

Post COVID-19 sindrom

Vabec, Mia

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:540227>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-24**

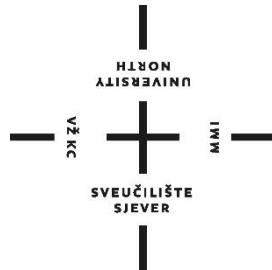


Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



ZAVRŠNI RAD br. 1513/SS/2021

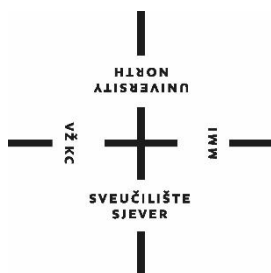
POST COVID-19 SINDROM

Mia Vabec

Varaždin, rujan 2021.

**SVEUČILIŠTE SJEVER
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN
Preddiplomski stručni studij**

Sestrinstvo



ZAVRŠNI RAD br. 1513/SS/2021

POST COVID-19 SINDROM

Student:
Mia Vabec, 0336032526

Mentor:
doc. dr. sc. Tomislav Novinščak

Varaždin, prosinac 2021.

Prijava završnog rada

Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

| | | | |
|-----------------------------|--|---------|---|
| ODJEL | Odjel za sestrinstvo | | |
| STUDIJ | preddiplomski stručni studij Sestrinstva | | |
| PRISTUPNIK | Mia Vabec | IMBAG | 0336032526 |
| DATUM | 21.9.2021. | KOLEGIJ | Suvremeni pristup cijeljenja kroničnih rana |
| NASLOV RADA | Post COVID-19 sindrom | | |
| NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU | Post COVID-19 syndrome | | |
| MENTOR | doc.dr.sc. Tomislav Novinščak | ZVANJE | docent |
| ČLANOVI POVJERENSTVA | 1. Sanja Zember, v.pred., predsjednik | | |
| | 2. doc.dr.sc. Tomislav Novinščak, mentor | | |
| | 3. dr.sc. Melita Sajko, v.pred., član, | | |
| | 4. Valentina Novak, pred., zamjenjski član | | |
| | 5. | | |

Zadatak završnog rada

| | |
|----------------|---|
| BROJ | 1513/SS/2021 |
| OPIS | <p>Pandemija SARS CoV 2 virusom, popularna korona epidemija, protresla suvremenu medicinu te posljedično i cijeli svijest. Bolest uzrokovana ovim patogenom nazvana COVID-19 zauzima ogromne zdravstvene resurse i pažnju akademske zajednice naročito s aspekta njenog nedovoljnog poznavanja, njene nepredvidivosti i varijabilnosti kliničke slike. U svakodnevnom se radu polako učimo kako živjeti s ovom bolesti, no posljedice iste su još itekako nedovoljno poznate naročito u svakodnevnom radu. Skup različitih posljedica, simptoma i kliničkih slika povezanih s prebojtelom COVID-19 bolešću se u recentnoj literaturi naziva post COVID sindromom. Navedeni sindrom je još nedovoljno obrađena tema iako svakodnevno svjedočimo sve većem broju pacijenata s post COVID-19 tegobama. Rad u prijavno-đojavnoj jedinici izvanbolničke hitne je često mjesto prvog kontakta s pacijentom koji boluje ili je bolovao od COVID-19 bolesti. Zadatak ovog završnog rada je proučiti recentnu literaturu te opisati COVID-19 bolest i naročito njene post-COVID posljedice. S aspekta rada u prijavno-đojavnoj jedinici izvanbolničke hitne medicine predložiti postupnik prijema poziva i postupanja s pacijentom sa sumnjom na post-COVID sindrom.</p> |
| ZADATAK URUČEN | POTPIS MENTORA |

Predgovor

Veliko hvala mom mentoru doc.dr.sc. Tomislavu Novinščaku, na stručnom vođenju, te potpori i savjetima dobivenima prilikom izrade ovog rada. Zahvaljujem se i svim mojim kolegicama i kolegama, prijateljima i obitelji koji su mi bili velika potpora tijekom cijelog studiranja te mi omogućili priliku za stručnim usavršavanjem u sestrinstvu.

SAŽETAK

Pandemija SARS CoV 2 virusom i bolest COVID-19 koju uzrokuje je promijenila svijet kakvog smo do danas poznavali. Po svim svojim karakteristikama radi se o bolesti sistemskog karaktera koja napada brojne organske sustave i radi vrlo različite kliničke slike od asimptomatskih do kritičnih s oko 2,2 % smrtnih ishoda. Naročito teško su pogođeni stariji i kronični bolesnici. Borba protiv ove pandemije je već odnijela preko 5 milijuna života diljem svijeta, a zdravstvene je sustave u brojnim zemljama u svojih više valova nerijetko dovela do kolapsa. Osim zdravstvenih implikacija s obzirom da je epidemija obuhvatila cijeli svijet ogromne su i teške gospodarske posljedice, a u posljednje vrijeme i sve teže društveno-socijalne problematike. Sam virus SARS-CoV-2 je primarno respiratorno i vaskularno tropni virus koji inficira stanice pluća i endotel krvnih žila. Najčešća posljedica su respiratorne tegobe te u težim slučajevima bolesti zatajenja primarno pluća, hiperkoagulabilnost i tromboembolijska zbivanja, a u konačnici i afekcija brojnih drugih organa i sustava u koje se virus može ubaciti. Za najveći dio

bolesnika se ustvari radi o samoograničavajućoj bolesti nakon aktiviranja prirodnog imuniteta. Nažalost brojni pacijenti trebaju hospitalno liječenje, koje je teško, dugotrajno i ostavlja posljedice. Osim fatalnih ishoda, sve više najnovijih studija pokazuje brojne sekvele ove teške bolesti s brojnim simptomima koji se susreću i dulje od 6 mj nakon preboljenja. Post COVID-19 sindrom je stanje stalno prisutnih simptoma i/ili zakašnjelih dugoročnih komplikacija infekcijom SARS-CoV-2 četiri tjedna nakon početka simptoma. U okviru ovog sindroma mogu biti zahvaćeni brojni organi i sustavi, koji većinom prate i u samoj bolesti najviše pogođene sustave. Tako su učestali simptomi respiratornog, kardiovaskularnog i neurološkog sustava, odnosno one psihičkog ili općeg karaktera poput kognitivne smetnje, umor, depresija i slično. S obzirom da se radi o potpuno novoj bolesti i novim sekvelima te bolesti, potrebno je još vremena, istraživanja i iskustava čime će znanja i aktivnosti u svezi post-COVID sindroma biti zaokružene.

Ključne riječi: COVID-19, post-akutni COVID-19 sindrom, hitna služba

SUMMARY

SARS-CoV-2 pandemic and its COVID-19 illness has change the world as we used to know. By its characteristic pathogenic features COVID-19 is true systemic illness that imply numerous organs and systems producing thereby various and ominous and unique clinical cases from asymptomatic to suffocating ARDS complications and multiple organ failures leading to death. Particularly severe COVID-19 cases are noted in elderly and chronically ill patients. Globally efforts against pandemic partially failed as more over 5.000.000 lives were lost worldwide. Overly stretched health care systems in most countries over the world, along with economic catastrophes leaded to numerous social problems. SARS-CoV-2, large, single stranded RNA virus, primary respiratory and vascular prone virus that attacks lung cells and endothelial cells. The most common findings are upper and lower respiratory symptoms like breath shortness, cough, sore throat, anosmia, aswell as some systemic symptoms like fatigue, headache, muscle weakness, paresthesia, vomitus etc. Thromboembolism is often within moderate and severe illness. For the vast of recovered patient it was self-limited mild or moderate virosis but severe cases compreence acute respiratory and odten acute kidney failure. Thus, long and exhausting hospital treatment is mandatory. Except about 2% of fatal outcomes, more recent studies noted prolonged symptomatology known as post COVID-19 syndrome. It is as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications of SARS-CoV-2 infection beyond 4 weeks from the onset of symptoms. Various organs and systems could be affected as like as in COVID-19 disease. Respiratory, cardiovascular and neurological symptoms were frequently reported as well as psychiatric or general symptoms as fatigue, cognitive disorder, depression and others. This new multi-ogran sequels round post COVID-19 syndrome should provide necessary future researches, experience and time to better understand the natural history and pathophysiology of this new disease entity.

Key words: COVID-19, post-acute COVID-19 syndrom, emergency room

SADRŽAJ

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | PANDEMIJA COVID-19..... | 1 |
| 2. | SARS-CoV-2 | 3 |
| 2.1. | SARS-CoV-2 varijante..... | 6 |
| 3. | COVID-19 | 7 |
| 3.1. | Epidemiologija | 7 |
| 3.2. | Patogeneza i patofiziologija | 8 |
| 3.2.1. | Učinak na pluća | 8 |
| 3.2.2. | Učinak na kardiovaskularni sustav | 8 |
| 3.2.3. | Učinak na hematološki sustav | 9 |
| 3.2.4. | Učinak na središnji živčani sustav | 9 |
| 3.2.5. | Učinak na ostale organske sustave | 9 |
| 3.3. | Klinička slika..... | 10 |
| 3.3.1. | Plućne komplikacije | 12 |
| 3.3.2. | Ekstrapulmonalne komplikacije | 13 |
| 3.4. | Dijagnostika | 14 |
| 3.5. | Terapija..... | 16 |
| 3.5.1. | Nadomjesna terapija kisikom | 16 |
| 3.5.2. | Kortikosteroidi..... | 17 |
| 3.5.3. | Antitrombotička/antikoagulacijska profilaksa/terapija..... | 17 |
| 3.5.4. | Analgetska i antipiretska terapija | 18 |
| 3.5.5. | ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora | 19 |
| 3.5.6. | Statini..... | 19 |
| 3.5.7. | Anksiolitici | 19 |
| 3.5.8. | Intravenske infuzije | 19 |
| 3.6. | Prevenција COVID-19 bolesti | 20 |
| 3.7. | Posljedice COVID-19 bolesti..... | 21 |
| 4. | POST COVID-19 SINDROM | 22 |
| 4.1. | Patofiziologija post-COVID-19 sindroma | 25 |
| 4.2. | Pulmonarne komplikacije..... | 25 |
| 4.3. | Kardiovaskularne komplikacije..... | 26 |
| 4.4. | Neurološke komplikacije..... | 26 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.5. | Psihijatrijske komplikacije | 27 |
| 4.6. | Gastrointestinalne komplikacije | 27 |
| 4.7. | Bubrežne komplikacije..... | 28 |
| 4.8. | Endokrine komplikacije | 28 |
| 4.9. | Muskuloskeletne i druge sistemske komplikacije..... | 28 |
| 4.10. | Pedijatrijski PASC..... | 29 |
| 5. | SESTRINSKE DIJAGNOZE U SVEZI S COVID-19..... | 29 |
| 5. 1. | Visok rizik za prijenos infekcije u/s osnovne bolesti | 29 |
| 5.2. | Visok rizik za poremećaj venske cirkulacije u/ s osnovnom bolesti..... | 30 |
| 5.3. | Neupućenost u mjere SARS-CoV-2 izolacije | 31 |
| 5.4. | Strah u/s nepoznate okoline i odvajanja | 31 |
| 6. | ULOGA SESTRINSTVA U COVID-19 PANDEMIJI..... | 32 |
| 7. | ZAKLJUČAK..... | 34 |
| 8. | LITERATURA | 36 |
| 9. | POPIS SLIKA I TABLICA | 42 |

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

| | |
|------------------------|---|
| COVID | Corona Virus Disease; bolest korona virusa |
| SARS | Severe Acute Respiratory Syndrome; teški akutni respiratorni sindrom |
| CoV | Corona virus; virus korone |
| RNA | Ribonucleid acid; ribonukleinska kiselina |
| MERS | Middle East Respiratory Syndrom; respiratorni sindrom srednjeg istoka |
| nm | nanometar; 0,000000001 metara; 10^{-6} metara |
| ACE-2 | Angiotensin Converting Enzyme – 2; angiotenzin konvertirajući enzim 2 |
| WHO | World Health Organisatio; Svjetska zdravstvena organizacija |
| VOI | Variants of interest; Varijante od interesa |
| VOC | Variants of Concern; Varijante od zabrinutosti |
| RBD | Receptor binding domain; mjesto vezivanja receptora |
| RAAS | Renin-angiotensin-aldosteron system; renin-angiotenzin-aldosteronski sustav |
| ARDS | Acute respiratory distress syndrom; akutni respiratorni distress sindrom |
| MEWS | Modified Early Warning Score; modificirano rano upozoravajuće bodovanje |
| SpO₂ | Zasićenje (saturacija) kisika u krvi |
| PaO₂ | Parcijalni tlak kisika |
| FiO₂ | Frakcija udahnutog kisika |
| P/F | Omjer PaO ₂ i FiO ₂ |
| RTG | rendgen/radiološki |
| CT | kompjutorizirana tomografija |
| PAAK | plinska analiza arterijske krvi |
| DVT | duboka venska tromboza |
| PE | plućna embolija |
| j/ml | jedinica po mililitru |
| IM | infarkt miokarda |
| VTE | venski tromboembolizam |
| tPA | tkivni aktivator plazminogena |
| PERT | tim za odgovor na plućni embolizam |
| HIT | heparinom inducirana trombocitopenija |
| DIK | diseminirana intravaskularna koagulacija |
| PASC | postacute sequelae of severe COVID-19 disease; post-akutni COVID sindrom |

