

Hormonski status štitne žlijezde u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije

Baković, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:171:369805>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Baković

**HORMONSKI STATUS ŠTITNE ŽLIJEZDE U BOLESNIKA S TEŠKIM OBLIKOM
SARS-COV-2 INFEKCIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

doc. dr. sc. Anteo Bradarić-Šlujo

Split, rujan 2023.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Štitna žlijezda	2
1.2. SARS-CoV-2 infekcija.....	6
1.2.1. Epidemiologija	6
1.2.2. Etiopatogeneza.....	6
1.2.3. Klinička slika.....	9
1.2.4. Teški oblik SARS-CoV-2 infekcije.....	10
1.2.5. Dijagnostika.....	12
1.2.6. Prevencija	13
1.2.7. Liječenje.....	14
1.3. Poremećaji štitnjače u bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom.....	15
2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	17
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	19
3.1. Ispitanici i metode	20
3.2. Statistička analiza	20
4. REZULTATI	21
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČAK.....	29
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	31
8. SAŽETAK	38
9. SUMMARY.....	40

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru, doc.dr.sc. Anteu Bradariću, na pomoći i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir na njejoj pomoći, podršci, zabavnim trenucima i prijateljskom pristupu pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem se i dr.sc. Marku Kumriću za pomoć pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim prijateljima i kolegama koji su me pratili svih ovih godina na fakultetu, poslu i u životu; koji su me podržavali i bodrili i bez kojih bi cijeli put bio mnogo teži.

Najveće zahvale idu mojoj obitelji, a prije svega roditeljima i bratu, na svemu uloženom u mene proteklih godina. Kratkim danima i dugim noćima, potpora za moj cilj nikada nije izostala. Hvala za savjete, kritike, ohrabrenje, strpljenje, mir i sve ostalo što je imalo ključnu ulogu u ostvarenju ovog mog cilja.

Ovim radom zatvaram jedno veliko poglavlje svog života i započinjem novo, hrabro i s optimizmom.

POPIS OZNAKA I KRATICA

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

fT₄ – slobodni tiroksin (engl. *free thyroxine free triiodothyronine*)

fT₃ – slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*)

TRH – hormon koji otpušta tireotropin (engl. *Thyrotropin releasing hormone*)

TSH – tireotropni hormon (engl. *Thyroid stimulating hormone*)

ATP – adenzin-trifosfat

TSH-R – receptor za tireotropin

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom-koronavirus-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2*)

COVID-19 – koronavirusna bolest 2019 (engl. *Corona Virus Disease-19*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

mRNA – glasnička RNA (eng. *messenger RNA*)

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

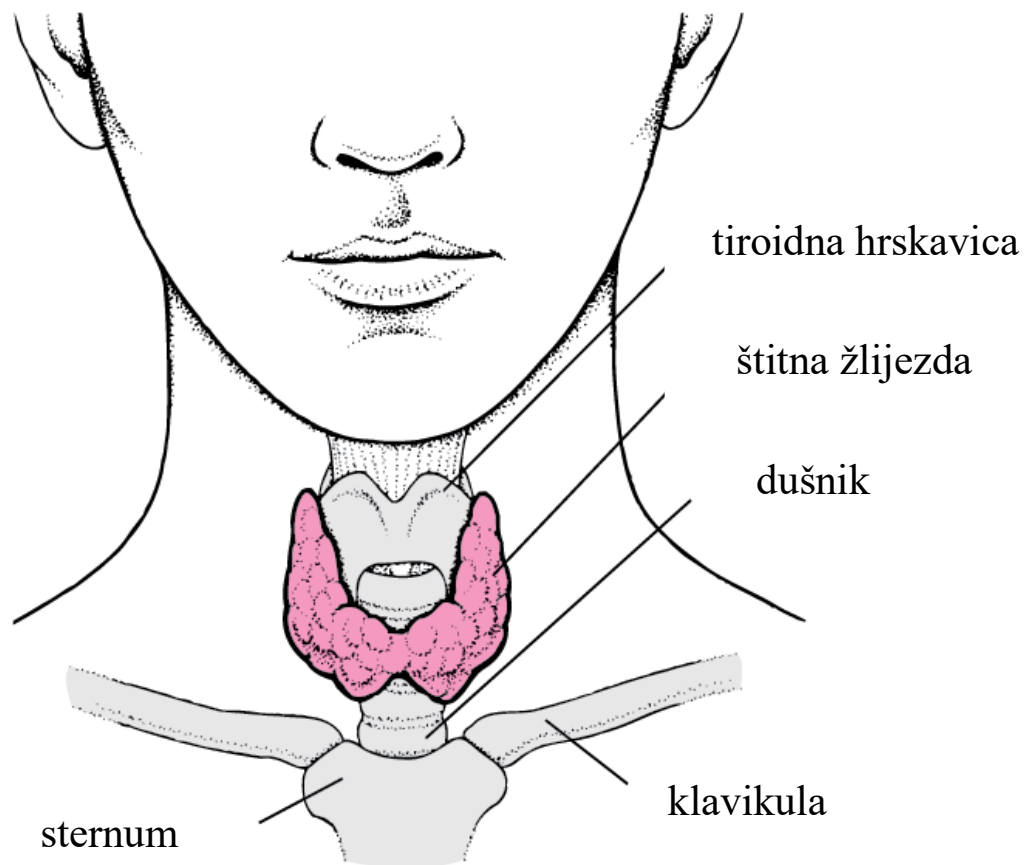
ARDS – akutni respiratorni distres sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*)

JIL – Jedinica intenzivnog liječenja

UVOD

1.1. Štitna žlijezda

Štitna žlijezda (lat. *glandula thyroidea*) ili štitnjača je endokrina žlijezda smještena u području prednje strane vrata. Štitnu žlijezdu čine lijevi i desni režanj, međusobno povezani suženjem ili istmusom (lat. *isthmus glandulae thyroideae*). Na Slici 1 prikazano je kako makroskopski promatrano štitnjača svojim oblikom podsjeća na slovo H - okomite sastavnice slova H predstavljaju lijevi i desni režanj žlijezde, dok vodoravna poveznica slova H simbolizira suženi dio žlijezde (1). Masa štitnjače kod odraslih iznosi 15-20g (2).



Slika 1. Topografski prikaz štitne žlijezde i pojedinih okolnih struktura. Preuzeto i prilagođeno prema: *Braunstein GD, Overview of the thyroid gland. Merck manual [internet]; 2022 [citirano 2.rujna 2023.]. Dostupno na: <https://www.merckmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/thyroid-gland-disorders/overview-of-the-thyroid-gland>*

Štitnjača je s vanjske strane ovijena vezivnom ovojnicom. S unutarnje strane od ovojnice se odvajaju vezivni tračci koji pregrađuju tkivo štitnjače u režnjiće. Opskrba žlijezde arterijskom

krvlju osigurana je gornjim i donjih štitnim arterijama, a u rijetkim slučajevima može se pronaći i peta arterija, *a. thyroidea ima*. U istraživanju Kara i suradnika pronađena je u 2,3% ispitanika (3).

Štitna žlijezda izlučuje tri važna hormona:

- Trijodtironin (T3)
- Tiroksin (T4)
- Kalcitonin

Na slici 2 prikazana je histološka građa štitnjače. Štitnjača se sastoji od brojnih folikula koji su mjesto sinteze tiroidnih hormona te parafolikularnih C-stanica u međustaničnoj tekućini koje luče kalcitonin. Folikuli se sastoje od sloja kubičnih epitelnih stanica koje obavijaju unutrašnjost folikula ispunjenu koloidom (2).



Slika 2. Histološka građa štitnjače. Lijeva strelica pokazuje kubični epitel. Desna strelica pokazuje parafolikularnu C-stanicu. Preuzeto i prilagođeno prema: *Klatt EC. The University of Utah Eccles Health Science Library. 2018. The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. [citirano 2.rujna 2023.] Dostupno na: <https://webpath.med.utah.edu/HISTHTML/NORMAL/NORM045.html>*

Za sintezu tiroidnih hormona nužan je jod. Potrebna količina joda za normalnu sintezu tiroidnih hormona je otprilike 1 gram tjedno, unosi se hranom i apsorbira u probavnom sustavu. Od ukupne količine joda u organizmu za sintezu hormona koristi se 20%, a ostatak biva izlučen. Jod iz krvi ulazi u kubične epitelne stanice putem natrij-jod simportera procesom olakšane difuzije. Natrij-jod simporter istovremeno u stanicu unosi dva iona natrija i jedan ion joda. Taj prijenos joda ide suprotno koncentracijskom gradijentu što je omogućeno koncentracijskim gradijentom natrija kojega održava natrij-kalij ATP crpka. Normalna koncentracija joda u kubičnom epitelu je otprilike dvadeset puta veća od koncentracije u krvi. Nakon ulaska u stanicu kubičnog epitela, jod iz stanice nastavlja put u folikul kontratransportom s kloridnim ionima. Na tom putu, na apikalnoj membrani kubičnih stanica, nalazi se enzim peroksidaza. Peroksidaza u kombinaciji s vodikovim peroksidom pretvara jod u njegov oksidirani oblik koji je potreban za sintezu hormona štitnjače. Nedostatak enzima peroksidaze ili poremećaj njegove strukture je među najčešćim nasljednim uzrocima poremećaja sinteze hormona štitnjače (2, 4).

