učestalije korištena u promatranih pacijenata u kojih je dijagnosticirana embolija u odnosu na promatrane pacijente kontrolne skupine u kojih nije dijagnosticirana. Isto tako vidimo da je smrtni ishod 1,75 puta učestaliji u testnoj skupini sa embolijom iako bez statistički značajne razlike. U metaanalizi Gomez i sur. uočavamo veći rizik za mehaničku ventilaciju među

pacijentima sa plućnom embolijom te veći rizik za primitak u JIL među pacijentima sa razvijenom embolijom. Za mortalitet nema statistički značajnih razlika između testne i kontrolne skupine (28).

Važno je napomenuti kako ovo istraživanje obuhvaća kratak vremenski period i mali broj ispitanika. Stoga kako bismo imali bolji uvid i statistički značajnije rezultate potrebna su dodatna istraživanja na većemu broju ispitanika.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Starija dob predstavlja rizični faktor za plućnu emboliju u COVID-19 bolesnika, dok se muški spol i veći broj komorbiditeta nisu pokazali statistički značajnima.
2. Antiagregacijska i/ili antikoagulacijska terapija kao kronična terapija nije se pokazala statistički značajnom u smanjenju incidencije plućne embolije.
3. COVID-19 bolesnici sa plućnom embolijom imaju više vrijednosti D-dimera i leukocita u odnosu na COVID-19 bolesnike koji je nisu razvili, dok se CRP nije pokazao statistički značajnim.
4. Veći je broj umjetno ventiliranih i umrlih u COVID-19 bolesnika koji su razvili plućnu emboliju u odnosu na one koji je nisu razvili iako bez statističke značajnosti.

## **7. LITERATURA**

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54.
2. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, O Hadied M, Bhargava P, Khanna K i sur. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology.* 2020;297(3):335-8.
3. Johns Hopkins university and medicine. Coronavirus resource center [Internet]. Baltimore US: Johns Hopkins university and medicine; 2022 [citirano 17. svibnja 2022]. Dostupno na: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. COVID-19 – izvješće HZJZ-a [Internet]. Republika Hrvatska: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [citirano 17. svibnja 2022]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>
5. Uddin M, Mustafa F, A Rizvi T, Loney T, Al Suwaidi H, Al-Marzouqi AHH i sur. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses.* 2020;12(5):526.
6. Van der Valk JPM, In't Veen JCCM. SARS-CoV-2: The relevance and prevention of aerosol transmission. *J Occup Environ Med.* 2021;63(6):395-401.
7. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature reviews microbiology.* 2022;20:270-84.
8. Booth A, Reed AB, Ponzio S, Yassaee A, Aral M, Plans D i sur. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
9. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells.* 2021;10(2):206.
10. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020;66:35-41.
11. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C i sur. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome. *Cardiovascular Revasc Med.* 2021;23:107-13.
12. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14-22.

13. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B i sur. Tools and techniques for Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e00228-20.
14. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C i sur. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(7):981-6.
15. Wang YH, Wu CC, Bai CH, Lu SC, Yang YP, Lin YY i sur. Evaluation of the diagnostic accuracy of COVID-19 antigen tests: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the chinese med assoc.* 2021;84(11):1028-37.
16. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: a review. *Radiography (Lond).* 2021;27(2):682-7.
17. Gavriatopoulou M, Ntasis-Stathopoulos I, Koromoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG i sur. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine.* 2020;21(2):167-79.
18. De Lemos Neto M, Alexandre RCV, Morra ROG, Da Paz JAS, Barroso SPC, Resende AC i sur. Use of glucocorticoids and azithromycin in the therapy of COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2021;73(6):1513-9.
19. Al-Abdoun 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. doi: 10.1016/j.cct.2021.106272.
20. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51:3372-90.
21. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):202-21.
22. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Internat Jour of Infect Dis.* 2021;114:252-60.
23. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y i sur. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet.* 2022;399:924-44.



24. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.
25. Li Y, Liang M, Gao L, Ahmed MA, Uy JP, Cheng C i sur. Face masks to prevent transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2021;49(7):900-6.
26. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2022;17(3):e0263580.
27. Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, Xiao D, Li YY, Li YJ i sur. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;111:154-63.
28. Gomez CA, Sun CK, Tsai IT, Chang YP, Lin MC, Hung IY i sur. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16025.
29. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020;69(12):1181-9.
30. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D i sur. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiov Drugs and Th*. 2020;35(2):215-29.
31. Cau R, Pacielli A, Fatemeh H, Vaudano P, Arru C, Crivelli P i sur. Complications in COVID-19 patients: characteristics of pulmonary embolism. *Clin imag*. 2021;77:244-9.
32. Hauguel-Moreau M, Hajjam ME, De Baynast Q, Vieillard-Baron A, Lot AS, Chinet T i sur. Occurrence of pulmonary embolism related to COVID-19. *Journ of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;52(1):69-75.
33. Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, Davis GA, Giri JS, Horowitz J i sur. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the coronavirus disease 2019 pandemic: a position paper from the national PERT consortium. *Chest*. 2020;158(6):2590-01.
34. Adams E, Broce M, Mousa A. Proposed algorithm for treatment of pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:282-5.
35. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):12-24.

36. Chen J, Zhang SX, Yin A, Yáñez JA. Mental health symptoms during the COVID-19 pandemic in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:05011.
37. Ma Y, Deng J, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Long-term consequences of COVID-19 at 6 months and above: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6865.
38. Riyahi S, Dev H, Behzadi A, Kim J, Attari H, Raza SI i sur. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study. *Radiology*. 2021;301:426-33.
39. Law N, Chan J, Kelly C, Auffermann WF, Dunn DP. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg Radiol*. 2022. doi:10.1007/s10140-022-02039-z.
40. Budimir Mršić D, Perković-Tabak L, Čavar M, Luetić A, Petričević M, Dolić K. Pulmonary embolism associated with COVID-19 occurs in predominantly elderly patients with comorbidities: a single center retrospective study. *Gerontol Geriatr Med*. 2021. doi: 10.1177/23337214211017398.
41. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol*. 2021;31(3):e2180.
42. Wu T, Zou Z, Yang D, Luo X, Jiang L, Xia Z i sur. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2021;50(2):284-93.
43. Fard MB, Fard SB, Ramazi S, Atashi A, Eslamifar Z. Thrombosis in COVID-19 infection: role of platelet activation-mediated immunity. *Thrombosis J*. 2021. doi: 10.1186/s12959-021-00311-9.
44. Caro-Codon J, Rey JR, Buno A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon S i sur. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):456-64.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2020. doi: 10.1111/jth.14768.
46. Martinez Chamorro E, Diez Tascon A, Ibanez Sanz L, Ossaba Velez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiología*. 2021;63:56-73.

47. Trunz LM, Lee P, Lange SM, Pomeranz CL, Needleman L, Ford RW i sur. Imaging approach to COVID-19 associated pulmonary embolism. *Int J of Clinic Practice*. 2021. doi: 10.1111/ijcp.14340.
48. Ameri P, Inciardi RM, Di Pasquale M, Agostoni P, Bellasi A, Camporotondo R i sur. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: characteristics and outcomes in the cardio-COVID Italy multicenter study. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):1020-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovog istraživanja usporediti antropometrijske i laboratorijske karakteristike COVID-19 bolesnika sa i bez embolije pluća te analizirati statistički značajne razlike i utvrditi koji faktori doprinose razvoju plućne embolije.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje. Nasumičnim odabirom uzelo se 100 COVID-19 bolesnika u periodu 1.1.-31.12.2021., 50 onih sa plućnom embolijom te 50 onih bez nje. Ispitivanje razlike u numeričkim varijablama se ispituje T-testom, dok se kod kvalitativnih pokazatelja koristi  $\chi^2$  test. Razlika u zastupljenosti prethodnih bolesti i vrste terapije se ispituje Z testom za nezavisna mjerenja.