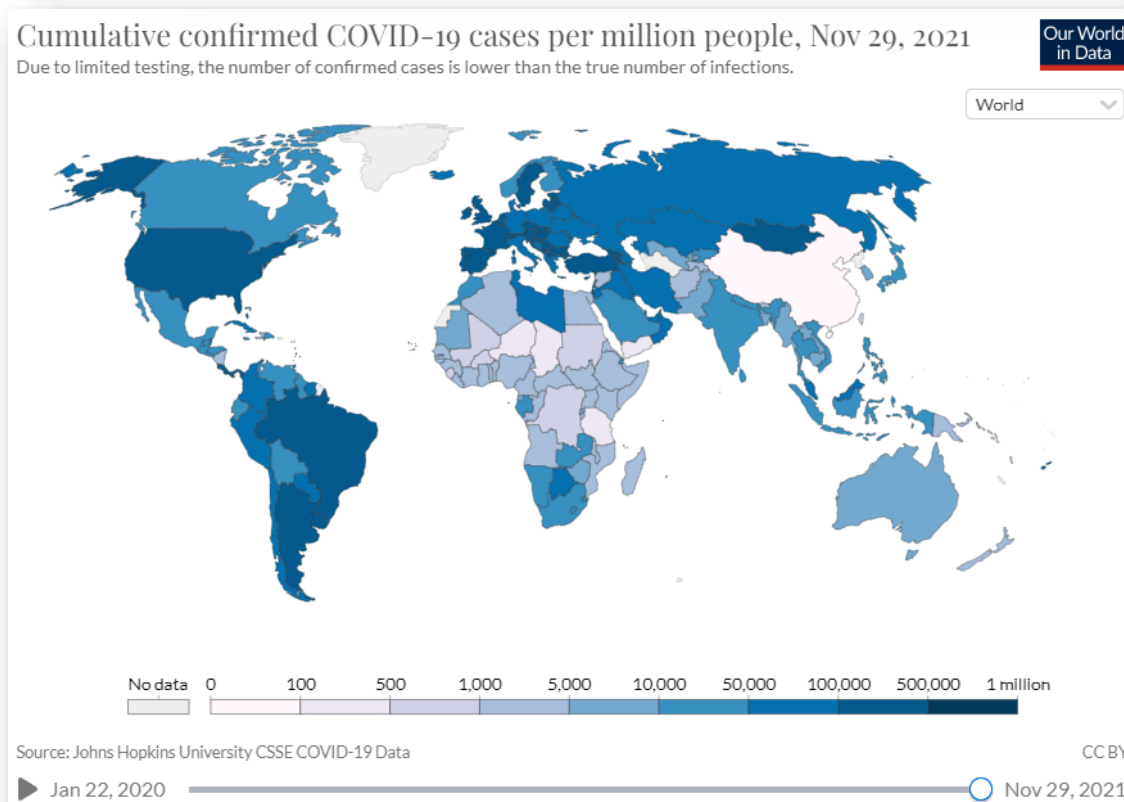
1. PANDEMIJA COVID-19

Koronavirus, COVID-19 i pandemija su vjerojatno postale najčešće riječi u svakodnevnom javnom žargonu diljem svijeta, ali i jedno od najvećih opterećenja zdravstva u svim segmentima. I sama pomisao na pandemiju kao nešto znanstveno-fantastično, viđeno samo u popularnim filmovima, bila nam je strana i nepoznata riječ. Gotovo kao nešto nemoguće i negdje tamo drugdje. Zatim je došla zima 2019. godine i svijet se pomalo preokrenuo u nekoliko dana, nekoliko tjedana potpuno naopako. Ne pokušavajući ući u kronologiju svih događaja oko pandemije koronavirusom SARS CoV 2, dovoljno je prisjetiti se prvih slučajeva širenja bolesti COVID-19 po Italiji, alpskim skijalištima, prve slučajeve u Hrvatskoj, zastrašujućih slika i reportaža o preminulima i teško oboljelima u raznim dijelovima svijeta. COVID-19 pandemija je polako postala ne samo naša svakodnevica nego i naš teret. Aktualno s krajem studenog 2021. godine je diljem svijeta oboljelo preko 262.000.000 ljudi, u Hrvatskoj preko 608.000 ljudi, od čega je gotovo 97,8% preboljelo bolest dok je oko 2,2% završenih slučajeva nažalost preminulo. [1], [2]

Prepune bolnice, iscrpljeni zdravstveni radnici, okupirani medijski prostor, a bolest na mahove, svoje epidemijske vrhunce, nije birala već kosila gdje je stigla. I nekako polako, vrlo polako, a opet znanstveno gledano nevjerojatno brzo, su došla i cjepiva. Tako je do 30.11.2021. u Hrvatskoj utrošeno 4.131.685 cjepiva, s jednom je dozom cijepljeno 2.180.860 osoba, a s dvije doze 1.937.416, što čini oko 57,22% odraslog stanovništva. U svijetu je prema izvješću WHO 54,4% svjetskog stanovništva primilo barem jednu dozu COVID-19 cjepiva, upotrijebljeno je 7,9 milijardi doza cjepiva širom svijeta. [3], [2]

I upravo kad smo se svi zajedno ponadali da se stalo na kraj ovoj pandemiji, koronavirus pokazuje novo lice, novi epidemijski 4. val (vidi sliku 1.1.) Ponovno sve isto, ponovno pune bolnice, nedostatak uređaja, reorganizacija zdravstvenog sustava, ukidanje hladnog programa i ponovno isti problemi. No, ono što dodatno komplicira stvari je pojavnost dugotrajnih simptoma kod preboljenih osoba, kao i neki neočekivani simptomi i tegobe s kojima preboljele osobe od težih oblika bolesti sada vode borbu. Sve te posljedice COVID-19 bolesti koje se mogu vidjeti i zabilježiti se opisuju kao post COVID sindrom. Radi se o skupu simptoma koji se mogu pojaviti rano ili kasnije nakon preboljene COVID-19 bolesti. Primijećeni su brojni simptomi: respiratorni (otežano disanje, kašalj, umaranje kod fizičke aktivnosti), hematološki (tromboembolijska zbivanja), kardiološki (palpitacije, zaduha, bol u prsima), neuropsihijatrijski (glavobolje, umor, slabost, kognitivne slabosti, depresija, poremećaji spavanja, napetost), bubrežni (smanjena glomerularna filtracija), endokrinološki (tireoiditis, dijabetes melitus, demineralizacija kostiju), dermatološki (gubitak kose) te

multisistemski inflamatorni sindrom. S obzirom da je prošlo vrlo malo vremena od same pojave nove bolesti i da još niti u svakodnevnoj ili medicinskoj literaturi ne postoji dovoljno informacija o post COVID sindromu, a da zdravstveni radnici imaju potrebe za suvremenim i što bržim informacijama, cilj je ovog rada približiti ne samo osnovna znanja o COVID-19 bolesti nego i o post COVID sindromu.

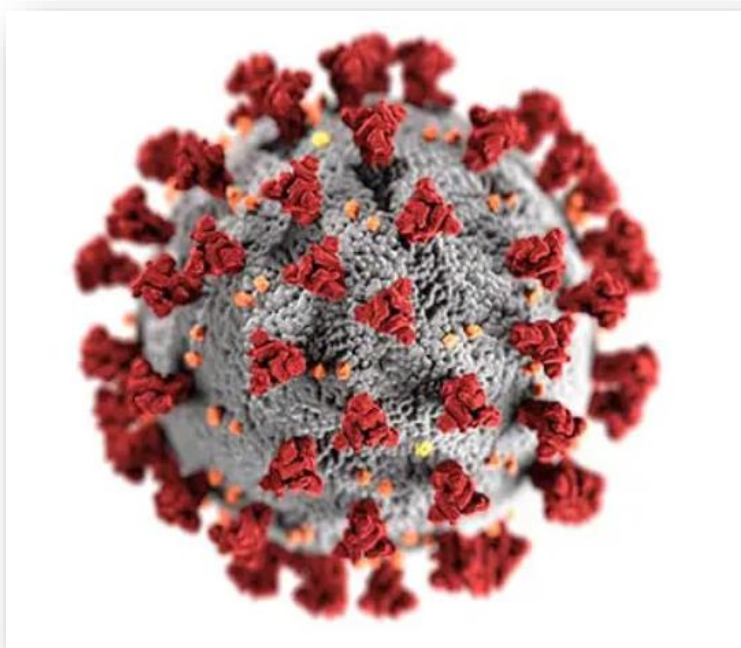


Slika 1.1.

Kumulativni broj potvrđenih COVID-19 slučajeva na milijun stanovnika na dan 31. studeni 2021. godine. Izvor: <https://ourworldindata.org/covid-cases>

2. SARS-CoV-2

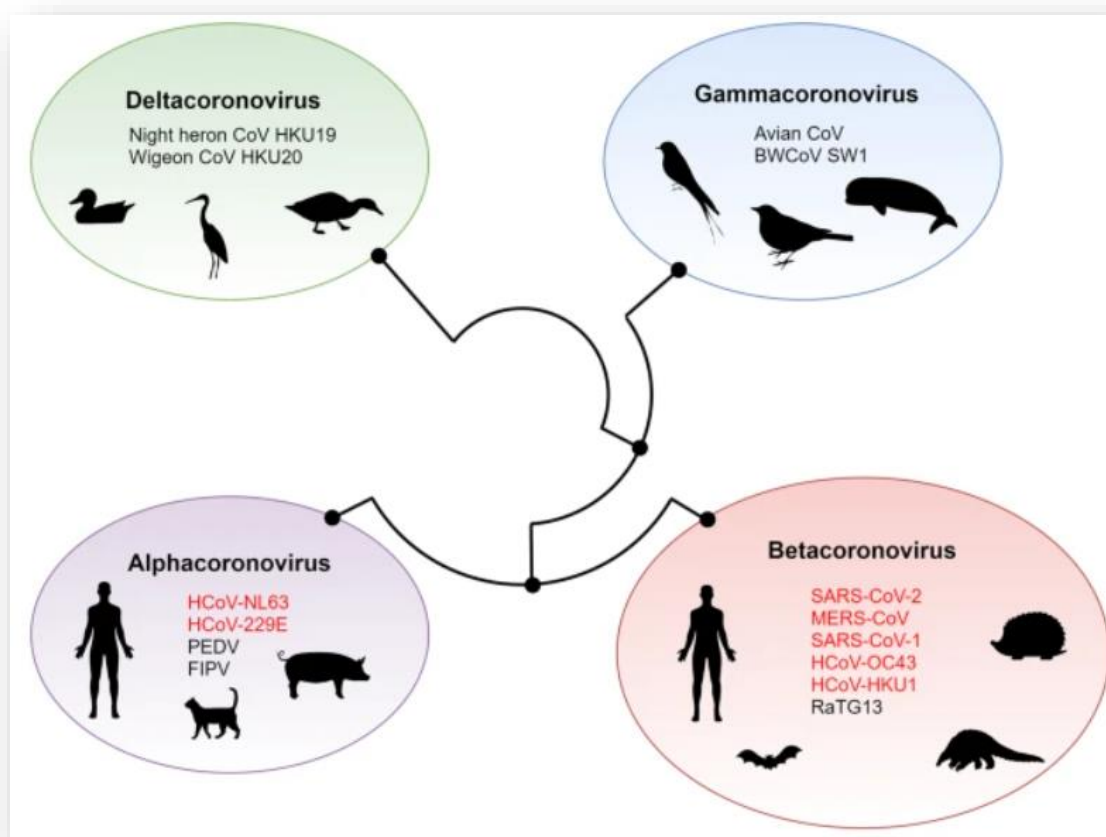
SARS-CoV-2 (slika 2.1.) je RNA virus iz skupine koronavirusa. Koronavirusi su u pogledu virusa najveći virusi, sastavljeni od jedno lančane RNA. Patogeni su za ljude i sisavce kao što su npr. psi, mačke, kokoši, svinje, ptice. Koronavirusi pripadaju redu Nidovirala, obitelji Coronavirida, podobitelji (podgrupe) Coronavirine. Podgrupa koronavirusa ima četiri poznata koronavirusa: alfa, beta, gama i delta. (slika 2.2.) [4] Iako je koronavirus izoliran u kokoši 1937. godine, sve do 2003. godine se nije smatrao opasnim uzročnikom bolesti zbog blagih simptoma prehlade i slabe respiratorne bolesti, uglavnom kod imunokompromitiranih. No virus koji pripada beta-koronavirusu je 2002. i 2003. godine zamalo uzrokovao svjetsku pandemiju, ali je epidemija ostala relativno izolirana u Aziji s 8096 poznatih slučajeva i 12 potvrđenih smrtnih ishoda, prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine. [5] Tada je svijet upoznao SARS virus i tešku respiratornu bolest koju taj virus uzrokuje. Bio je to SARS-CoV-1 virus. Iako je spriječena pandemijska katastrofa, vrlo skoro već 2012. godine pojavila se druga epidemija beta-koronavirusom MERS CoV. I ova je epidemija srećom zaustavljena, dok konačno 2019. godine proboj i trećeg koronavirusa SARS-CoV-2 nije započeo pandemiju razornih razmjera, čije posljedice još i danas trpimo.