Golgijev aparat i endoplazmatski retikulum kubičnih epitelnih stanica sintetiziraju glikoprotein tireoglobulin. Tireoglobulin sadržava aminokiseline tirozin koje su osnova za sintezu jodtirozinskih ostataka iz kojih će se naposljetku sintetizirati hormoni. Tireoglobulin se luči u koloid folikula gdje slijedi njegova organifikacija. Organifikacija tireoglobulina je proces spajanja oksidiranog joda s tirozinom pri čemu nastaju jodtirozinski ostatci – monojodtirozin i dijodtirozin. Spajanjem jodtirozinskih ostataka nastaju hormoni štitnjače. Vezanje monojodtirozina i dijodtirozina stvara molekulu trijodtironina (T₃). Vezanje dvije molekule dijodtirozina stvara molekulu tiroksina (T₄). Novonastali hormoni štitnjače još su uvijek vezani unutar molekule tireoglobulina i od nje se odvajaju unutar lizosoma u kubičnim epitelnim stanicama u procesu izlučivanja hormona iz folikula u krv. T₄ i T₃ se u krvi vežu za plazmatske bjelančevine sintetizirane u jetri, prvenstveno globulin i prealbumin. Afinitet tih bjelančevina za vezanje hormona je velik stoga se hormoni vrlo postepeno otpuštaju i ulaze u stanice. Po ulasku u stanice hormoni se vežu za unutarstanične bjelančevine odakle se ponovno otpuštaju i postepeno ostvaruju učinke (2).

Hormoni štitnjače djeluju na brojne organe i procese u organizmu. Njihovi učinci ostvaruju se genskim i negenskim djelovanjem. Negenski učinci hormona štitnjače manifestiraju se unutar nekoliko minuta i uključuju utjecaj na ionske kanale, srce i hipofizu. Genski učinci ostvaruju se

putem receptora za hormone štitnjače koji se nalazi u jezgri stanice, najčešće u direktnom kontaktu s genskim lancem (2). Aktivacija receptora potiče transkripciju gena što naposljetku dovodi do sinteze raznih enzima i drugih bjelančevina koji onda uzrokuju promjene u organskim sustavima (2). U tablici 1 prikazani su neki od najvažnijih učinaka hormona štitnjače. U fetalnom razdoblju vrlo je važna normalna razina hormona radi pravovremenog razvoja mozga. Nedostatak hormona u tom periodu dovodi do mentalne zaostalosti. U periodu izraženog rasta djeteta nedostatak hormona može onemogućiti fiziološki razvoj skeletnog sustava, dok višak hormona dovodi do ubrzanog, ali skraćenog, perioda rasta zbog preranog zatvaranja epifiznih ploča (2,5). Osim već spomenutih učinaka, hormoni štitnjače djeluju i na gastrointestinalni sustav promjenom pokretljivosti, mišićni sustav, utječu na raspoloženje i spavanje, spolni sustav i druge endokrine žlijezde.

Tablica 1. Učinci hormona štitnjače

↑ bazalni metabolizam	↑ potrošnja kisika
↑ frekvencija srca	↑ metabolizam ugljikohidrata
↑ kontraktilnost srca	↑ anabolizam proteina
↑ frekvencija, dubina disanja	↑ lipoliza ili sinteza lipida

Prikaz dijela promjena uzrokovanih hormonima štitnjače. Preuzeto i prilagođeno prema: *Shahid M. A, Ashraf M. A, Sharma S. Physiology, Thyroid hormone. StatPearls [internet]. 2023. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>*

Regulacija razine lučenja hormona štitnjače odvija se preko osovine hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda mehanizmom negativne povratne sprege. Iz hipotalamusa se izlučuje hormon koji otpušta tireotropin (TRH). TRH krvlju dolazi do prednjeg režnja hipofize gdje se veže na receptore i stimulira izlučivanje TSH. Osim TSH, TRH potiče i lučenje prolaktina. Izlučeni TSH svoje djelovanje ostvaruje vezanjem za receptore (TSH-R) koji se nalaze na bazolateralnoj membrani kubičnih epitelnih stanica folikula štitnjače. Lučenjem hormona štitnjače njihova koncentracija u

krvi raste što daje negativan signal za daljnje lučenje TSH. Na taj se način osigurava homeostaza razine hormona potrebna za fiziološko funkcioniranje organizma (2,5).

1.2. SARS-CoV-2 infekcija

COVID-19 (*eng. Coronavirus disease 19*) ili koronavirusna bolest je zarazna bolest dišnog sustava uzrokovana SARS-CoV-2 virusom koji spada u skupinu RNA virusa (6). Bolest se prvi put pojavila krajem 2019. godine u kineskom gradu Wuhanu odakle se velikom brzinom proširila svijetom. Prvi slučaj izvan Kine zabilježen je u siječnju 2020. godine. Do ožujka 2020. godine u svijetu je zabilježeno više od sto tisuća slučajeva infekcije koronavirusom. Posljedično, Svjetska zdravstvena organizacija (*eng. World Health Organization – WHO*) je u ožujku 2020. godine proglasila stanje pandemije (7, 8).

1.2.1. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije do današnjeg je dana na svijetu ukupno zabilježeno 770,437,327 slučajeva bolesti. Najveći broj bolesti zabilježen je u Europi, ukupno 275,987,083 slučaja, a najveći broj bolesti u jednoj samostalnoj državi je zabilježen u Sjedinjenim Američkim Državama, ukupno 103,436,829, i u Kini, ukupno 99,306,563. Veliki broj slučajeva završio je smrtnim ishodom. Ukupni broj smrti uzrokovanih koronavirusnom bolesti je 6,956,900 (7). Službeni podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) i Vlade Republike Hrvatske pokazuju da u Hrvatskoj broj zabilježenih slučajeva od pojave bolesti do danas iznosi 1.274.834. Ukupni broj smrtnih slučajeva je 18.318 (9). U pregledu podataka HZJZa od prvog zabilježenog slučaja do kraja 2022. godine naznačeno je kako su komorbiditeti i starija dob česti faktori rizika kod preminulih bolesnika. Prosječna dob preminulih osoba iznosila je 76,8 godina. 55% preminulih bili su muškarci, 45% žene (10).

1.2.2. Etiopatogeneza

SARS-CoV-2 virus spada u skupinu koronavirusa (*lat. Coronaviridae*), rod betakoronavirusi. Ukupno je, do sada, otkriveno 7 ljudskih koronavirusa: 229E, OC43, NL63,

HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. SARS-CoV i MERS-CoV su vrste koronavirusa koji su ovom stoljeću već izazivali epidemije. Brzina širenja tih virusa je manja u usporedbi sa SARS-CoV-2 virusom, no smrtnost je znatno veća (tablica 2).

Tablica 2. Usporedba karakteristika zaraze humanim koronavirusima

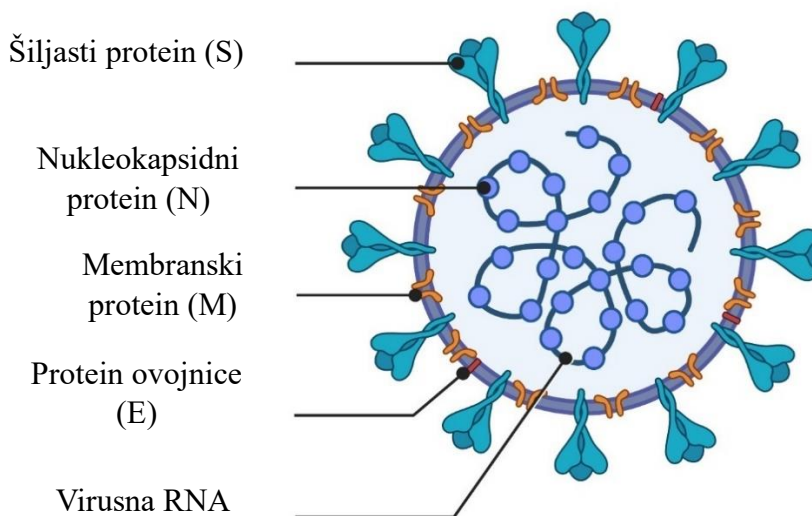
	SARS-CoV-2	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Broj zaraženih	8096	2494	36 401 583
Smrtnost	10%	37%	1,4%
Stopa prijenosa	3	<1	3-4

Preuzeto i prilagođena prema: Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13:202

Koronavirusi su građeni od nukleinske kiseline i strukturnih proteina (slika 3).

Koronavirusi se ubrajaju u RNA viruse s jednolančanom RNA (engl. *single-stranded RNA virus*, ssRNA). RNA se po ulasku u stanicu ponaša kao glasnička RNA (mRNA) i osigurava replikaciju virusa. Unutar virusne RNA nalaze se geni za sintezu važnih strukturnih proteina virusa: nukleokapsidni protein (N), membranski protein (M), protein ovojnice (E) i šiljasti protein (S).