**Rezultati:** Većinu COVID-19 bolesnika čine muškarci (60%) kao i većinu pacijenata sa embolijom (54%). Srednja dob bolesnika je za 6 godina veća u testnoj grupi. Pušenje kao navika je 2,33 puta češće u osoba sa embolijom, a cijepljenje 2,33 puta češće u osoba bez embolije. U 80% pacijenata imamo prisutne komorbiditete kojima predvodi arterijska hipertenzija (62,5%). Antikoagulacijska i/ili antiagregacijska terapija češća je 1,57 puta u kontrolnoj grupi. CRP, leukociti, D-dimeri, trombociti i NT-proBNP bilježe rast u testnoj grupi u odnosu na kontrolu. U prosjeku se embolija javljala 11 dana od početka simptoma sa najčešćim nalazom u segmentalnim ograncima (38%). Mehanička ventilacija je 1,67 puta češće korištena u bolesnika sa embolijom. Smrtni slučaj je 1,75 puta češći u bolesnika sa embolijom.

**Zaključci:** Starija dob predstavlja rizični faktor za plućnu emboliju, dok se muški spol i veći broj komorbiditeta nisu pokazali statistički značajnima. Antiagregacijska i/ili antikoagulacijska terapija kao kronična terapija nije se pokazala statistički značajnom u smanjenju incidencije plućne embolije. Bolesnici sa plućnom embolijom imaju više vrijednosti D-dimera i leukocita u odnosu na COVID-19 bolesnike koji je nisu razvili, dok se CRP nije pokazao statistički značajnim. Veći je broj umjetno ventiliranih i umrlih u testnoj u odnosu na kontrolnu grupu iako bez statističke značajnosti.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Clinical features of SARS-CoV-2 hospitalized patients with and without pulmonary embolism

**Objectives:** The aim of this study is to compare the anthropometric and laboratory findings of COVID-19 patients with and without pulmonary embolism and to analyze statistically significant differences to determine which factors contribute to the development of pulmonary embolism.

**Subjects and methods:** We conducted a retrospective cohort study with randomly selected 100 COVID-19 patients in the period of 1.1.-31.12.2021., 50 who developed pulmonary embolism and 50 who did not. T-test was used for examining the differences in the numerical variables, while for the qualitative indicators  $\chi^2$  test was used. The difference in the prevalence of previous diseases and the type of therapy was examined using the Z-test for independent measurements.

**Results:** Most COVID-19 patients are men (60%) as well as most patients who developed pulmonary embolism (54%). The mean age is by 6 years higher in the test group. Smoking is 2.33 times more common in patients with PE, whilst vaccination is 2.33 times more common in patients without PE. 80% of patients have comorbidities with arterial hypertension being the most common one (62.5%). Anticoagulation and/or antiplatelet therapy is 1.57 times more common in the control group. CRP, leukocytes, D-dimers, platelets, and NT-proBNP have higher values in the test group in regards to the controls. In average 11 days were needed from the beginning of the symptoms to the development of pulmonary embolism with the most common location being the segmental branches (38%). Mechanical ventilation was 1.67 times more commonly used in patients with PE. Also there have been 1.75 times more death cases in patients with PE.

**Conclusions:** Older age presents a risk factor for the development of PE, whilst male gender and the number of comorbidities did not show any statistical significance. Anticoagulation and/or antiplatelet therapy did not show any statistically significant reduction in PE. Patients with PE generally have higher values of D-dimers and leukocytes while CRP was not shown as a statistically significant risk factor. There have been more mechanically ventilated patients in the test group, as well as more deaths but without statistical significance.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**OPĆI PODACI:**

**Ime i prezime:** Ante Salečić

**Datum rođenja:** 24.05.1997.

**Mjesto rođenja:** Korčula, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Lumbarda 677, 20263 Lumbarda

**E-mail:** saleicante@yahoo.com

**OBRAZOVANJE:**

2004.-2012. – Osnovna škola Petra Kanavelića u Korčuli

2012.-2016. – Opća gimnazija Petra Šegedina u Korčuli

2016.-2022. – Medicinski fakultet u Splitu

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog i njemačkog jezika