Slika 2.1. 3 D model SARS CoV 2 virusa.

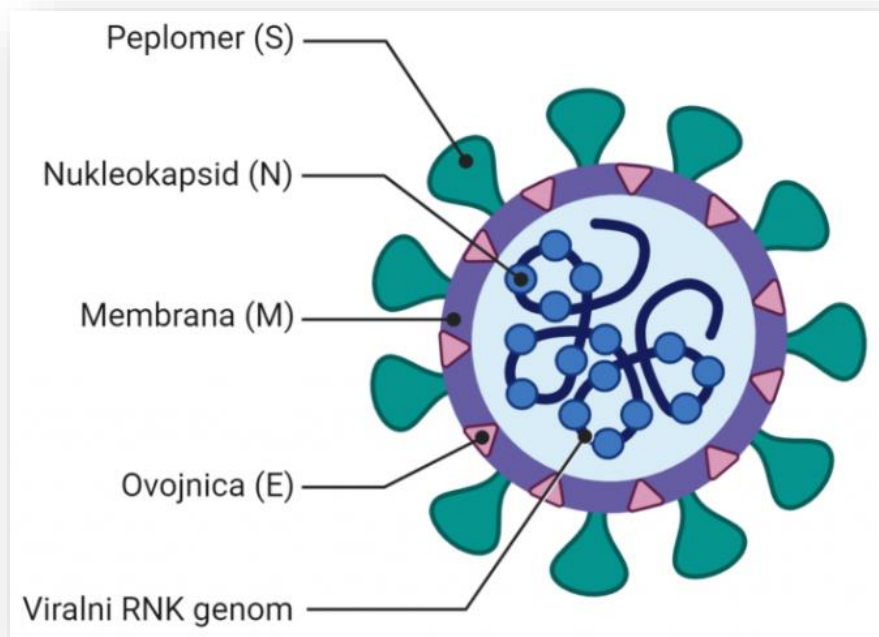
Izvor: <https://www.capri-docking.org/>

Sam virus SARS-CoV-2 je promjera oko 100-160 nm, a sastoji se od proteina: membrane, ovojnice, šiljaka i nukleokapsidnim proteinima. Oni grade strukturu virusa, koja obavija jedno lančani RNA genomom s oko 27-32 kb. (slika 2.3.) Upravo su proteinski šiljci, po kojima je i virusna obitelj dobila naziv (korona, kruna), oni koji su odgovorni za vezivanje sa stanicom domaćina, omogućavanje ulaska u stanicu i odgovora imunog sustava na virus putem protutijela. Osim strukturalnih postoje i sporedni odnosno ne strukturalni proteini, koji su povezani s virulencijom, budući da ti proteini sudjeluju u replikaciji virusa. [6]



Slika 2.2. Četiri koronavirusne podgrupe (istaknuti humani patogeni).

Izvor: Singh, D., Yi, S.V. *On the origin and evolution of SARS-CoV-2. Exp Mol Med* 53, 537–547 (2021). <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00604-z>



Slika 2.3. Struktura građe SARS CoV 2 virusa.

Izvor: <https://www.ibu.edu.ba/molekularna-dijagnostika-sars-cov-2-infekcije/>

SARS-CoV-2 prodire u stanice direktnom interakcijom sa stanicom putem ACE-2 receptora, a posredno inhibiranjem ACE-2 i njegove funkcije dešava se i niz promjena na stanicama (imunim stanicama) i organima (pluća, srce, bubreg, crijeva, testisi i drugi), koji na svojim stanicama prezentiraju receptor za ACE-2. [7] Naziv virusa, SARS-CoV-2, potječe od engleske kratice za *Severe acute respiratory syndrom* (teški akutni respiratorni sindrom). Sam SARS je bolest dišnih putova u ljudi sa simptomima iznenadne i brzo rastuće visoke temperature preko 38 C, upalom sluznice ždrijela, kašljem i promuklošću, otežanim disanjem, bolovima u mišićima, glavoboljom i atipičnim upalama pluća i dr. Koronavirusi uzročnici ove bolesti su nazvani SARS-CoV virusi upravo po kliničkoj slici bolesti kakvu uzrokuju. [8]

2.1. SARS-CoV-2 varijante

SARS-CoV-2 je virus koji je sklon brzom evolucijskom razvijanju, zbog čega nastaju brojne varijante virusa. Pojavom različitih varijanti simptomi i biologija virusa se uslijed mutacija mijenjaju, što upravo otežava razumijevanje i borbu protiv ovih virusa. Na samom su početku pandemije srećom mutacije virusa bile rijetke i zanemarive. S vremenom različite mutacije mijenjaju biologiju virusa, kojom on postaje skloniji prijenosu među ljudima, skloniji otpornosti na protutijela ili pak stječe veću sposobnost da zaobiđe detekciju standardnim testovima. Iz navedenog razloga je WHO u sklopu praćenja mutacija i varijanti virusa uvela sistem klasificiranja različitih varijanti virusa. Tako postoje *varijante od interesa* (VOI – *Variants of interest*) i *varijante od zabrinutosti* (VOC – *Variants of concern*). Dosada je poznato 5 varijanti virusa koje su zabrinule epidemiologe i Svijet. Prva koja se pojavila u prosincu 2020. godine bila je **Alfa (B.1.1.7.)**, zabilježena u engleskoj po čemu je popularno nazvana i „Engleski soj“. [9] Ima 17 mutacija, koje su uglavnom vezane uz protein S na šiljcima virusa, samim time je ova varijanta razvila veću sposobnost ulaženja u stanice. Najraširenija je varijanta u svijetu te se proširila u preko 170 zemalja svijeta. [10] Ova varijanta je uglavnom karakteristična po svojoj brzini širenja i nešto težoj kliničkoj slici, no zabilježen je povećan broj smrtnih ishoda od ove varijante. [11] Druga varijante je **Beta (B 1.351)** s 9 različitih mutacijama. Zabilježena je inicijalno u listopadu 2020. u Južnoj Africi. Do danas se također raširila u preko 100 zemalja svijeta. Glavna karakteristika joj je osim veće mogućnosti transmisije virusa i svojstvo povećane otpornosti na neutralizacijska protutijela u krvi. [12] **Gama varijanta (P1)** je detektirana u Brazilu u prosincu 2020. godine, ima slične karakteristike kao i Beta te je dosada proširena u više desetaka zemalja svijeta. [13] Trenutno je najveća zabrinutost WHO-a u svezi **Delta varijante (B 1.617.2.)**, popularno nazvanog „Delta soj“, koji se pojavio u prosincu 2020. u Indiji i odgovoran je za veliku smrtnost u Indiji tijekom proljeća 2021. Delta varijanta ima 10 novih mutacija u šiljcima virusa, ekstremno se brzo širi i postala je dominantan soj u svijetu. Pojavnost ove varijante koincidira i s 4. valom pandemije u Europi i Hrvatskoj. Sama Delta je detektirana u Hrvatskoj u zadnjem kvartalu 2021. godine i odgovorna je za dosada najveći porast oboljelih od COVID-19 kao i najveći broj zabilježenih smrtnih slučajeva. Najnovije studije će čini se potvrditi da Delta varijantu karakterizira snažan (i do 10 puta jači) afinitet za vezivanje za ACE 2 receptor, samim time je virus otporniji i na neutralizaciju od strane protutijela. Varijante od interesa (VOI) su redom: Epsilon (B.1.1427 i B.1.429), Zeta (p.2), Eta (B.1.525), Theta (P.3), Kappa (B.1.617.1) i Lambda (C.37). [14] U studenom 2021. se u Južnoj Africi pojavila i najnovija varijanta virusa - **Omikron (B.1.1.529)**. Ova varijanta ima brojne

mutacije, dok ostale specifičnosti još nisu u potpunosti istražene odnosno zabilježene. [15]

3. COVID-19

3.1. Epidemiologija

COVID-19 je sad već planetarno poznata bolest, varijanta SARS bolesti koja je uzrokovana novim uzročnikom SARS CoV 2 virusom. Bolest se prema dosadašnjim saznanjima pojavila u prosincu 2019. godine u kineskom gradu Wuhanu, kao klaster atipičnih pneumonija nepoznatog uzroka te se potom u vrlo kratkom roku proširila čitavim svijetom. Postoje neka dodatna istraživanja koja bi mogla pomaknuti pojavnost ove bolesti u svijetu na razdoblje od studenog 2019. godine. Do 1. prosinca 2021. godine u svijetu je zaraženo 263.000.000 milijuna ljudi, a zabilježeno je 237.000 (98%) oporavljenih te preko 5.200.000 (2%) smrtnih slučajeva odnosno onih koji su umrli s koronom ili kao direktnom posljedicom COVID-19 bolesti. [16] Bolest se širi primarno kapljično za vrijeme bliskog kontakta te aerosolom. Iako su zabilježene zaraze i fetoplacentarnim prijenosom te je virus pronađen u aktivnom obliku i u stolici, zasada se ovi načini prijenosa smatraju izrazito rijetkim i zanemarivim prema osnovnim načinima. Studije su pokazale da je virus stabilan i aktivan na plastičnim površinama i nehrđajućem čeliku dulje od 72h. [17] Dapače, na SARS-CoV-2 RNA je identificiran na površinama kabina simptomatskih i asimptomatskih putnika i do 17 dana nakon napuštanja kabina poznatog slučaja epidemije COVID-19 na kruzeru „Diamond Princess“ i to prije nego su provedene mjere dezinfekcije broda. [18]

Infekcija se širi asimptomatskim, presimptomatskim i simptomatskim prenositeljima. Prosječno vrijeme od izloženosti virusu do pojave simptoma je 5 dana, a gotovo svi (97,5 %) razviju simptome unutar 11,5 dana. Virus napada sve dobne skupine, iako su stariji pacijenti iznad 60. godina i naročito bolesni od nekih kroničnih bolesti (dijabetes, kardiovaskularne bolesti, onkološke, kronične bubrežne, pretilost, kronična opstruktivna pluća bolest i druge). Upravo pacijenti s postojećim teškim kroničnim bolestima su posebno osjetljivi na SARS-CoV-2 i prema rezultatima studija 12 puta češće podlegnu od ove teške bolesti. (19,5 % naprama 1,6 % u zdrave oboljele populacije). [19] S obzirom na spol se čini da su hospitalizirani muškarci skloniji razvoju teških oblika bolesti, a i da imaju nešto veći udio smrtnih slučajeva od žena (12,5 % spram 9,6 %). [20]

3.2. Patogeneza i patofiziologija

Kao što je već ranije spomenuto, struktura građe virusa sa strukturnim proteinima (šiljak (S), glikoproteini ovojnice (E), nukleokapsida (N) i membranski proteini (M)) zajedno sa 16 ne strukturnih proteina te 5-8 sporednih proteina je ključna za razumijevanje patogeneze i patofiziologije ovog virusa i ove bolesti. Ključan dio proteina S (šiljci virusa) odnosno njegove pod jedinice S1 je tzv. peptid RBD (Receptor binding domain). Upravo ovaj peptid je najbitniji u patogenezi infekcije s obzirom da predstavlja mjesto vezivanja virusa za receptor angiotenzin konvertirajućeg enzima 2. Receptor za ACE-2 enzim se nalazi na površini brojnih stanica (alveolima pluća, tubulima bubrega, miokardu srca, endotelu krvnih žila, crijevima i dr.) te je to mjesto ulaska virusa u stanice tih organa. COVID-19 bolest se primarno smatra respiratornom i vaskularnom bolešću s obzirom da uglavnom napada respiratorni i vaskularni sustav.