Struktura koronavirusa



Slika 3. Struktura koronavirusa. Preuzeto i prilagođeno prema: King J, Kosinski-Collins M, Sundberg E. Coronavirus structure, vaccine and therapy development. Biophysical society [citirano 13. rujna 2023.]. Dostupno na: <https://www.biophysics.org/blog/coronavirus-structure-vaccine-and-therapy-development>

Analiza genoma koronavirusa pokazala je veliku sličnost (96,2%) s koronavirusom nađenim kod šišmiša u Kini. Taj podatak naveo je na zaključak da se osnovno podrijetlo virusa koji je zarazio čovjeka nalazi u zaraženim šišmišima (11,12). Daljnje analize pokazale su da se receptor-vezujuća domena šiljka (S) u koronavirusu izoliranom iz pangolina razlikovala od koronavirusa izoliranog iz šišmiša samo u jednoj aminokiselini. Taj podatak može ukazivati na mogućnost da je SARS-CoV-2 kod čovjeka zapravo mutirana kombinacija virusa iz šišmiša i pangolina (12).

Infekcija bez kontakta sa životinjama je također moguća i jedan je od glavnih razloga brzog širenja bolesti. Virus se lako širi s čovjeka na čovjeka kapljicama i bilo kakvim nazofaringealnim ili orofaringealnim sekretom koji se ispušta pri kašljanju, kihanju, čak i pri običnom razgovoru. Chilamakuri i Agarwal su u svojoj studiji naveli da bi izloženost oka infektivnom aerosolu mogao biti još jedan od mogućih načina za ulazak virusa u organizam (13). Također, prema Rimmerovoj studiji kod trudnih žena moguća je transmisija virusa transplacentarno na fetus (14).

Još jedan mogući put infekcije jest preko bilo koje površine s kojom smo u dnevnom kontaktu. Virus je pokazao jako dobru sposobnost za održanje na neživim površinama (nekoliko dana) zbog čega je potencijal za infekciju još veći (13).

Nakon ulaska u organizam, virus se veže za angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) receptor za kojeg ima veliki afinitet. ACE2 receptor se nalazi na površini mnogih stanica u organizmu, a posebno su brojni na stanicama dišnog epitela u plućima te u bubrezima. Dio virusa koji se spaja na ACE2 receptor je šiljasti protein (S). Koristeći membranske proteaze stanice domaćina koje djeluju na podjedinice šiljastog (S) proteina, događaju se strukturno-konformacijske promjene šiljka koje na posljetku dovode do fuzije membrana virusa i stanice i ulaska virusne RNA u stanicu. Ulaskom virusne RNA u stanicu započinje proces replikacije virusa koji koristi mehanizme i organele stanice domaćina.

1.2.3. Klinička slika

Koronavirusna bolest ima inkubacijski period u rasponu 3-14 dana, a najčešće 4-7 dana na čemu su temeljene i mjere samoizolacije. Bolest može biti asimptomatska ili simptomatska.

Asimptomatska je ona bolest kod koje je infekcija virusom potvrđena laboratorijski, ali nisu zabilježeni simptomi bolesti. Takav oblik češći je kod mlađih ljudi. U metaanalizi Kronbichlea i suradnika, koja je obuhvatila 34 studije, prosječna dob asimptomatskog pacijenta bila je 31 godina, a vjerojatnost asimptomatske infekcije opadala je s dobi (15). Prema drugoj metaanalizi koja je obuhvatila 28 studija, otprilike 25% svih slučajeva jesu asimptomatski slučajevi. Iako su laboratorijski pokazatelji bili uredni, kod određenog broja asimptomatskih pacijenata radiološkim pretragama nađeni su nalazi plućnih infiltrata po tipu zamućenog stakla (16). S epidemiološkog stajališta, asimptomatska bolest predstavlja znatan izazov jer omogućuje širenje bolesti koje je teško suzbiti bez upotrebe znatnih resursa.

Simptomatska bolest najčešće započinje sljedećim simptomima: glavobolja, faringitis, suhi kašalj (75%), dispneja i pritisak u prsima, povišena tjelesna temperatura (91,7%), mučnina i proljev, privremeni gubitak osjeta mirisa (anosmija), privremeni gubitak osjeta okusa (ageuzija) mialgija i opća malaksalost (75%) (17). Prema težini simptoma bolest se može podijeliti u nekoliko kategorija.

Blagi oblik bolesti se definira kao bolest bez komplikacija. Simptomi uključuju malaksalost, glavobolju, vrućicu, mialgiju, grlobolju i kašalj. Kod blagog oblika izostaju komplikacije (dehidracija, otežano disanje) (18).

Srednje teški oblik bolesti označava teže simptome bolesti kod odraslih osoba. Moguća je pneumonija, ali ne teškog oblika i bez potrebe za oksigenoterapijom na običnom zraku uz saturaciju krvi kisikom iznad 93% (18).

Teški oblik bolesti kod djece znači pojavu teške pneumonije s jednim od sljedećih znakova: $SpO_2 \leq 90\%$ ili cijanoza (centralna), dispneja, promjene svijesti, konvulzije. Za odrasle osobe teški oblik bolesti je pojava obostrane pneumonije uz tahipneju (>30) ili respiratorna insuficijencija uz potrebu oksigenoterapije radi $SpO_2 \leq 93\%$ na običnom zraku (18)

Kritični oblik bolesti označava progresiju bolesti uz pojavu ARDSa (akutni respiratorni distress sindrom) ili sepse. Pojavljuju se i akutni poremećaji drugih sustava kao što su šok, koagulopatije ili promjena stanja svijesti (18).

1.2.4. Teški oblik SARS-CoV-2 infekcije

Kod oboljelih sa simptomatskom bolesti simptomi se obično javljaju unutar 8 do 10 dana od izloženosti virusu. Otprilike 20% simptomatskih bolesnika ima teški (15%) ili kritični (5%) oblik koronavirusne bolesti. Rizični faktori za razvoj teških oblika bolesti su dob > 75 godina, šećerna bolest, hipertenzija, maligne bolesti, transplantacija, druge kardiovaskularne i respiratorne bolesti (19). Teški oblik bolesti uključuje oštećenja više organskih sustava radi ekspresije ACE2 receptora u brojnim sustavima, što omogućuje ulaz virusa u stanice domaćina (20). Patofiziološki mehanizam koji dovodi do teškog oblika jest hiperinflamatorni odgovor imunološkog sustava koji dovodi do razvoja citokinske oluje. ACE2 receptori izraženi su i na imunološkim stanicama kao što su makrofagi i monociti koji nakon infekcije SARS-CoV-2 virusom prekomjerno luče proinflamatorne citokine u koje ubrajamo IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF- α , MIP-1 α i kemokine (20).

Teški oblik COVID-19 infekcije u respiratornom sustavu znači teška pneumonija uz razvoj akutnog respiratornog distress sindroma (engl. ARDS) i respiratorne insuficijencije. Prema jednoj studiji, od svih pacijenata koji razviju COVID-19 pneumoniju, kod 42% će se razviti ARDS. Također, od svih pacijenata koji su s pneumonijom zaprimljeni u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), čak 61-81% će razviti ARDS (21). ARDS se obično razvija 8-10 dana od pojave simptoma.

Važno je pomno pratiti pacijenta kako bi se eventualni znakovi ARDSa prepoznali što ranije. Dva parametra koja je vrijedno pratiti kod takvih pacijenata jesu saturacija krvi kisikom (SpO_2) i frekvencija udisaja. Više od 30 udisaja u minuti i/ili $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ su znakovi da je pacijent razvio tešku bolest. Posljedice ARDS-a jesu difuzno alveolarno oštećenje uz formiranje hijalinih membrana, infiltraciju intersticija limfocitima i edem (21,22). Prema studiji u Singapuru, povišena razina CRP-a zajedno s neutrofilijom u krvi i limfopenijom su znakovi bolesnika za kojeg je izgledno da će trebati mehaničku ventilaciju (21). Zhang i suradnici u svojoj su studiji pokazali da su razine D-dimera, CRPa i prokalcitonina statistički značajno korelirale s težinom bolesti; veća razina laboratorijskih parametara je odgovarala težoj bolesti (22). Smrtnost kao rezultat COVID-19 ARDS-a veća je od smrtnosti ARDS-a nevezanog za infekciju koronavirusom. Faktori rizika koji pogoršavaju prognozu su starija dob, kronične i maligne bolesti, autoimune bolesti i bolesti srca i pluća (21).

Još jedna karakteristika koronavirusne bolesti jest protrombotska koagulopatija. Prema Wangu i suradnicima, 71,4% osoba umrlih od koronavirusne bolesti zadovoljava kriterije za dijagnozu DIKa (23). Daljnji nalazi koji ovome govore u prilog jesu da se kod umrlih od COVID-19 ARDSa nerijetko nalazi trombotska mikroangiopatija (23). Oštećenjem endotelnih stanica koje nastaje kao posljedica infekcije virusom, smanjuje se fibrinoliza te istovremeno aktiviraju putevi komplementa i stvaranje trombina. Posljedično, dolazi do nastanka mikrotromba što oštećuje male krvne žile (24).

U kardiovaskularne komplikacije teškog oblika bolesti ubrajaju se ozljeda miokarda, akutni koronarni sindrom, kardiogeni šok, aritmije. U malih krvnim žilama javljaju se i trombotske komplikacije.

Akutno oštećenje bubrega česta je komplikacija COVID-19 infekcije. Različite studije zabilježile su različite udjele pacijenata kod kojih se oštećenje bubrega dogodilo pa je tako jedna studija u Kini pokazala da je do 29% oboljelih razvilo akutno oštećenje bubrega. U toj je studiji oštećenje nastalo unutar 14 dana od hospitalizacije (25). Američka studija je pokazala veći udio pacijenata s akutnim oštećenjem, 37%, a $\frac{1}{3}$ tih oštećenja dogodila se unutar 24 sata od hospitalizacije (25).

U gastrointestinalnom sustavu simptomi su većinom opće prirode i više sugeriraju blaži oblik bolesti. Patološkom analizom pronađeni su također znakovi mikrovaskularnih trombotskih oštećenja. Obzirom na značajnost ACE2 receptora u patofiziologiji infekcije, zanimljiv je podatak

da je ekspresija ACE2 receptora u kolonu veća nego u ostalim organima. Činjenica da glavni simptomi teških oblika koronavirusne bolesti najčešće nisu vezani uz probavni sustav govori u prilog zaključku da oštećenje i zahvaćenost organa infekcijom nisu linearno povezani s količinom eksprimiranih ACE2 receptora (26).

Endokrine komplikacije najčešće su povezane s već postojećim kroničnim bolestima kao što je šećerna bolest ili s rizičnim faktorima poput pretilosti. U jednom američkom istraživanju s početka pandemije navedeno je kako je 24% hospitaliziranih i 32% zaprimljenih u jedinicu intenzivne njege imali šećernu bolest u anamnezi (25,27).

Čest neurološki symptom koji nije isključivo vezan uz teški oblik bolesti jest privremeni gubitak osjeta mirisa (anosmija) i okusa (ageuzija) (25).

1.2.5. Dijagnostika

Pravodobna i precizna dijagnostika bolesti ključna je za efektivno suzbijanje širenja bolesti. Dijagnostički testovi mogu se podijeliti u 3 skupine s obzirom na supstrat čiju prisutnost otkrivaju: virusni genom, antigen ili antitijela.

Najčešće korišteni testovi za dijagnostiku jesu polimerazna lančana reakcija nakon obrnutog prepisivanja (engl. *Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) i brzi antigenski testovi (engl. *rapid antigen test*, RAT)

RT-PCR je metoda otkrivanja prisutnosti dijelova virusnog genoma i smatra se zlatnim standardom za otkrivanje inficiranih osoba. Radi se u pouzdanoj metodi koja kao uzorak koristi bris nazofarinksa kojeg se analizira u opremljenim laboratorijima. Test se sastoji od 2 dijela. U prvom dijelu virusna RNA se prevodi u komplementarnu DNA. U drugom dijelu testa prethodno sintetizirani primeri dodaju se u uzorak i njihova uloga je da amplificiraju ciljane gene. Fluorescentne sonde također su dodane u uzorak u drugoj fazi i daju fluorescentni signal ovisan o količini ciljanog gena. Jači fluorescentni signal znači veću prisutnost ciljanog gena. Nedostatak ovog testa je potreba posebne opreme i stručnog osoblja za njegovo izvođenje što ograničava primjenu. Trajanje testa je nekoliko sati (28,29).

Druga naširoko prihvaćena vrsta testiranja na koronavirus je brzi antigenski test. Radi se o imunokromatografskom testu čija svrha je lako dostupna i visoko pouzdana informacija o potencijalnoj infekciji bilo koje osobe koronavirusom. Uzorak za brzi antigenski test isti je kao i za PCR, no za dobijanje konačnog rezultata nije potrebna sofisticirana oprema. Nakon uzimanja uzorka pomiješa ga se s prethodno pripremljenom otopinom i ukapa na testnu pločicu. Test sadrži

monoklonska protutijela na nukleokapsidni (N) antigen i daje pozitivan rezultat ako se u otopini s uzorkom nalazi spomenuti antigen. Rezultati se dobijaju kroz 30 minuta (30). Studija provedena 2022. godine pokazala je da je jedan od ključnih faktora u pouzdanosti brzih antigenskih testova pravilno uzimanje i pohranjivanje uzorka za test. Razlog tome je činjenica da je brzi antigenski test namijenjen upotrebi šire javnosti, uključujući nemedicinske djelatnike, što značajno povećava mogućnost nepravilnog uzorkovanja. Bez pravilnog uzorkovanja, brzi antigenski test ne može se mjeriti s RT-PCR metodom (31).

1.2.6. Prevencija

Radi brzine i jednostavnosti širenja virusa, prevencija novih infekcija vrlo je brzo postala jednako važna kao i liječenje postojećih slučajeva. SARS-CoV-2 virus se širi aerosolom i dobro se održava na neživim površinama, stoga su glavne mjere prevencije maske za lice te redovita i detaljna higijena i dezinfekcija svih površina s kojima se dolazi u kontakt te mjere socijalne distance od 2 metra međusobne udaljenosti.

Dodatne mjere prevencije i zaštite od teškog oblika bolesti jesu cjeviva.

mRNA-1273 (Moderna) je cjepivo koje sadrži mRNA koja je modificirana i kodira proteinski šiljak (S). Učinkovitost je cjeviva u sprječavanju infekcija 93,2%, dok je učinkovitost u sprječavanju teškog oblika bolesti 98,2%. Cjepivo se primjenjuje u 2 doze, a visoka učinkovitost (>90%) održana je i četiri mjeseca nakon druge doze (32).

BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) je mRNA cjepivo formirano kao lipidna nanočestica. mRNA kodira koronavirusni šiljak (S) protein. Cjepivo se pokazalo kao učinkovito, sprječavajući infekciju u 95% slučajeva uz dobar sigurnosni profil. Kratkotrajna bol na mjestu uboda, umor i glavobolja mogu se pojaviti nakon primanja cjeviva. Cjepivo se daje u 2 doze (33).

ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) je COVID-19 cjepivo koje za poticanje imunološkog odgovora koristi vektor u obliku adenovirusa. Vektor nosi kod za strukturni spike (S) ili šiljak glikoprotein. Učinkovitost cjeviva je izmjerena na 70,4% za osobe koje su primile obje doze cjeviva (34).

Ad26.COV2. S (Johnson&Johnson) je također vektorsko cjepivo. To je jednodozno cjepivo koje koristi adenovirusni vektor i kodira S protein u stabilnom konformacijskom obliku, što znači u obliku kakav je prije kontakta s ACE2 receptorom. Učinkovitost cjeviva 14 dana nakon primanja

iznosila je 66,9%, a 28 dana nakon primanja 66,1%. Veća učinkovitost izmjerena je za zaštitu od teških oblika bolesti – 76,7% nakon 14 dana, 85,4% nakon 28 dana (35).

1.2.7. Liječenje

Trenutni pristupi liječenju sastoje se od antivirusnih lijekova, imunomodulatora, neutralizirajućih protutijela te stanične i genske terapije. Liječenje i lijekove protiv koronavirusne bolesti možemo podijeliti na 2 pristupa – antivirusno liječenje te lijekovi i postupci koji ciljaju domaćina (36,37).

Remdesivir je nukleotidni predlijek. Njegov aktivni oblik djeluje kao inhibitor enzima RNA-polimeraze važnog u procesu replikacije koronavirusa (38,39). Učinkovitost remdesivira je kontroverzna tema radi oprečnih rezultata studija. Dvije različite studije pokazale su korist remdesivira u liječenju bolesti. Rizik od hospitalizacije i/ili smrti smanjen je za 87% u usporedbi s placebo (40). Također, vrijeme oporavka odraslih osoba hospitaliziranih zbog COVID pneumonije skraćeno je u usporedbi s placebo (41). Suprotno tome, veliko istraživanje u Kini pokazalo je da nema značajnijih razlika kod pacijenata koji su liječeni remdesivirom u odnosu na one liječene standardnim postupcima (42,43).

Molnupiravir je ribonukleozidni predlijek. Molnupiravir smanjuje rizik hospitalizacije i smrti za 50 % za pacijente s blagim i srednjim oblikom bolesti (44,45).

Baricitinib je JAK1/JAK2 inhibitor. Blokira citokine i receptore za faktore rasta i na taj način smanjuje aktivnost imunskih stanica. Koristi se u liječenju reumatoidnog artritisa. Metaanaliza koja je obuhvatila više randomiziranih kontrolnih istraživanja pokazala je da je liječenje hospitaliziranih bolesnika JAK inhibitorima, u koje spada baricitinib, vrlo učinkovito. Rizik od potrebe za mehaničkom ventilacijom i ECMO-m smanjuje se za 36%, dok je rizik od smrti smanjen za 43% (46).

Steroidni lijekovi često su sastavni dio terapije u liječenju koronavirusne bolesti, posebice težih oblika bolesti. Deksametazon se u studiji s preko 6000 ispitanika pokazao kao učinkovit u smanjenju smrtnosti nakon 28 dana kod pacijenata na kisiku ili invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (47). Budezonid je inhalacijski steroid koji se pokazao učinkovit u smanjenju incidencije teških oblika bolesti kod osoba inficiranih COVIDom (48).