3.2.1. Učinak na pluća

Patogeneza plućne bolesti se promatra kroz dvije faze. U ranoj fazi je karakteristično direktno oštećivanje tkiva pluća od strane virusa koji se množi u stanicama. To oštećivanje tkiva dovodi do druge, kasne faze u kojoj zaražene stanice potiču imuni odgovor, privlače brojne upalne stanice (leukocite) koji oslobađaju obilne količine citokina i drugih medijatora upale. U jakoj zarazi se u stvari događa pretjerana imuna reakcija koja se još naziva „citokinska oluja“. Velike količine citokina, naročito Interleukina 6 i Tumor nekrotizirajućeg faktora- α , koji ulaze u cirkulaciju dovode do snažne sistemske upalne reakcije. [21] Plućni edem je jedna od teških i ugrožavajućih posljedica kod teškog oblika bolesti, a posljedica je povećane propusnosti krvnih žila. Ista se događa putem višestrukih mehanizama. Jedan je oštećivanje endotelnih stanica direktnom infestacijom, drugi je disregulacija RAAS-a, treći je poticanje kontrakcije endotelnih stanica itd. [22] Direktno oštećivanje stanica pluća, plućni edem, jaka lokalna upala pluća, potiču organizam i imuni sustav na zacjeljivanje, koje pak u svom konačnom cilju rezultira ožiljkavanjem tkiva odnosno plućnoj fibrozi. Posljedice toga će se kasnije pojaviti kao razni simptomi u sklopu post-covid sindroma.

3.2.2. Učinak na kardiovaskularni sustav

U literaturi još nema dovoljno jasnih mehanizama na koji način virus šteti srcu i

krvnim žilama, čini se da to radi direktno inficiranjem stanica miokarda ili endotelnih stanica uzrokujući miokarditis ili vaskulitis. Osim navedenog, sistemska reakcija organizma na upalu dodatno pogoršava od ranije poznate kardiovaskularne tegobe pojedinca unutar koronarne ili vaskularne bolesti. [23]

3.2.3. Učinak na hematološki sustav

Također nejasnim mehanizmima su pogođene krvne stanice. U brojnim slučajevima je prisutna leukopenija (manjak leukocita). Postoji nekoliko teorija zašto se to dešava, no vrlo je vjerojatno da se radi o tzv. potrošnoj leukopeniji s obzirom da se troši mnogo leukocita (najviše limfocita i neutrofila) što direktnim napadom virusa, a što na saniranje šteta i mehanizme cijeljenja otečenog tkiva. Trombocitopenija je također kompleksna posljedica, koja je prvenstveno rezultat aktiviranih kaskada zgrušavanja krvi i trošenja trombocita, ali i potiskivanjem brojnosti trombocita posredovanjem virusa ali i citokina. Jedan od u široj javnosti najcitiranijih štetnih posljedica infekcije je pojačana sklonost zgrušavanju krvi, koja do danas nije dovoljno znanstveno objašnjena. Sami po sebi, mehanizmi koagulacije, su vrlo kompleksni, pa je za očekivati da će i poznavanje patofizioloških mehanizama hiperkoagulabilnosti u COVID-19 bolesti još neko vrijeme biti nepoznati ili nedovoljno poznati.

3.2.4. Učinak na središnji živčani sustav

Postoje jasni dokazi da virus ulazi u mozak i to vjerojatno čini putem njušnog živca, prolaskom krvno-moždane barijere ili ulaskom u endotelne stanice krvnih žila u mozgu. [24]

3.2.5. Učinak na ostale organske sustave

Virus SARS-CoV-2 prodire u stanice gastrointestinalnog trakta, hepatobilijarnog sustava, bubrežnog sustava. Poznato je da same posljedice prodora nisu dovoljne da bi pojasnile sve patofiziološke posljedice po navedene organe i po njihovu funkciju. Naime, sigurno je da određeni učinak na patofiziologiju jetre i bubrega imaju i štetni učinci lijekova koji se odstranjuju putem tih organa, a u velikome se konzumiraju tijekom teških oblika bolesti. Naročito je to jasno kod kroničnih pacijenta na kroničnim terapijama dodatno opterećenih sistemskom infekcijom SARS virusom. Osim navedenog jasno je i da u teškim oblicima sa sekundarnim bakterijskim infekcijama i septikemijom, navedeni organi dodatno

pate u septičkom šoku. [25], [26], [27]

3.3. Klinička slika

Kao što je već rečeno prosječno vrijeme inkubacije virusa je oko 5 dana, a najveći broj pacijenata razvije simptome do 11 dana od infekcije virusom. Klinička slika kakva se razvija još neobjašnjivo ima maksimalno širok spektar pobolijevanja, od asimptomatskih do vrlo blagih kliničkih slika pa do teških i smrtonosnih slučajeva sa šokom i multiplim organskim zatajenjima. Na temelju analize jedne od prvih dobro dokumentiranih lokalnih epidemija (op. a. na kruzeru „Diamond Prince“ i nekih dodatnih studija, dokazano je da je raspon asimptomatskih slučajeva oko 25% svih pozitivnih pacijenata. [28] Najčešći su simptomi oni respiratorni: suhi kašalj, kratkoća daha, kao i visok tjelesna temperatura. Osnovna simptomatologija inicijalno nalikuje klasičnoj respiratornoj virozi ili u težim slučajevima gripi. Uobičajena je krvna slika virusne bolesti s leukopenijom i povišenim vrijednostima laktat-dehidrogenaze, ali nije specifična. Radiografski pak se klinička slika počinje razlikovati prema uobičajenim virusnim respiratornim infekcijama s obzirom da se gotovo redovito nalaze atipični plućni infiltrati, koji zahvaćaju veliki dio pluća (op. a. i do 85% zahvaćenosti) kao i bilateralne infekcije. Navedeno je klinički dosta specifičan entitet, tako da su kliničari u svakodnevnom radu samo na temelju sumnje, znakova infekcije i takvog patognomoničnog radiološkog nalaza s velikom sigurnošću i prije samih rezultata dijagnostičkih testova mogli dijagnosticirati COVID-19 bolest. S obzirom da virus ulazi i oštećuje i brojne druge sustave, radi se o multiplim lezijama u gotovo svim sustavima u različitom intenzitetu. Tako su zabilježeni simptomi od strane mišića, centralnog živčanog sustava, mokraćnog sustava, i dr. Javlja se bolovi u mišićima, parestezije, smetnje okusa i mirisa. Upravo je izostanak mirisa, anosmia, koja se često pojavljuje, također jedan od patognomoničnih znakova ujedno i opće poznatih u javnosti. Kako se virus širi tijelom, osim pluća zahvaća i druge organe, tako se može pratiti i patološke nalaze u hematološkim vrijednostima krvi, povišenje jetrenih enzima, poremećaj bubrežnih funkcijama analizom bubrežnih markera te patološki koagulogram s nerijetko vrlo visokim vrijednostima D-dimera i poremećenom koagulacijom. Ono što je interesantno je promjena kliničke slike kod Delta varijante. Naime, kod ove varijante su najčešći simptomi kašalj, upala grla, curenje iz nosa, glavobolja i vrućica. Takvi simptomi su sličniji gripi nego ranije varijante. Klinička slika kod najnovije varijante omikron još nije dovoljno istražena premda zdravstvena organizacija Južnoafričke Republike javlja o uglavnom blažim kliničkim slikama kod Omikron varijante SARS-CoV-2 virusa.

Na temelju kliničke slike, laboratorijskih vrijednosti, radioloških snimaka pluća, hemodinamskih promjena i funkcije organa, američki je Nacionalni Institut za zdravlje izdao smjernice koje klasificiraju COVID-19 u 5 različitih tipova. [29] Smjernice i procjenu težine bolesti prema kliničkoj slici (vidi tablicu 3.2.1.) i Procjena težine bolesti prema *Modified Early Warning Score (MEWS)* (vidi tablicu 3.2.2.) je potom izdalo i Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. [32]

Tablica 3.3.1. Klinički oblici bolesti COVID-19

| KLINIČKI OBLIK BOLESTI | DEFINICIJA |
|---|--|
| Asimptomatska infekcija | Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom). |
| Blagi oblik bolesti (bez komplikacija) | Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). (MEWS score: ≤ 2) Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova. |
| Srednje teški oblik bolesti | Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: ≤ 2) Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest. |
| Teški oblik bolesti | Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja > 30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: 3–4) Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$, izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije. |
| Kritični oblik bolesti | Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti) (MEWS score: ≥ 5) |

Tablica 3.3.2. Procjena težine bolesti prema *Modified Early Warning Score (MEWS)*

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

Legenda: svakom vitalnom parametru pridružiti samo jednu vrijednost i izračunati zbroj bodova (MEWS score). Ako je zbroj ≤ 2 klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3–4 klasificira se kao teški oblik bolesti, a ako je zbroj > 5 kao kritični oblik bolesti.

3.3.1. Plućne komplikacije

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je komplikacija sindrom prisutan kod više raznih bolesti, a česta je komplikacija COVID-19 bolesti, naročito hospitaliziranih pacijenata sa srednje teško, teškom ili kritičnom kliničkom slikom. ARDS je nagli novonastala respiratorna insuficijencija ili naglo pogoršavanje postojeće evidentirane respiratorne funkcije. Prema suvremenim klasifikacijama postoje 3 tipa ARDS-a (blagi, srednji i žestoki) ovisno o stupnju hipoksije (nedostatku kisika) pri čemu su referentni parametri parcijalni tlak kisika i frakcija udahnutog kisika PaO₂/FiO₂ ili omjer ova dva, P/F omjer. Pojavljuje se kao slika snažnog nedostatka daha, neobično brzog disanja, pada krvnog tlaka, konfuzije i ekstremnog umora. [30] Slika ARDS se često viđa kod srednje teških i teških bolesnika COVID-19 bolesti, odnosno kod velikog broja hospitaliziranih pacijenata naročito onih u COVID intenzivnim jedinicama.

3.3.2. Ekstrapulmonalne komplikacije

Ekstrapulmonalne manifestacije ove bolesti se odnose na ciljne organe koje pogađa SARS-CoV-2 odnosno one organe koji su inače pogođeni prilikom šoka ili teških infektivnih zbivanja. Hospitalizirani pacijenti, naročito oni s kroničnim bolestima i gotovo svi s kroničnim bubrežnim bolestima imaju visoki rizik od razvijanja zatajenja bubrežne funkcije. Bubrezi su inače skloni zatajivanju kod ozljeda, stanja šoka i kod teških oboljenja. Zatajivanje bubreg u COVID-19 je vjerojatno posljedica više različitih čimbenika poput: oštećivanja stanica bubrega, vaskularnih lezija u bubregu, učinka lijekova, stanje šoka. Čak oko jedne trećine pacijenata razvije sliku akutnog bubrežnog zatajenja. Ostali nalazi su: proteinurija, hematurija i elektrolitski disbalans. Srčane tegobe su: aritmije, infarkt miokarda, miokarditis, kardiomiopatija. Dokaz srčanih manifestacija tijekom COVID-19 bolesti često potvrđuju povišene vrijednosti proteina troponina, koje su lako mjerljive u krvi. Srčane manifestacije su češće kod bolesnika koji i inače boluju od nekog oblika koronarnog sindroma, aritmija ili kardiomiopatije. Od hematoloških zbivanja najviše je pogođen sustav koagulacije sa hiperkoagulabilnim statusom zbog čega se u dosta slučajeva težih oblika bolesti razvijaju mikro i makroembolije i tromboze u perifernim pa i magistralnim krvnim žilama. Primijećeni su infarkti, embolije, duboke venske tromboze, moždani udari. Gastrointestinalne manifestacije se uglavnom odnose na simptome kao što su povraćanje i proljev s gubitkom tjelesne mase. Inapetencija odnosno gubitak apetita je povezan i s mučninom i gubitkom okusa i njuha. Gastrointestinalne smetnje u velikom doprinose i čestom elektrolitskom disbalansu primijećenom kod hospitaliziranih pacijenata. Povišene vrijednosti jetrenih enzima kao npr. aspartat-transaminaze i alanin-transaminaze su vrlo čest nalaz. Kod žestokih i kritičnih kliničkih slika je vrlo visok rizik od akutnog jetrenog zatajenja koje može također biti fatalno, ili se uklapa u kobno multiplo organsko zatajenje. Promjene u razinama šećera kod COVID-19 bolesnika su primarno od manjeg značaja, međutim istovremena terapija kortikosteroidima kao i poremećaji šećera kod bolesnika koji ujedno od ranije boluju od dijabetes mellitusa su značajni i traže minuciozno praćenje glikemičkog profila pacijenta. Neurološke manifestacije osim anosmije (gubitka njuha) i ageuzije (gubitka okusa) variraju od razdražljivosti, glavobolje pa sve do encefalopatije. Nerijetko pacijenti s blažim i srednje teškim oblicima javljaju snažne parestezije u nogama i leđima. Rijetko je zabilježena pojava pravog akutnog Guillain-Barre sindroma, koji obuhvaća perifernu neuropatiju živaca. Zabilježene su i razne kožne promjene koje nisu česte niti su od kliničke relevantnije važnosti u ovoj bolesti tijekom akutnog tijeka bolesti. [14]