1.3. Poremećaji štitnjače u bolesnika sa SARS-CoV-2 infekcijom

SARS-CoV-2 u ljudskom organizmu napada sve stanice s eksprimiranim ACE2 receptorom. Hipotalamus-hipofiza-štitnjača os smatra se jednim od mjesta potencijalnih oštećenja kao posljedica infekcije. Direktna ili indirektna ozljeda hipofize u bolesnika s COVID-19 opisana je kao jedan od mogućih uzroka sekundarnog hipotireoidizma (49). Nadalje, kod bolesnika su opisani slučajevi tiroidne disfunkcije s posljedičnim novonastalim ili opetovanim poremećajima hormonskog statusa štitne žlijezde bilo u tijeku bolesti ili nedavne infekcije SARS-CoV-2 virusom. Postoji i mogućnost da hormonski poremećaji poput sindroma niskog T_3 imaju ulogu u određivanju težine infekcije kod nekih bolesnika (50). Kao mogući razlog pogoršanja hormonskog statusa u bolesnika koji se liječe od poremećaja štitnjače navodi se lošija kontrola i kvaliteta liječenja bolesti štitnjače uzrokovana promjenama organizacije i prioriteta zdravstvenog sustava u pandemijskom razdoblju (51).

Povezanost teškog oblika COVID -19 i sindroma niskog T_3 pripisuje se prvenstveno sistemnom upalnom odgovoru (52). Povišena razina IL-6 koja je povezana s lošijom prognozom COVID-19, smanjuje sintezu slobodnih hormona fT_3 (engl. *free triiodothyronine*) i fT_4 (engl. *free thyroxine*) i ima ulogu u patofiziologiji sindroma niskog T_3 (53,54,55,56). Studija Mullera i suradnika uspoređivala je poremećaje štitnjače kod teških bolesnika s i bez COVID-19 infekcije (57). Rezultati studije pokazali su nižu serumsku koncentraciju TSH i višu serumsku koncentraciju CRP-a u bolesnika s COVID-19 u odnosu na bolesnike bez infekcije. Nadalje, razina fT_4 je bila povišena u bolesnika s COVID-19, a serumske razine slobodnog T_3 su bile približno jednako u bolesnika s COVID-19 i bolesnika koji nisu imali COVID-19 zbog mogućeg preklapanja sindroma niskog T_3 i tireotoksikoze u sklopu subakutnog bezbolnog tireoiditisa (57).

U retrospektivnoj THYRCOV studiji koja se bavila utvrđivanjem prevalencije tireotoksikoze i hipotireoze u bolesnika s COVID-19, tireotoksikoza je utvrđena u 20%, a hipotireoza u 5% bolesnika (58). Tireotoksikoza je bila povezana s duljom hospitalizacijom i većom smrtnosti hospitaliziranih bolesnika (58). Također, visoka razina IL-6 bila je obrnuto proporcionalna koncentraciji TSH u bolesnika s tireotoksikozom (58). Nadalje, pokazalo se da je koncentracija fT_3 obrnuto proporcionalna intenzitetu sistemnog upalnog odgovora (59). Razine TSH i fT_3 snižene su tijekom akutne faze bolesti i rekonvalescencije. S druge strane, pojedina istraživanja su zabilježila u bolesnika s COVID-19 normalne razine hormona štitnjače, a snižene

razine TSH u fazi akutne bolesti koje su se normalizirale tijekom oporavka (59,60). Mogući uzrok snižene razine TSH u akutnoj fazi bolesti jest direktno ili indirektno oštećenje hipofize (49,60).

Tiroidna disfunkcija uzrokovana SARS-CoV-2 virusom obično je reverzibilna. Pokazalo se da bolesnici s bolestima štitnjače u anamnezi nemaju lošiju prognozu ni veći rizik od brže progresije bolesti iako nije do kraja utvrđeno imaju li niže koncentracije hormona utjecaja na težinu kliničke slike koja će se razviti (51). Lijekovi koji se primjenjuju u terapiji koronavirusne bolesti, kao što su glukokortikoidi i heparin mogu utjecati na sekreciju hormona štitnjače i određivanje njihove stvarne koncentracije u krvi, time otvarajući mogućnost za pogrešnu dijagnozu poremećaja štitnjače (51).

2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj ovog istraživanja ispitati dinamiku hormonskog statusa štitnjače u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja.

Hipoteze:

1. Serumska koncentracija TSH bit će veća 7. i 14. dana u usporedbi s danom zaprimanja u jedinicu intenzivnog liječenja.
2. Serumska koncentracija fT_3 bit će veća 7. i 14. dana u usporedbi s danom zaprimanja u jedinicu intenzivne liječenja.
3. Serumska koncentracija fT_4 bit će veća 7. i 14. dana u usporedbi s danom zaprimanja u jedinicu intenzivnog liječenja.
4. Ne postoji povezanost serumske razine TSH i dobi u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo istraživanje provedeno je u KBC Split u vremenu od prosinca 2021. godine do svibnja 2022. godine. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split. Svi su ispitanici informirani o istraživanju te su sukladno tome potpisali informirani pristanak za isto.

3.1. Ispitanici i metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 43 ispitanika te su svi ispitanici promatrani kao jedna skupina. Svi ispitanici bolovali su od teškog oblika koronavirusne bolesti. Po primitku u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) KBC-a Split ispitanici su podvrgnuti endotrahealnoj intubaciji zbog svog teškog kliničkog stanja – teška acidoza s $\text{pH} < 7,2$ i teška hipoksemija ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$, $\text{SaO}_2 < 90\%$). Kriteriji isključenja ispitanika iz istraživanja su: srčano zatajenje, bubrežno zatajenje, zatajenje jetre, nadomjesna terapija vitaminom D, maligna bolest i autoimuna bolest. Za potrebe ovog istraživanja prikupljeni su podaci iz medicinske dokumentacije KBC-a Split. Prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, indeks tjelesne mase (ITM), trajanje bolesti pri prijemu u bolnicu, trajanje bolesti pri prijemu u JIL-a, duljina hospitalizacije, vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji, cjepni status ispitanika, prisustvo nozokomijalnih infekcija, uz anamnestičke podatke o prisustvu šećerne bolesti, hipertenzije, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularne bolesti, malignih tumora i preboljenog cerebrovaskularnog infarkta. Laboratorijski parametri su uključivali vrijednosti: TSH, fT_3 , fT_4 koji su praćeni 7. i 14. dana hospitalizacije.

3.2. Statistička analiza

Podaci su analizirani programom MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgium, verzija 20.4.1) i Prism 6 za Windows (verzija 6.01, GraphPad, La Jolla, CA, USA). Apsolutnim brojem (N) ili postotkom (%) prikazani su kategorički podaci. Kontinuirani podaci prikazani su kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija (SD) ili medijan (interkvartilni raspon). Kao test normalnosti distribucije kvantitativnih podataka koristio se Kolmogorov-Smirnovljev test. Spearmanov koeficijent korelacije koristili smo pri određivanju povezanosti skupina podataka. Prikazani su grafovi povezanosti zajedno s koeficijentom korelacije r (ρ) i P -vrijednošću. Dinamika serumskih koncentracija hormona štitnjače analizirana je Friedmanovim testom s post hoc Conoverovim testom. U svim analizama, P -vrijednost manja od 0,05 je smatrana statistički značajnom.

4. RESULTATI

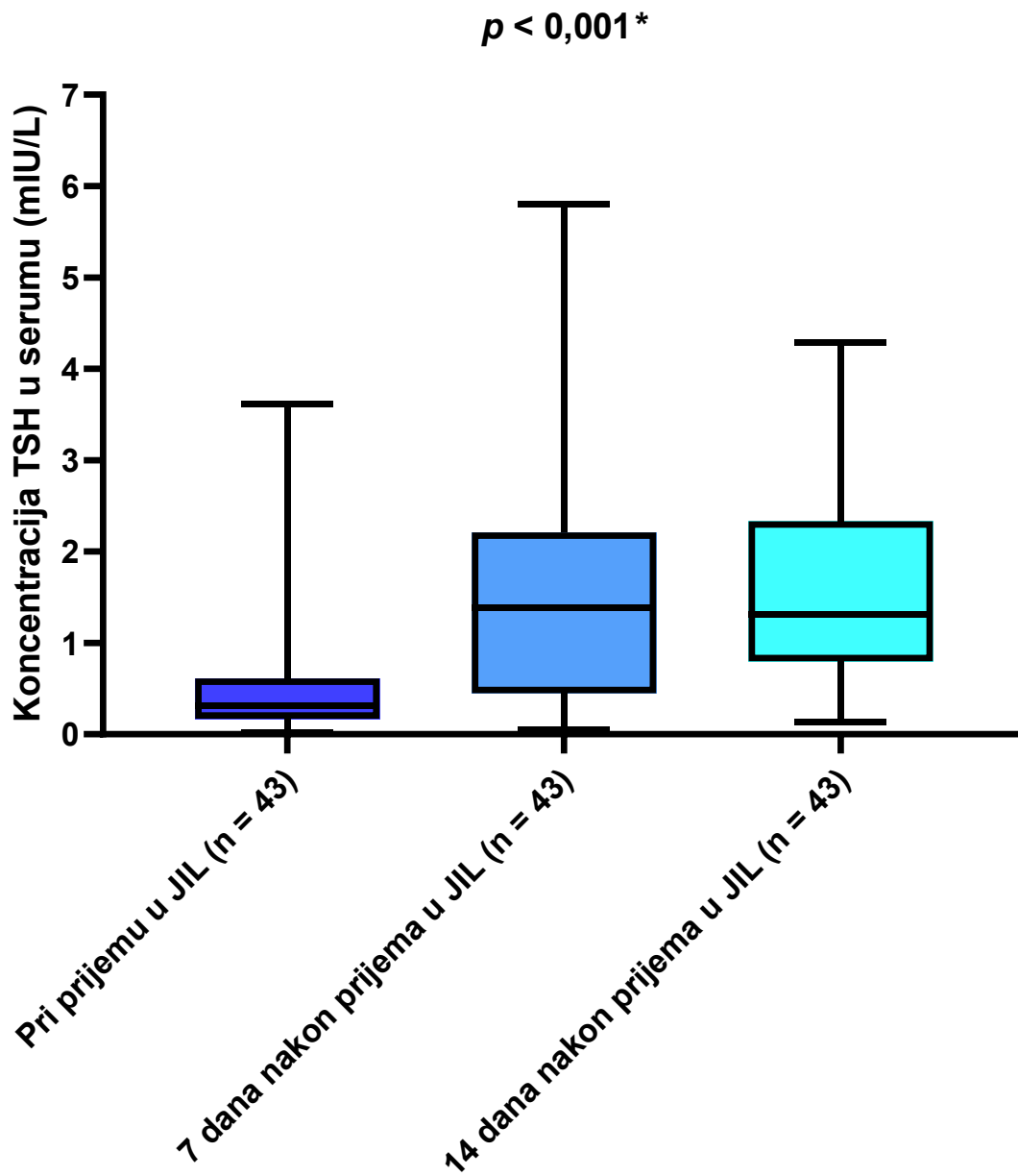
U studiju su bili uključeni muški ispitanici s teškim oblikom COVID-19. Prosječna dob bila je $56,1 \pm 7,3$ godine. Bolesnici su u prosjeku primljeni u bolnicu nakon $8,9 \pm 3,1$ dana od početka bolesti, a medijan hospitalizacije u JIL bio je 16 dana. Od komorbiditeta, nešto manje od pola bolesnika su bili hipertoničari (48 %), a dislipidemiju je imalo čak 86 % bolesnika. Četvrtina bolesnika bili su potpuno procijepljeni (25,6 %). Temeljne karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Osnovna obilježja ispitanika