3.4. Dijagnostika

Dijagnoza ove bolesti se postavlja primarno pomoću PCR testiranja (PCR, engl. Polymerase chain reaction), lančane reakcije polimeraze. koja je „zlatni standard“ u dijagnosticiranju ove bolesti. [31] Popularno PCR testiranje se izvodi na temelju epidemioloških podataka, kliničke slike bolesti ili preventivno u sklopu pandemijskog protokola. Uzima se nazofaringealni bris pomoću sterilnog štapića te se isti podvrgava real-time PCR analizi u potrazi za fragmentima virusne nukleinske kiseline. Uzorak se može uzeti i iz nižih dijelova respiratornog trakta kao što je npr. bronhoalveolarni aspirat ili sputum. Osjetljivost testa je visoka, ali ovisi o brojnim faktorima, dok je njegova specifičnost gotovo 100%. Kod PCR analize na SARS-CoV-2 se može dogoditi unakrsna kontaminacija. SARS-CoV-2 antigen testiranje je manje senzitivno i manje specifično iako zadovoljavajuće, no prednost mu je u vrlo brzim rezultatima, koji se mogu dobiti za svega 10-ak minuta. U posljednje vrijeme na tržištu su se, pa tako i u Hrvatskoj, pojavili i prvi vrlo praktični i funkcionalni point-of-care uređaji koji mogu izvršiti nekoliko istovremenih PCR brzih testiranja na SARS-CoV-2 virus, što je vrlo korisno za manje i dislocirane zdravstvene ustanove, a prema mogućnostima i bolničke ustanove odnosno hitne prijeme, operacijske struke, infektološke i internističke odjele. (vidi sliku 3.3.1.) Serološko testiranje se radi uglavnom radi potvrđivanja preboljenja bolesti, i dok su dosada ti testovi bili slabije specifičnosti i senzitivnosti, američki je zavod za javno zdravstvo razvio nove testove čija je specifičnost 99%, a senzitivnost 97% i mogla bi imati važnu ulogu u praćenju bolesti.

Neposredna analiza pluća se radi RTG pluća odnosno u težim i kompliciranim slučajevima CT dijagnostikom. Rana RTG dijagnostika ne može pokazati rani stadij upale pluća, osim indirektno i temeljem iskustva radiologa, dok su kasnije tijekom razvoja bolesti jasno vidljivi uzorci infiltracije pluća, tipično multifokalno alveolarna zasjenjenja pa sve do kompletno zasjenjenih pluća. CT se ne radi kao rutinska pretraga nego kada se sumnja na plućnu emboliju ili teži oblik pneumonije ili slično. Za rutinsko praćenje COVID-19 plućne progresije bolesti od velike koristi, naročito na COVID odjelima služe ultrazvučni mobilni uređaji. Tipično se inicijalno prikazuju fokalni intersticijski uzorci pa sve to tzv. „bijelih pluća“ sa znacima pleuralne konsolidacije.

Od ostale dijagnostike koja je od velike koristi kod prvog kontakta sa suspektnim COVID-19 pacijenta je laboratorijska analiza kompletne krvne slike i upalnog markera, C-reaktivnog proteina ili prokalcitonina. Potonji je vrlo dobar prediktor mogućeg razvoja sepse. Rutinski hepatogram, glukoza u krvi, bubrežni markeri, elektrolitski status i PAAK će dodatno dati uvid u težinu bolesti i postojeće komplikacije.



Slika 3.4.1. Point of care – real-time PCR uređaj

Izvor: <https://convergent-technologies.de/product/convergys-poc-rt-pcr-nucleic-acid-detection-system/>

3.5. Terapija

Najveći dio slučajeva COVID-19 bolesti prolazi kao blaga i srednje teška respiratorna bolest, kao samo ograničavajuća bolest nakon aktivacije prirodnog imuniteta i uz suport simptomatske terapije u kućnim uvjetima (analgetici, antipiretici, rehidracija, vitamini, mirovanje i vježbe disanja). Srednje teški slučajevi odnosno teški slučajevi se liječe u bolničkim uvjetima. Standardna terapija se svodi na potporu kisikom, antitrombotsku i kortikosteroidnu terapiju, antipiretsko i analgetsko liječenje, ciljanu antibiotsku terapiju kod težih pneumonija i komplikacija bolesti. Zasadu jedini antivirusni lijek koji nije ciljani lijek protiv SARS virusa je Remdesivir. Pokazao je moguću korist u liječenju bolesnika s COVID-19 te se njegova primjena trenutno preporuča za bolesnike s težom pneumonijom, iako navedena terapija nije dostupna na nižim nivoima zdravstvene zaštite. Preporuke liječenja donijelo je Ministarstvo zdravstva na temelju dostupnih relevantnih istraživanja i iskustava. [32]

3.5.1. Nadomjesna terapija kisikom

Preporuča se primjena kisika na nosni kateter ili preko maske, ovisno o potrebi. U teže hipoksemičnih bolesnika ($SpO_2 < 90\%$ uz 16L/min O_2 na masku) u kojih ne postoji slabost/zamor muskulature i koji nemaju izraženiju zaduhu, preporuča se primjena kisika preko visokoprotocnog nosnog katetera (HFNC, od engl. high-flow nasal cannula). Time se u znatnog broja bolesnika može izbjeći ili odgoditi potreba za invazivnom, mehaničkom ventilacijom. Preduvjeti su da bolesnik nije encefalopatičan, hemodinamski nestabilan i da može nesmetano disati na nos. Ciljnu saturaciju kisikom ($>90\%$) treba postići kombinacijom protoka (25–60 L/min) i FiO_2 (50–100%) s tim da se u slučaju poboljšanja najprije smanjuje FiO_2 , a zatim protok. Bolesnicima koji su zadovoljavajuće oksigenirani uz ≤ 2 L protoka i $FiO_2 \leq 50\%$ najvjerojatnije nije više potrebna HFNC. Poticati bolesnike da se okreću na bok ili potrbuške u periodima niže SpO_2 u trajanju od par sati ili duže ako toleriraju takav položaj. U dijela bolesnika to može rezultirati poboljšanjem oksigenacije. Ovo je posebno primjenjivo kod hipoksemičnih bolesnika koji ne pokazuju težu dispneju i ne ostvaruju veliki respiratorni napor. Povoljan učinak se odražava na smanjenju respiratorne frekvencije i porastu SpO_2 . Bolesnike u kojih se SpO_2 ne popravlja u pronaciji (ne raste iznad 90%) treba premjestiti i dalje nadzirati u JIL. Bolesnike koji imaju ili stječu indikacije za intubaciju i mehaničku ventilaciju nikako ne treba postavljati u pronaciju – ona se u tom slučaju može pokušati kasnije, tijekom mehaničke ventilacije.

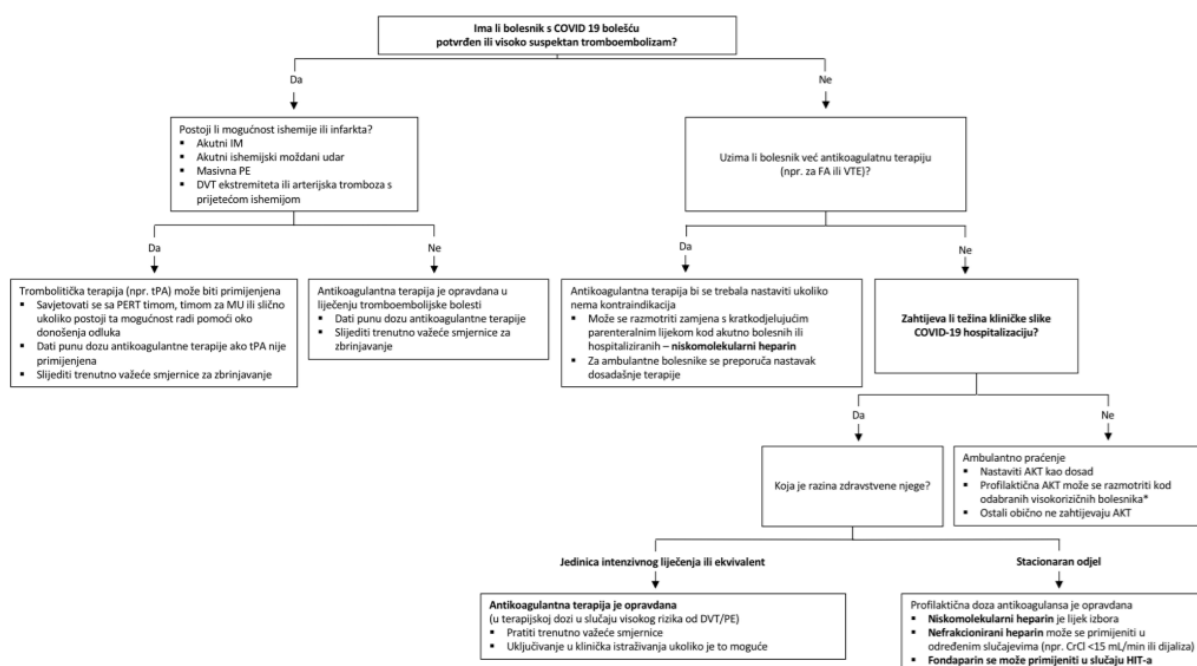
3.5.2. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su se pokazali potencijalno korisnima u liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. U tim slučajevima preporuča se primjena deksametazona ili metilprednizolona, osim ako je njihova primjena kontraindicirana. Primjena steroida ranije u tijeku bolesti je kontraindicirana. Izvanbolnička, peroralna primjena steroida preporuča se jedino uz nadzor nadležnog liječnika specijaliste. Doziranje deksametazona u odraslih: 6-8 mg/dan i.v. jednom dnevno. Primjenjuju se deset dana (ili do otpusta ukoliko je bolesnik kraće hospitaliziran), bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze. U bolesnika s ARDS-om u kojih se primjenjuje kisik na visokoprotlačni nosni kateter (HFNC) ili se mehanički ventiliraju, preporučaju se više doze steroida: metilprednizolon 1-2 mg/kg tjelesne mase i.v. ili ekvivalentna doza deksametazona kroz deset dana. U slučaju duže primjene glukokortikoida (>2 tjedna) potrebno je postupno smanjivati dozu glukokortikoida tijekom 1-2 tjedna. Primjena kortikosteroida dozvoljena je i u bolesnika s neprimjerenim imunskim odgovorom. Doziranje je uobičajeno (kao kod navedenih stanja potaknutih drugim bolestima). U tim slučajevima preporuča se konzultacija internista/kliničkog imunologa. Kortikosteroidi se mogu slobodno primjenjivati ukoliko je riječ o kroničnoj terapiji ili stanjima u kojima su oni apsolutno indicirani. Lokalna primjena steroida je također dozvoljena, uključujući inhalacijsku primjenu u bolesnika s astmom. Hidrokortizon se može primjenjivati u stanju šoka u uobičajenim dozama: u odraslih 2×100 mg i.v., a u djece 50-100 mg/m² podijeljeno u 3-4 dnevne doze tijekom nekoliko dana (do poboljšanja perfuzije/oporavka autoregulacije krvnog tlaka, prema procjeni kliničara). Primjena kortikosteroida u svrhu imunomodulacijskog liječenja u bolesnika s blagim i srednje teškim oblikom bolesti COVID-19 se ne preporuča.

3.5.3. Antitrombotička/antikoagulacijska profilaksa/terapija

Obavezna primjena kod svih odraslih zbog poznate sklonosti hiperkoagulabilnosti u COVID-19 bolesti. (vidi sliku 3.4.3.1.) Primjenjuje se niskomolekularni heparin u preventivnim dozama prema tjelesnoj težini. Antikoagulacijska terapijska doza preporuča se kod pacijenata koji imaju dokazanu ili vrlo vjerojatnu vensku tromboemboliju. U slučaju kliničke sumnje i/ili dokazane DVT ili plućne embolije (PE), preporučaju se standardne terapijske doze niskomolekularnih heparina u trajanju od 10 dana. Nakon deset dana treba započeti peroralnu primjenu varfarina, rivaroksabana ili dabigatrana koje je potrebno

primjenjivati tijekom najmanje tri mjeseca, a nakon toga temeljem procjene kliničara. Ako se u bolesnika utvrdi heparinom inducirana trombocitopenija (HIT; anti-HIT pozitivna), profilaksu treba nastaviti fondaparinom, rivaroksabanom, dabigatranom ili varfarinom. U bolesnika koji su na dijalizi primjenjuje se fondaparin 1–2x 2.5 mg s.c. ili se nastavlja s citratnom dijalizom. Trudnice i dojilje također mogu primati niskomolekularni heparin. U djece se antitrombotična profilaksa preporučuje samo ukoliko postoji visok rizik tromboembolije (kritična bolest, hiperinflamatorno stanje, prethodna tromboembolija). Doziranje niskomolekularnog heparina u djece, uz obaveznu titraciju i praćenje prema nalazu anti-Xa (ciljna aktivnost = 0,5-1,0 j/ml).



Slika 3.5.3.1

Hodogram indikacija za primjenu i vrstu antikoagulacijske profilakse/terapije

IM – infarkt miokarda; PE – plućna embolija; DVT – duboka venska tromboza, VTE – venski tromboembolizam; tPA – tkivni aktivator plazminogena; PERT – tim za odgovor na plućni embolizam; HIT – heparinom inducirana trombocitopenija; *visokorizični bolesnici: prethodna epizoda VTE, nedavni operacijski zahvat ili trauma, pretilost

Izvor: https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_3_od_21_listopada_2021_godine_c93daab882.pdf

3.5.4. Analgetska i antipiretska terapija

Preporuča se redovita primjena paracetamola ($4-6 \times 500$ mg per os, u odraslih bolesnika, $4-6 \times 10-15$ mg/kg TM u djece) u visoko febrilnih bolesnika. Učinak antipiretika u COVID-19 je skroman i u takvim slučajevima treba obratiti pažnju na mogući razvoj tzv. citokinske oluje. Ibuprofen je također dozvoljeno koristiti, kao antipiretik ili u drugim indikacijama.

3.5.5. ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora

Bolesnici koji uzimaju ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora trebaju nastaviti svoju uobičajenu terapiju u jednakim dozama.

3.5.6. Statini

Bolesnici koji uzimaju statine trebaju nastaviti liječenje bez promjena.

3.5.7. Anksiolitici

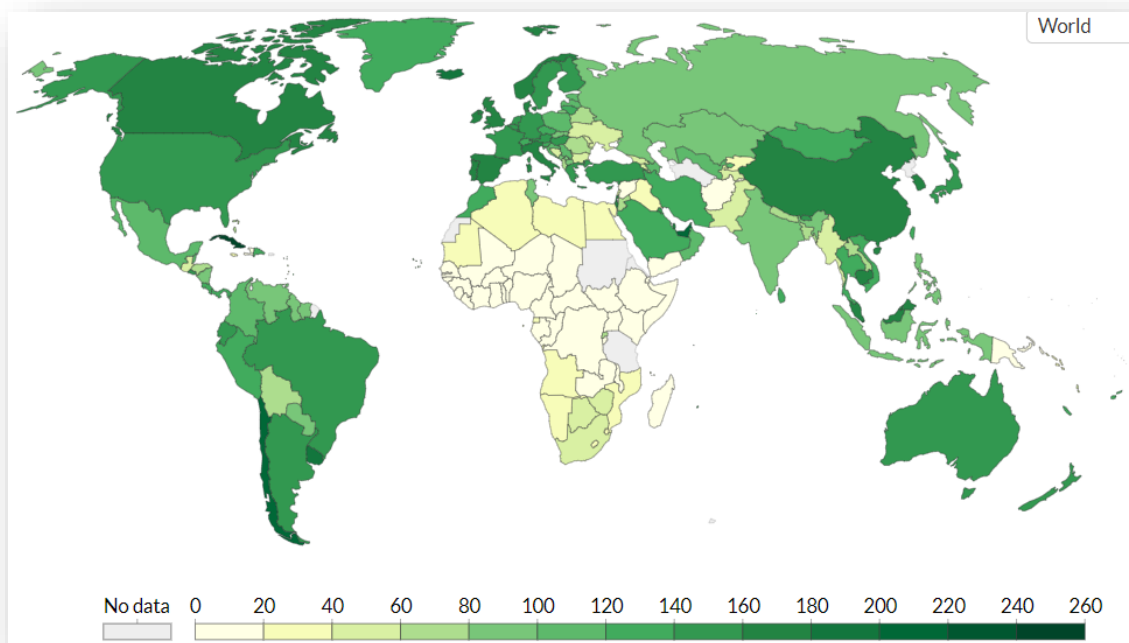
S obzirom na težinu bolesti s često neizvjesnim ishodom, dugotrajnu hospitalizaciju i izolaciju, odvojenost od obitelji, preporuča se primjena anksiolitika – već prema procjeni kliničara. Po potrebi konzultirati psihijatra, posebno kod bolesnika koji već uzimaju psihofarmake.

3.5.8. Intravenske infuzije

Intravensko davanje infuzijskih otopina valja ograničiti na teže bolesnike koji ne uzimaju dostatnu količinu tekućine i hrane. Preporuča se izbjegavati nepotrebno volumno opterećenje.

3.6. Prevencija COVID-19 bolesti

Osnovna prevencija je u najvećoj mjeri izbjegavati društvene kontakte, držati socijalnu distancu od minimalno 1,5 metara te nositi zaštitnu medicinsku masku (troslojna maska): Redovita higijena ruku, provjetranje prostorija i druge opće epidemiološke mjere zaštite od respiratornih virusa jednako su važne i ključne u sprečavanju zaraze i širenja zaraze. Osim tih osnovnih mjera najvažnija i ključna epidemiološka mjera kako bi se obuzdala ova pandemija je cijepljenje. Izuzetnim naporima sveukupne svjetske znanstvene zajednice i neprekidnim 24/7 radom na proizvodnji cjepiva, isto je proizvedeno, distribuirano te započeto s primjenom krajem 2020. godine. Cjepivo potiče vlastiti imuni sustav na proizvodnju neutralizirajućih protutijela protiv SARS-CoV-2. U Hrvatskoj je netom prije početka cijepljenja pa sve do danas prisutna vrlo aktivna kampanja „Misli na druge. Cjepi se!“ te je dosada u Hrvatskoj utrošeno 4.131.685 cjepiva, s jednom je dozom cijepljeno 2.180.860 osoba, a s dvije doze 1.937.416, što čini oko 57,22% odraslog stanovništva.



Slika 3.6.1. Broj primijenjenih COVID-19 cjepiva u svijetu na 100 stanovnika

Nijansom boje je označen broja pojedinačnih cjepiva primijenjenih na 100 stanovnika, pri čemu je moguć broj veći od 100 s obzirom da se provodi cijepljenje s dvije i tri doze ovisno o vrsti cjepiva. *Izvor: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>*

Prema izvješću WHO s 30.11.2021. godine je 54,4% svjetskog stanovništva primilo barem jednu dozu COVID-19 cjepiva (vidi sliku 3.6.1.). Upotrebjeno je 7,9 milijardi doza cjepiva širom svijeta. 31,01 milijun cjepiva se primjenjuje dnevno. Samo 5,9% stanovništva siromašnih zemalja je primilo barem jednu dozu cjepiva. [33]

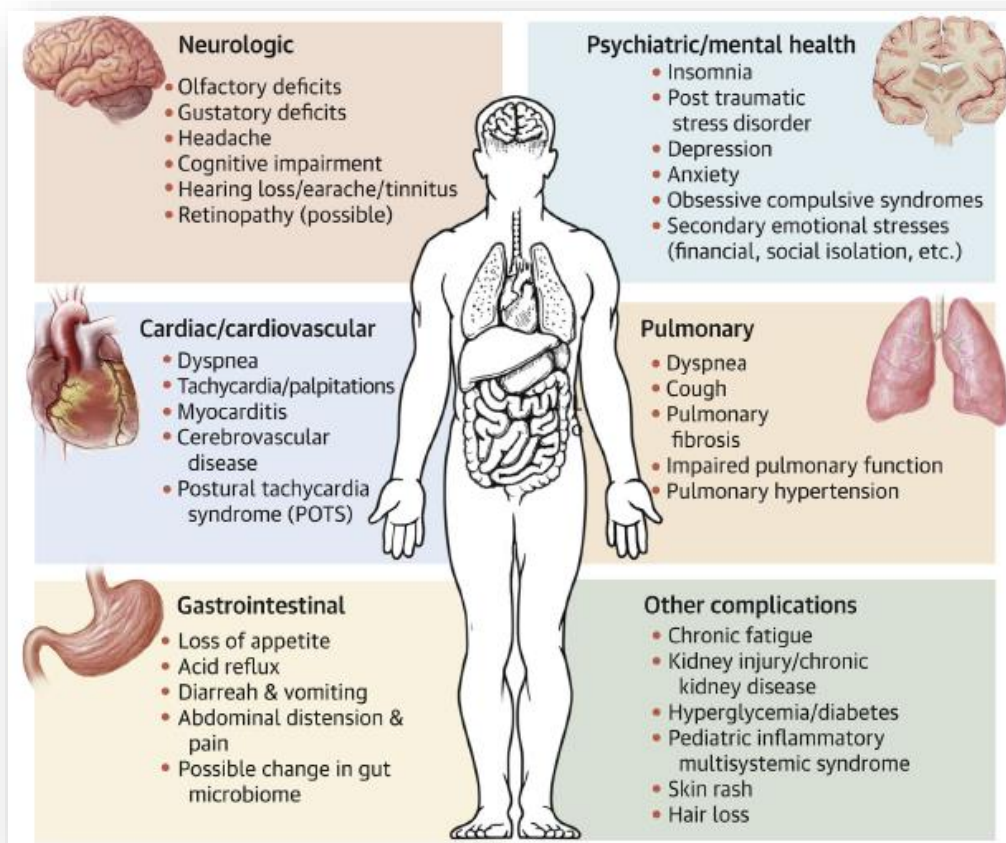
3.7. Posljedice COVID-19 bolesti

Kao što je sve dosada rečeno, COVID-19 se uklapa u sistemsku virusnu bolest koja napada mnoge organske sustave. Pacijenti koji razviju tešku odnosno kritičnu kliničku sliku (primarno bolesnici oboljeli od kroničnih bolesti: dijabetes melitus, koronarne bolesti, pretili, kronične plućne bolesti, kronične bubrežne bolesti, kronične jetrene bolesti, demencija, onkološki bolesnici) su pod velikim rizikom od razvijanja najčešće komplikacije akutnog respiratornog zatajenja i ARDS-a i/ili multiorganskog zatajenja koje vodi u smrtni ishod. Bolesnici od COVID-19 također imaju rizik razvijanja trombotskih komplikacija kao što su: PE, DVT, IM, ishemični moždani udar, arterijska tromboza i drugi. [34] Komplikacije kardiovaskularnog sustava su još i maligne aritmije, kardiomiopatija i kardiogeni šok. U gastrointestinalnom sustavu su primijećene nerijetko komplikacije u obliku teškog ileusa, gastrointestinalnog krvarenja, ishemije crijeva i pankreatitis. [35] Akutno bubrežno zatajenje je relativno česta komplikacija i značajno povećava rizik od fatalnog ishoda. [36] Diseminirana intravaskularna koagulacija, DIK je rijetka, ali fatalna komplikacija. Kod pacijenata koji su preboljeli COVID-19 se pojavljuju kasni simptomi raznih sustava, koji se nazivaju ili post COVID-19 sindrom. U kohortnoj studiji Huang C i suradnika iz 2021, koja je 6 mjeseci pratila posljedice 1773 hospitaliziranih COVID-19 bolesnika koji su se oporavili od bolesti te otkrili da najveći dio trpi posljedice barem jednog od stalnih simptoma: umor, mišićna slabost, poteškoće sa spavanjem ili napetost. Pacijenti koji su preboljeli teški oblik bolesti razvili su i veliki rizik od kronične plućne bolesti u budućnosti. [37] Retrospektivna kohortna studija Taquet M i suradnika iz 2021. godine, koja je obuhvatila preko 235.000 pacijenata, je također otkrila značajan broj neuroloških i psihijatrijskih post-COVID bolesti, 6

mjeseci nakon otpuštanja iz bolnice. [38] Osim navedenih pacijenti koji su prošli dugotrajni period liječenja razvijaju i sekundarne gljivične bolesti ili dijabetes kao posljedica dugotrajnih antibiotskih terapija ili pak terapije s kortikosteroidom.