Parametri	Bolesnici s teškim oblikom COVID-19 (n=43)
Dob (godine)	$56,1 \pm 7,3$
ITM (kg/m^2)	$28,4 \pm 3,7$
Trajanje bolesti pri prijemu u bolnicu (dani)	$8,9 \pm 3,1$
Trajanje bolesti pri prijemu u JIL-u (dani)	$12,1 \pm 4,1$
Duljina hospitalizacije (dani)	16 (12 – 24)
Vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji (dani)	$10,5 \pm 7,1$
Aktivno pušenje (n, %)	6 (14 %)
Arterijska hipertenzija (n, %)	21 (48,8 %)
DM (n, %)	5 (11,6 %)
Dislipidemija (n, %)	37 (86 %)
Nozokomijalne infekcije (n, %)	23 (53,5 %)
Potpuna cijepjenost (n, %)	11 (25,6 %)

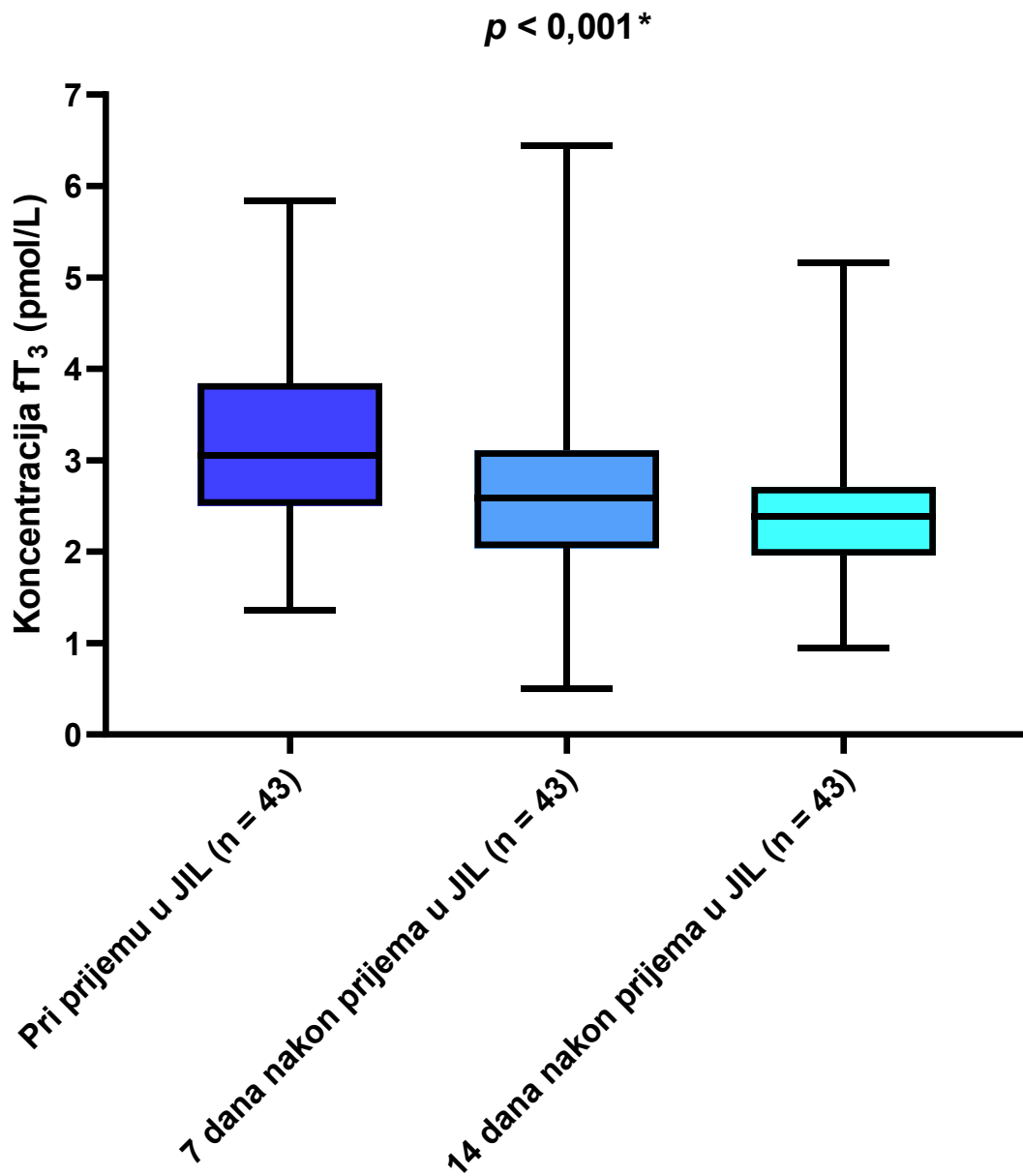
Podaci su prikazani kao aritmetička sredina \pm SD, n (%) ili medijan (interkvartilni raspon). Kratice: DM: šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*), ITM: Indeks tjelesne mase.

Promatrajući razine serumskog TSH, rezultati su pokazali da je protekom vremena došlo do postepenog statistički značajnog porasta vrijednosti TSH u krvi ($0,30$ ($0,16$ - $0,62$) mIU/L vs $1,39$ ($0,45$ - $2,20$) mIU/L vs $1,30$ ($0,79$ - $2,28$) mIU/L) ($p < 0,001$) (Slika 5).



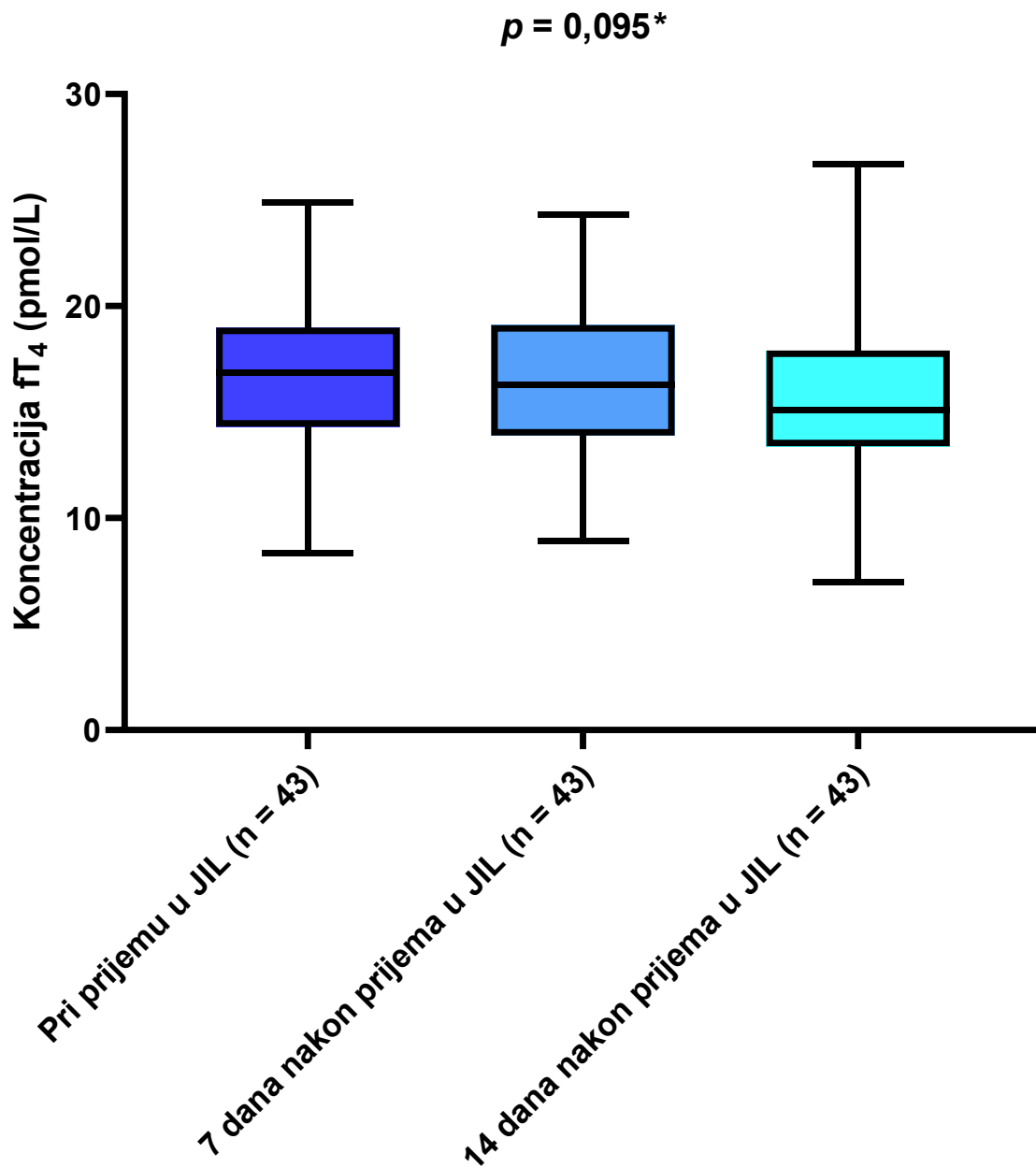
Slika 5. Dinamika serumske koncentracije TSH tijekom hospitalizacije
*Friedman test s post hoc Conoverovim testom.