4. POST COVID-19 SINDROM

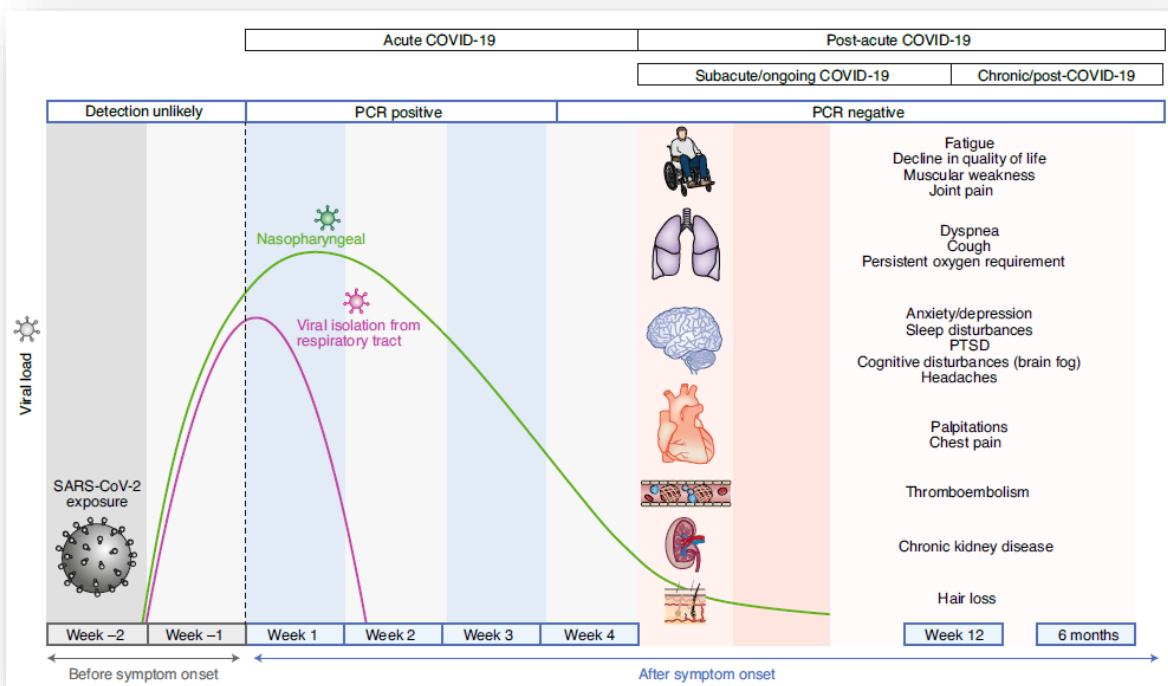
Kako prolazi epidemija i sve se više zna o ovoj bolesti tako se i sve više prate posljedice koje COVID-19 bolest ostavlja nakon preboljele bolesti. Opisuju se brojni simptomi koji su uporni tjednima pa i mjesecima nakon preboljele bolesti. Tako se opisuju slučajevi dugotrajnog kašljanja, otežanog disanja, zaduhe u naporu, problemi s nesanicom, glavobolje, slabost, bol u prsima, artralgijske, kognitivne promjene i druge. (vidi sliku 4.1. i 4.2.) Iako su ovi simptomi u okviru post COVID-19 bolesti u proučavanju i razumijevanju, predloženo je da se post COVID stanje definira na način da mora postojati kontinuirano prisustvo simptoma ili promjena 3-4 tjedna nakon preboljenja bolesti. [39], [40] Prema Nalbandian i suradnicima (2021) je post-acute COVID-19 sindrom (PASC) stanje stalno prisutnih simptoma i/ili zakašnjelih dugoročnih komplikacija infekcijom SARS-CoV-2 četiri tjedna nakon početka simptoma. [41]



Slika 4.1. Simptomi i manifestacije u okviru Post-acute COVID-19 sindroma

Izvor: Jiang, D.H. et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2021.

S obzirom da je već u medijima uvriježena terminologija post COVID sindrom, mora se ipak razjasniti da u stručnoj literaturi se ovaj sindrom posljedica nakon preboljele COVID-19 bolesti spominje kao post-akutni COVID-19 sindrom, koji se dalje radi određenih razlika dijeli na subakutni COVID-19 i kronični post-COVID-19, ovisno o dužini trajanja simptoma ili pak o vremenu pojavnosti simptoma i abnormalnosti nakon preboljelog COVID-19, a koji se ne mogu razjasniti drugim stanjima ili bolestima. Tako da se post COVID-19 promatra kao kronična bolest, dok se post-akutni COVID-19 sindrom promatra kao subakutno stanje nakon preboljenja. [40],[42]



Slika 4.2. Post-akutni COVID-19 sindrom.

Akutni COVID-19 obično ukupno traje oko 4 tjedna nakon početka simptoma, nakon kojeg vremena nije pronađen SARS-CoV-2 virus koji bi se mogao replicirati. Post-akutni COVID-19 se definira kao stalni simptomi i/ili zakašnjeni simptomi ili dugoročne komplikacije nakon 4 tjedna od početka bolesti. *Izvor: Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, i sur. Post-acute COVID syndrome. Nature Medicine. 2021;27 (April):601–615.*

Vrlo recentne studije iz 2021. godine govore o 13% pacijenata koji su preboljeli COVID-19 sa simptomima i do 2 mjeseca nakon inicijalne dijagnoze, 4,5% je simptomatsko dulje od 2 mjeseca, a 2,6% imaju simptome 3 mjeseca i dulje. [43] U nedavno provedenoj američkoj studiji iz 2021. godine 32,6% pacijenta je prijavilo stalne simptome, uključujući 18,9% s novim ili gorim simptomima. Dispneja za vrijeme hoda ili uspinjanja stepenicama u 22,9% slučajevima, kašalj u 15,4%, stalni gubitak okusa i/ili mirisa u 13,1% slučajeva. [44] U prospektivnoj studiji iz Wuhana, Kina, o dugoročnim posljedicama akutne COVID-19 bolesti istraživano je 1733 pacijenta tijekom 6 mjeseci od početka simptoma, promatrajući time post-COVID-19 sindrom. Testiralo se 6 minutno hodanje, radio se fizikalni pregled, promatralo laboratorijske vrijednosti, radio se i funkcijski plućni test, CT prsnog koša i radio upitnik. Velika većina pacijenata (ok 76%) je prijavila barem jedan simptom. Kao i kod drugih recentnih studija zabilježeni su mišićna slabost (63%), poteškoće sa snom (26%), napetost i depresija (23%) [45] I u drugim studijama se nalaze slični rezultati tako da se

govori da je 33-98% pacijenata imalo barem jedan simptom mjesecima nakon oporavka, a da su najčešći simptomi: slabost (28,3-98%), glavobolja (91,2%), dispneja (13,5-88%), kašalj (10-13%), bol u prsima (5-42,7%), napetost i depresija (14,6-23%), njušne i okusne smetnje (13,1-67,5%). Ostali su simptomi manje izraženi poput: tahikardije (11,2%), problemi s pamćenjem i koncentracijom (23%), šum u ušima (3,6%), senzorna neuropatija (2%). [46] Interesantno je da većinu simptoma imaju žene, starije dobi. [44]

Sve studije koje se bave ovom temom naglašavaju da ovaj sindrom još nije dovoljno istražen i da se vjerojatno radi i o posljedicama koje su djelom i posljedica dugotrajnog boravka u jedinicama intenzivnog liječenja ili pak kao posljedica dugotrajnog liječenja medikamentima i/ili kisikom. U velikom broju slučajeva se radi i o kroničnim bolesnicima kojih je zadesila COVID-19 bolest.

4.1. Patofiziologija post-COVID-19 sindroma

Već je spominjano da SARS-CoV-2 virus uglavnom radi štetnu direktnim uništavanjem stanica koje napadne, zatim da radi štetu na endotelnim stanicama krvnih žila s posljedičnim ozljedama sitnih krvnih žila, kao i da postoji jedno stanje koje se naziva hiperinflamacija ili pretjerano upalno stanje. Osim navedenog, štetne posljedice COVID-19 bolesti postoje i zbog hiperkoagulabilnog stanja kao i poremećaja u angiotenzin-reninskom sustavu. Štete koje nastaju direktnim djelovanjem virusa su patofiziološke promjene specifične za virus i odgovorne su za dio simptomatologije koja se prati u post COVID-19 sindromu. Drugi dio patofizioloških mehanizama je posljedica imunološki promjena na tako snažnu infekciju, dok je treći dio posljedica danas već dobro prepoznatih unutar okvira stanja nakon teške bolesti (preboljele u jedinicama za intenzivno liječenje ili slično). Naročito su interesantne posljedice u okviru post-intenzivne skrbi, a koje su posljedica nepokretnosti, metaboličkih promjena za vrijeme teške bolesti i mikrovaskularne ishemije.

4.2. Pulmonarne komplikacije

Najčešći simptom koji se povezuje s plućnim komplikacijama je stalna zaduha (dispneja) čak do 88% slučajeva i može trajati mjesecima. Radiološki postoje dokazi intersticijskih infiltrata, s tim povezana je i pojava poremećaja oksigenacije. Stalna hipoksija

se također može pojaviti. Plućna fibroza, kao vjerojatna posljedica ožiljkavanja plućnog tkiva nakon teške infekcije pluća, jedna je od najtežih kroničnih posljedica i potencijalno može ugrožavati pojedinca godinama. Fibroza se na CT primjećuje u preko trećine slučajeva, ovisno o početnoj težini bolesti i terapijama koje su bile poduzete, kao npr. mehanička ventilacija. Funkcijski testovi pluća su također smanjeni te otkrivaju probleme s inspirijem i forsiranim vitalnim kapacitetom pluća. [47] Vrlo je vjerojatno da dispneja kod PASC pacijenata dolazi od kombinacije plućnih, kardijalnih i neuromuskularnih patoloških zbivanja, naročito kada takva dispneja nije u korelaciji s objektivnim radiološkim i pulmonarnim funkcijskim deficitima. Također je važno istaknuti da su objektivna mjerenja kod drugih pneumonija pokazala povratak normalnim funkcijama pluća nakon 48 dana od početka bolesti. To sve zajedno govori u prilog tome da su potrebna još brojna dodatna istraživanja i pažljivo razmatranje plućnih komplikacija u okviru PASC sindroma.

4.3. Kardiovaskularne komplikacije

Najčešće komplikacije su zaduha, bol u prsima, tahikardija i palpitacije. Čini se da su kardijalne komplikacije među najdužima s obzirom da mnogi pacijenti koji su bili istraživani i nadalje imaju iste ili slične tegobe, a što upućuje i na moguće trajne posljedice od ove bolesti. Neki simptomi se mogu protumačiti kao posljedica miokarditisa, koji je prilično uobičajena posljedica virusnih bolesti, a raspona je od blagih simptoma koji se u potpunosti povuku do kardiogenog šoka i fatalnih posljedica. Zabrinutost u svezi kardijalnih posljedica naročita je zbog nekih studija koje su pokazale da mnogi pacijenti (78%), koji su preboljeli teže oblike bolesti, imaju popuštanje lijevog srca na kontrolnim pregledima. [48] No, ipak studije pokazuju da rizik od kardiovaskularnih bolesti i nije tako velik ako se isključi pacijente koji su i ranije imali kardijalne tegobe. [49]

4.4. Neurološke komplikacije

Najčešće prijavljivani slučajevi neuroloških posljedica su poremećaji u osjetima njuha i okusa. Iako studije imaju vrlo različite rezultate u širokom rasponu, a za što je vjerojatno i odgovoran tip virusa koji je uzrokovao bolest. Već smo ranije spominjali da delta varijanta, koja je trenutno dominantna varijanta virusa u Europi i većini svijeta ima različitu

simptomatologiju od drugih tipova. Osim navedenog zabilježeni su još i simptomi sa tinitusom (šumom u ušima), pogoršanje sluha, slabosti u mišićima i glavoboljom. Migrenozne glavobolje su dosta česta pojava, koja se tumači kao posljedicom afekcije virusa na trigeminus ili kao posljedica direktnog ulaska u stanice u mozgu. Zasad nema dokaza da bi jačina bolesti imala utjecaj na jačinu glavobolje, a od ovog simptoma češće obolijevaju mlađi i ženskog spola. [50]

Kognitivne funkcije mogu također biti smanjenje, a uključuju: oslabljenu koncentraciju, pad memorije, smanjeni kapacitet izvršenja naloga i drugo. Zajedno se naziva kolokvijalno kao „zamagljen mozak“. Rijetko se bilježe i druge neurološke komplikacije kao žmarci, smanjenje osjeta, bolu nogama i slično. Kako su zabilježene periferne neuropatije tijekom akutne faze bolesti, odnosno kako barem neke varijante ovog virusa imaju određeni tropizam za živčani sustav moguće je i da je uzrok ovim pojavama direktno oštećivanje živaca od strane virusa.