Usporedbe vrijednosti koncentracija fT_3 i fT_4 pokazale su različite rezultate. Usporedbom koncentracija fT_3 prvog, sedmog i četrnaestog dana ustanovljen je statistički značajan pad koncentracije fT_3 (3,2 (2,5-3,8) nmol/L vs 2,7 (2,1-3,2) nmol/L vs 2,3 (1,8-2,8) nmol/L) ($p < 0,001$) (slika 6).



Slika 6. Dinamika serumske koncentracije fT_3 tijekom hospitalizacije
 *Friedman test s post hoc Conoverovim testom.

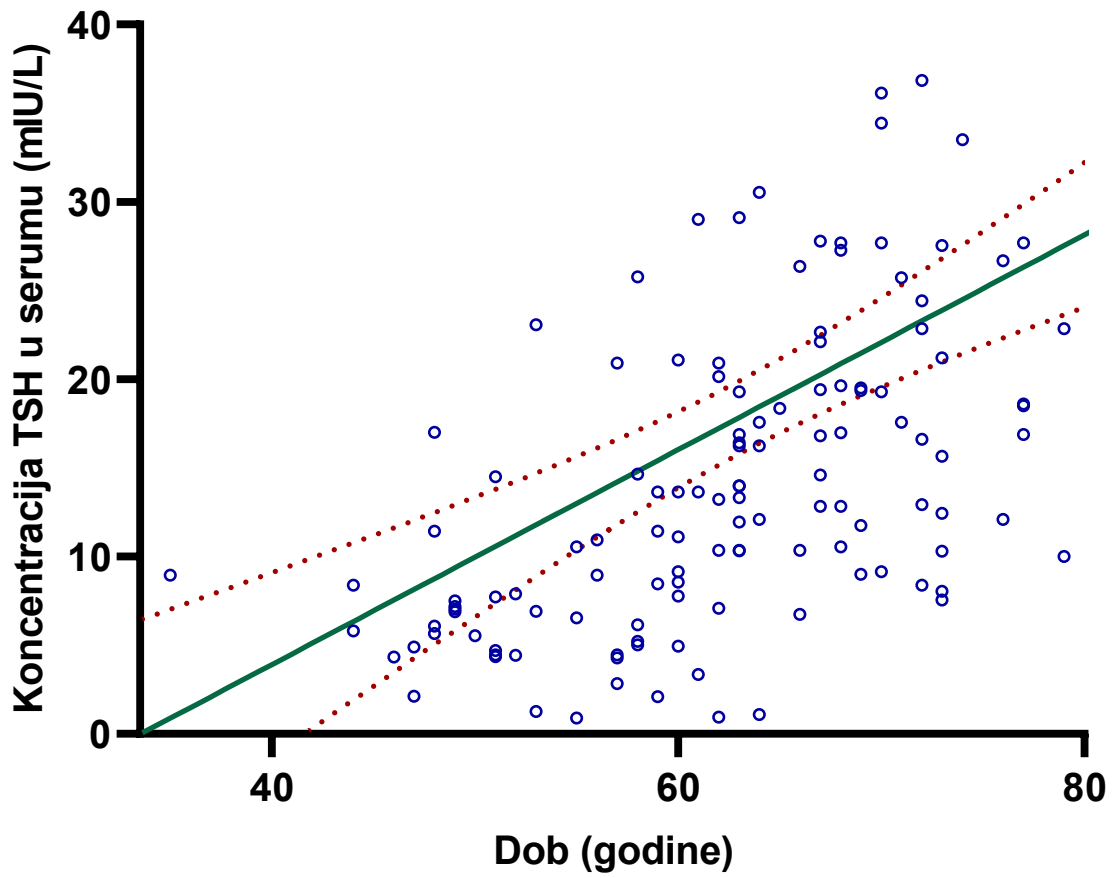
Usporedbom koncentracija fT_4 zabilježen je pad koncentracije nakon 14 dana, međutim taj pad nije statistički značajan (16,6 (14,2-19,2) nmol/L vs 16,2 (13,5-19,1) nmol/L vs 15,0 (13,3-17,9) nmol/L) ($p=0,095$) (slika 7).



Slika 7. Dinamika serumske koncentracije fT_4 tijekom hospitalizacije
 *Friedman test s post hoc Connoverovim testom.

Dob pacijenta i razina TSH u krvi promatrani su u kontekstu istraživanja moguće korelacije tih varijabli. Spearmanovim testom korelacije utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između dobi pacijenta i razine TSH u krvi ($r=0,035$; $p<0,001$) (slika 8).

$r = 0,535, p < 0,001^*$



Slika 8. Korelacija dobi bolesnika i serumske razine TSH tijekom hospitalizacije
*Spearmanov test korelacije

5. RASPRAVA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dinamiku hormonskog statusa štitnjače u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije koji su liječeni u JIL-a.

Analizom izmjerenih razina TSH kod ispitanika pokazano je da postoji statistički značajan porast vrijednosti TSH 7. i 14. dana u odnosu pri prijemu u JIL-a. Provedena istraživanja na temu povezanosti teške COVID-19 bolesti i hormona štitnjače sugeriraju više mogućih objašnjenja ovisno o fazi bolesti. Porast TSH u akutnoj fazi bolesti moguće je objasniti direktnim oštećenjem hipofize pri infekciji obzirom da hipofiza ima ACE2 receptore. Početni pad razine TSH u akutnoj fazi može se također objasniti činjenicom da je razina TSH obrnuto proporcionalna razini proupalnog citokina IL-6 koji raste s težinom infekcije (58). Oporavkom pacijenta kroz vrijeme te se razine hormona normaliziraju što vraća TSH na normalne razine. Nadalje, nakon početnog pada, razina TSH može rasti i kao posljedica oporavka osi hipofiza-štitnjača. U ovom istraživanju utvrđen je statistički značajan pad razine fT_3 hormona u krvi što je konzistentno s nalazima sustavnog pregleda i meta-analize Wanga i suradnika. U tom istraživanju oni su utvrdili da je razina fT_3 najznačajnije snižena kod teških oblika bolesti (68). U ovom istraživanju je pronađena korelacija dobi bolesnika i serumske razine TSH tijekom hospitalizacije bolesnika s teškim oblikom COVID -19. Brojna istraživanja utvrdila su da su rizični faktori za teški oblik bolesti starija dob, muški spol, hipertenzija, šećerna bolest, pretilost, kronične bolesti pluća i drugo (61). Hipertenzija kao rizični faktor od teške bolesti često se javlja u istraživanjima teških slučajeva COVID-19, međutim to ne mora nužno značiti uzročnu povezanost. U ovom smo istraživanju ustanovili hipertenziju u 48,8% ispitanika što je na tragu drugih studija koje su pokazale čestu pojavu hipertenzije u anamnezi, no predstavlja veći udio ispitanika s hipertenzijom nego su pokazale pojedine studije u Sjedinjenim Američkim Državama i Kini. U studijama provedenim u Kini hipertenzija je zabilježena u 27-30% slučajeva, dok je u velikoj studiji koja je promatrala više od 12.500 ljudi u New Yorku postotak ispitanika s hipertenzijom bio 34,6% (62,63,64).

Prosječni izračunati ITM-e ispitanika iznosi $28,4 \pm 3,7$ kg/m^2 što je iznad gornje granice optimalne razine. Veliko istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu na više od 6 milijuna promatranih ispitanika pokazalo je da ITM veći od $23 kg/m^2$ povećava rizik od hospitalizacije i/ili smrti kod oboljelih od COVID-19. Zanimljivo, za to povećanje rizika utvrđeno je da je obrnuto proporcionalno dobi (65).

Ograničenje ovog istraživanja je mali uzorak ispitanika. Moguće ograničenje jest i činjenica da su svi ispitanici muškarci te da prosječna dob ispitanika spada u srednju, umjesto u stariju dob. Nadalje, istraživanje nije uključilo podatke o vrijednostima TSH prije hospitalizacije bolesnika s COVID-19. Potrebna su daljnja klinička istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se razjasnio kompleksni utjecaj poremećaja štitnjače u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije.

6. ZAKLJUČAK

- 1 U bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije serumske koncentracije TSH bile su značajno veće 7. i 14. dana u usporedbi s danom zaprimanja u JIL.
- 2 Serumske koncentracija fT_3 bile su značajno manje 7. i 14. dana u usporedbi s danom zaprimanja u JIL.
- 3 Nije bilo značajne dinamike serumske koncentracije fT_4 7. i 14. dana u usporedbi s danom zaprimanja u JIL.
- 4 Utvrđena je značajna pozitivna povezanost serumske razine TSH i dobi u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. korigirano izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 392. str.
2. Guyton A. C, Hall J. H. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 907-19. str.
3. Esen K, Ozgur A, Balci Y, Tok S, Kara E. Variations in the origins of the thyroid arteries on CT angiography. *Jpn J Radiol.* 2018;36:96-102.
4. Degroot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metab Clin Exp.* 1977;26:665-718.
5. Shahid M. A, Ashraf M. A, Sharma S. Physiology, Thyroid hormone. StatPearls [internet]. 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
6. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23:e3303
7. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 12. rujna 2023.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiology of COVID-19 [internet]. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control; 2023 [citirano 12. rujna 2023.]. Dostupno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. COVID-19 – pitanja i odgovori od cijepljenju, preporuke i najnoviji podaci [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [citirano 12. rujna 2023.] . Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci/>
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Coronavirus disease (COVID-19) Mjesečno izvješće za prosinac 2022. godine za Republiku Hrvatsku [internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [citirano 12. rujna 2023.]. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/uploads/prosinac_2022_8c802be17e.pdf
11. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, i sur. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514-23.
12. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses.* 2021;13:202.

13. Chilamakuri R, Agarwal S. Covid-19: Characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021;10:206.
14. Rimmer A. Covid-19: doctors in final trimester of pregnancy should avoid direct patient contact. *BMJ*. 2020;368:m1173
15. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin J Il. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;98:180-6.
16. Iene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Mengist B, Kassie B, i sur. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16:e0249090
17. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, i sur. Covid-19 pandemic: From origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29:20-36.
18. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 8 [internet]. 2022 [citirano 13.9.2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/11/Smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-8.pdf>
19. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Kozyfman A, i sur. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57.
20. Ramasamy S, Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34:e00299-20
21. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213:54-6.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, i sur. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2.
23. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, i sur. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1752-5.
24. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, i sur. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-32.

25. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, i sur. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829-38.
26. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9:45.
27. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, i sur. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with COVID-19 - US, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:382-6.
28. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis - A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752
29. Green K, Winter A, Dickinson R, Graziadio S, Wolff R, Mallett S, i sur. What tests could potentially be used for the screening , diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages? *Cent Evidence-Based Med Dev Promot disseminates better Evid Healthc.* 2020.
30. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, i sur. Comparison of rapid antigen tests for covid-19. *Viruses.* 2020;12:1420.
31. Sukumaran A, Suvekbala V, Krishnan AR, Thomas RE, Raj A, Thomas T, i sur. Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen self-test in comparison to reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Appl Lab Med.* 2022;7:871-80.
32. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, i sur. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med.* 2021;385:1774-85.
33. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, i sur. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
34. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet.* 2021;397:72-4.
35. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, i sur. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:2187-201.
36. Niknam Z, Jafari A, Golchin A, Danesh Pouya F, Nemati M, Rezaei-Tavirani M, i sur. Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. *Eur J Med Res.* 2022;27:6.

37. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, i sur. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat.* 2021;59:100794.
38. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, i sur. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71.
39. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, i sur. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585:273-6.
40. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, i sur. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386:305-15.
41. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, i sur. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-26.
42. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, i sur. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324:1048-57.
43. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, i sur. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-78.
44. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon KH, i sur. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature.* 2021;591:451-7.
45. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ.* 2021;375:n2422
46. Patoulis D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021;40:4671-4.
47. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
48. Agustí A, De Stefano G, Levi A, Muñoz X, Romero-Mesones C, Sibila O, i sur. Add-on inhaled budesonide in the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a randomised clinical trial. *Eur Respir J.* 2022;59:2103036.

49. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:803-15.
50. Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, i sur. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:566439.
51. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, i sur. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:1801-14.
52. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, i sur. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa082
53. Almaghlouth NK, Davis MG, Davis MA, Anyiam FE, Guevara R, Antony SJ. Risk factors for mortality among patients with SARS-CoV-2 infection: a longitudinal observational study. *J Med Virol*. 2021;93:2021-8.
54. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020;50:382-3.
55. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021-8.
56. Davies PH, Black EG, Sheppard MC, Franklyn JA. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:199-205.
57. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, i sur. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:739-41.
58. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183:381-7.
59. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81:507-10.
60. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, i sur. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e803-11.
61. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, i sur. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76:428-55.

62. Vincent JL, Taccone FS. Understanding pathways to death in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8:430-2.
63. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24:179.
64. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, i sur. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2441-8.
65. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, i sur. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:350-9.
66. Wang W, Ye Y, Yao H. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Chin Antituberculous Assoc.* 2003;25:232-4.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni je cilj ovog istraživanja bio je ispitati dinamiku hormonskog statusa štitnjače u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije koji su liječeni u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Kliničkog bolničkog centra Split. Promatrane su vrijednosti tireotropina (TSH), slobodnog T₃ i slobodnog T₄ prvog, sedmog i četrnaestog dana od primitka u JIL-a.

Ispitanici i postupci: U istraživanje je uključeno 43 muška ispitanika prosječne dobi 56,1 godina hospitaliziranih u JIL u vremenu od prosinca 2021. godine do svibnja 2022. godine. Prikupljeni su sljedeći podatci: dob, ITM, trajanje bolesti pri prijemu u bolnicu, trajanje bolesti pri prijemu u JIL, duljina hospitalizacije, vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji, broj potpuno cijepljenih ispitanika, broj nozokomijalnih infekcija, komorbiditeti (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija) te broj ispitanika koji aktivno puši. Laboratorijski parametri su uključivali vrijednosti: TSH, fT₃, fT₄ koji su praćeni 7. i 14. dana hospitalizacije.

Rezultati: Analizom razina hormona štitnjače u krvi tijekom 14 dana hospitalizacije u JIL-a utvrđeno je statistički značajan porast TSH u krvi ((0,30 (0,16-0,62) mIU/L vs 1,39 (0,45-2,20) mIU/L vs 1,30 (0,79-2,28) mIU/L) ($p < 0,001$) i statistički značajan pad fT₃ u krvi (3,2 (2,5-3,8) nmol/L vs 2,7 (2,1-3,2) nmol/L vs 2,3 (1,8-2,8) nmol/L) ($p < 0,001$). Nije nađena statistički značajna dinamika kretanje serumske vrijednosti fT₄. Statistički značajna pozitivna korelacija je utvrđena između dobi bolesnika i razine TSH.

Zaključci: Ovo istraživanje utvrdilo je značajan porast serumske koncentracije TSH i značajni pad serumske vrijednosti fT₃ u bolesnika s teškim oblikom SARS-CoV-2 infekcije tijekom hospitalizacije u JIL-a.

9. SUMMARY

Objectives: The main objective of this research was to examine the thyroid hormone dynamic in patients with severe cases of SARS-CoV-2 who were treated in the KBC Split ICU. The examined variables were TSH, fT₃ and fT₄ levels on the first, seventh and fourteenth day since admission to the ICU.

Subjects and procedures: The research included 43 male subjects admitted to the ICU with the average age of 56,1 years. The research was performed from December 2021. to May 2022. The obtained data includes: age, BMI, length of disease at admission to hospital, length of disease at admission to the ICU, length of hospitalization, time spent on mechanical ventilation, number of vaccinated subjects, comorbidities (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia), number of active smokers. Laboratory parameters include levels of TSH, fT₃, fT₄ on the seventh and fourteenth day of hospitalization.

Results: Measuring the levels of thyroid hormones in blood revealed a statistically significant increase of TSH levels (0,30 (0,16-0,62) mIU/L vs 1,39 (0,45-2,20) mIU/L vs 1,30 (0,79-2,28) mIU/L) ($p < 0,001$) and decrease in fT₃ levels krvi (3,2 (2,5-3,8) nmol/L vs 2,7 (2,1-3,2) nmol/L vs 2,3 (1,8-2,8) nmol/L) ($p < 0,001$). No statistically significant changes to the fT₄ levels were found. Spearman's correlation test proved that a positive correlation does exist between the patients' age and their TSH levels.

Conclusions: The findings of this research are that there is a significant increase in serum TSH concentration and a significant decrease in serum fT₃ concentration in patients with severe cases of SARS-CoV-2 infection while hospitalized in the ICU.