4.5. Psihijatrijske komplikacije

Psihijatrijske komplikacije su zabilježene u preko 50% pacijenata s PASC. Uglavnom se radi o smetnjama spavanja, stresu, napetosti, depresiji, opsesivno-kompulzivnim poremećajima i posttraumatskim stresnim poremećajima. No, potrebno je napraviti razliku između simptoma koji su direktno posljedica preboljele COVID bolesti od simptoma koji su povezani sa indirektnim mentalnim posljedicama pandemije, kao što su: nesigurnost zbog posla ili poslovanja, izoliranost, financijska stabilnost, socijalna izoliranost, strah od obolijevanja i smrti i drugo. Čini se da su psihičke komplikacije češće u pacijenata nižeg socioekonomskog statusa.

4.6. Gastrointestinalne komplikacije

Proljev, mučnina, slab apetit, refluks kiseline i nadutost su vjerojatna posljedica dužeg boravka virusa u probavnom traktu s obzirom da je virus prisutan u crijevima i do 11 dana nakon negativnog testa u respiratornom traktu. Druge teorije pak govore da postoji poremećaj mikrobioma, normalne crijevne flore. Dodatne studije će vjerojatno pokazati točne uzroke i moguće dugoročnije posljedice prisutnosti virusa u probavnom traktu.

4.7. Bubrežne komplikacije

Akutno bubrežno zatajenje je među najčešćim komplikacijama ove bolesti, no ipak studije pokazuju da se bubrezi dobro oporavljaju nakon bolesti. [51] Stariji pacijenti, kronični bolesnici od DM, kronični bubrežni bolesnici imaju povišen rizik od trajnih bubrežnih posljedica.

4.8. Endokrine komplikacije

Kod bolesnika oboljelih od COVID-19 je poznato da se narušava glikemijski status i potrebna je redovita kontrola i pažljiva korekcija glikemije u svih pacijenata. Osim toga je primjećeno i dosta novootkrivenih dijabetesa ili moguće i dijabetesa koje je uzrokovala infekcija SARS-CoV-2 virusom. Navedeno je posljedica vrlo visoke razine ACE-2 receptora u endokrinom tkivu gušterače, a za koje se hvataju virusne partikle, ugrožavajući time Langerhansove otočiće i glikemijski balans. Postoji zabilježena korelacija između hipoksije u pacijenata i hiperglikemije, a što je dodatno narušeno i kortikosteroidnom terapijom koja je redovna protokolirana terapija u liječenju COVID-19 bolesti. Još su potrebna dodatna istraživanja da bi se pouzdano utvrdio dijabetes melitus koji je inducirao ovaj virus.

4.9. Muskuloskeletne i druge sistemske komplikacije

Kronična slabost je najzastupljeniji simptom u PASC pacijenata (preko 97% slučajeva) i traje kroz vrlo dugi period praćenja. Mnogi pacijenti koji spominju simptom umora često imaju i dispneju, bolove u zglobovima ili bol u prsima. Iako nema povezanosti između umora i slabosti u mišićima i težine bolesti, postoji mogućnost da su ti simptomi povezani s mijalgijama uslijed virusne infekcije mišićnih stanica. Zasadu nisu zabilježeni slučajevi ponovnog prijema u bolnicu radi bolova u mišićima ili slično.

Od ostalih poremećaja za spomenuti je u malom postotku kožne promjene, između kojih su osipi i opadanje kose među najčešćima.

4.10. Pedijatrijski PASC

PASC je primjećen i u djece, iako ne u velikom postotku. Najčešći simptomi su nesanice, slabost, mišićne boli, glavobolja i smanjena koncentracija. Ti simptomi su prijavljeni kod djece koja su imala simptome, ali i djece koja nisu imala simptome. Djeca imaju i jedan poseban rizik od tzv. pedijatrijskog inflamatornog multisistemskog sindroma, koji je nalik Kawasakijskoj bolesti s toksičnim šok sindromom i miokarditisom. Simptomi mogu početi danima ili tjednima nakon oporavka sa znacima slabosti, vrućice, gastrointestinalnim tegobama, dispnejom, glavoboljom i toksičnim šok sindromom. [52]

5. SESTRINSKE DIJAGNOZE U SVEZI S COVID-19

5.1. Visok rizik za prijenos infekcije u/s osnovne bolesti

Cilj po prioritetu : Pacijent će biti izoliran u razdoblju zaraze te neće doći do širenja infekcije.

Sestrinski postupci :

- Medicinska sestra će primijeniti mjere za sprječavanje širenja infekcije prema protokolu
- Medicinska sestra će izolirati pacijenta sukladno protokolu ustanove za izolaciju Covid – 19 pozitivnog pacijenta
- Medicinska sestra će podučiti pacijenta načinu prijenosa infekcije
- Medicinska sestra će podučiti obitelj načinu prijenosa infekcije, te važnosti poštivanja mjera izolacije
- Medicinska sestra će uzimati kontrolne uzorke prema protokolu ustanove
- Medicinska sestra će koristiti standardne mjere sprečavanja širenja infekcije, bez iznimke: higijena ruku, korištenje rukavica, korištenje zaštitne opreme (zaštitna odijela, kape, maske, viziri...), te će sve materijale smatrati potencijalno infektivnim
- Medicinska sestra će primijeniti terapiju prema odredbama liječnika

Evaluacija: Pacijent je tijekom hospitalizacije bio izoliran sukladno protokolu zdravstvene ustanove.

5.2. Visok rizik za poremećaj venske cirkulacije u/ s osnovnom bolesti

Obrazloženje: Značajnu ulogu u nastanku tromboze imaju: izravno oštećenje venskog endotela kemijskim, toplinskim, električnim te mehaničkim agensima, stanja povećane koagulabilnosti krvi i usporena cirkulacija kod bolesnika koji zbog svoje osnovne bolesti dugo leže u krevetu.

Cilj po prioritetu: Pacijent tijekom hospitalizacije neće imati poremećaj venske cirkulacije.

Sestrinski postupci:

- Medicinska sestra će educirati bolesnika o: pasivnim i aktivnim vježbama ekstremiteta, te vježbama dubokog disanja
- Medicinska sestra će u dogovoru sa fizioterapeutom i u skladu s mogućnostima pacijenta, provoditi ili poticati bolesnika na provođenje tih vježbi
- Medicinska sestra će provoditi masažu ekstremiteta ukoliko nije kontraindicirano
- Medicinska sestra će osigurati pravilnu hidraciju (oko 2000 ml tekućine dnevno)
- Medicinska sestra će uputiti bolesnika da izbjegava stavljanje noge preko noge
- Medicinska sestra će provoditi i poticati bolesnika na pravilan položaj i mijenjanje položaja u krevetu

- Medicinska sestra će primijeniti propisanu terapiju prema odredbama liječnika

Evaluacija cilja :

Cilj je postignut ukoliko pacijent tijekom hospitalizacije nije imao poremećaj venske cirkulacije.

5.3. Neupućenost u mjere SARS-CoV-2 izolacije

Obrazloženje: Definicija neupućenosti kao dijagnoze je nedostatak znanja i vještina o specifičnom problemu, u gore navedenom slučaju, o mjerama kontaktne i kapljične izolacije.

Cilj: Pacijent će biti upućeno u osnovne mjere SARS-CoV-2 izolacije.

Intervencije:

- Medicinska sestra će procijeniti pacijentovu mogućnost razumijevanja mjera izolacije
- Medicinska sestra će pacijentu detaljno objasniti mjere izolacije, te ga nadzirati u provođenju istih
- Medicinska sestra će objasniti pacijentu da ne smije izlaziti iz sobe tijekom izolacije
- Medicinska sestra će poticati pacijenta na usvajanje novih znanja i vještina o dezinfekciji ruku
- Medicinska sestra će pacijentu objasniti važnost dezinfekcije ruku na razumljiv način u skladu s njegovom dobi
- Medicinska sestra će poticati pacijenta da verbalizira svoje osjećaje vezane uz mjere izolacije
- Medicinska sestra će dezinficirati radne površine i površine oko pacijenta u više navrata ukoliko je to potrebno

Evaluacija cilja:

Cilj je postignut ukoliko je pacijent upućeni u mjere izolacije te ih se pridržava.

5.4. Strah u/s nepoznate okoline i odvajanja što se očituje nesuradljivošću i uznemirenošću, te izjavom pacijenta, “Sestro koliko dugo ću stati u bolnici”

Obrazloženje: Svaka hospitalizacija je stresan događaj, te kao takva može uzrokovati psihičku traumu. Hospitalizam je poremećaj koji se javlja u odraslih osoba kao reakcija na hospitalizaciju, a javlja se od petog dana hospitalizacije.

Cilj: Pacijent će pokazivati manji stupanj straha zbog nepoznate okoline i odvajanja, neće biti uznemiren, te će surađivati u zdravstvenoj njezi.

Intervencije:

- Medicinska sestra će svakodnevno procijeniti stupanj straha prema vanjskim znakovima ili verbalizaciji pacijentovih osjećaja
- Medicinska sestra će upoznati pacijenta s prostorom izolacije, te krevetom u kojem će spavati, u skladu s njegovom dobi i kognitivnim mogućnostima
- Medicinska sestra će dopustiti pacijentu da na svoj način izrazi/verbalizira osjećaje
- Medicinska sestra će pacijentu objasniti svaki medicinsko - tehnički zahvat, poticati ga da surađuje u provođenju, te provesti ih u najkraćem mogućem roku
- Medicinska sestra će opažati znakove straha kod pacijenta (pojačano znojenje, tahikardija, povišen krvni tlak)
- Medicinska sestra će s pacijentom uspostaviti rutinu u zdravstvenoj njezi, te će je se pridržavati koliko god je moguće
- Medicinska sestra će podučiti pacijenta u skladu s njegovom dobi i kognitivnim mogućnostima metodama distrakcije, te ga usmjeriti prema pozitivnom razmišljanju

Evaluacija: Pacijent je pokazao manji stupanj straha tijekom hospitalizacije, te nije bio uznemireno ni uplašen.

6. ULOGA SESTRINSTVA U COVID-19 PANDEMIJI

Pandemija COVID-19 virusom je, kao što je već spominjano, izrazito poremetila globalna zbivanja, ali i lokalno svakodnevni život i rad. Jedan od najvećih udara ove krize su podnijeli i podnose zdravstveni radnici diljem svijeta. Među njima je svakako sestrinska

profesija dokazala koliko je neobično važna i koliko cijeli zdravstveni sustav ustvari počiva na svakodnevnoj ulozi koju sestrinstvo obavlja u cjelokupnom zdravstvenom sustavu. Osim što su reorganizirane čitave zdravstvene ustanove kako bi se prilagodile pandemiji, potrebi za skrb za oboljele od COVID-19, reorganizirani su i kadrovi na način da se redovni rad obavlja sa manjim brojem osoblja, a rad na COVID-19 pojačanim brojem osoblja. Epidemije odnosno pandemije su posebno opterećujuće zbog potrebe dvostrukog broja radnika za isti posao s obzirom da zdravstveni radnik ne smije raditi dulje od 4h neprekidno pod punom antivirusnom opremom. Sam rad u sestrinstvu se obavlja pod antivirusnom opremom (antivirusno odijelo, antivirusna ,maska, dvostruke rukavice, nazuvci), što je samo po sebi vrlo iscrpljujuće i zbog otežanog disanja i zbog diskomforta radne odjeće, a i potencijalno rizično po vlastito zdravlje prilikom svakog preoblačenja. Radni uvjeti su izrazito naporni, a opet se obave svi poslovi vezano uz zdravstvenu njegu, svi poslovi vezano uz dijagnostiku i terapiju. Zbog nedostatnog broja liječnika, naročito onih koji imaju znanja i iskustva u radu s plućnim bolestima, potporama disanju, intenzivnog liječenja i u konačnici infektivnih bolesti, sestrinstvo je preuzelo također važnu ulogu u radu sa uređajima za potporu disanja, kontrole pacijenata na potpori disanja te nadzoru COVID-19 bolesnika. Najveća uloga koju je sestrinstvo podnijelo je bio vrlo veliki postotak oboljelih medicinskih sestara i tehničara, koji su obolijevali direktnim prijenosom bolesti na svojim odjelima, usprkos svim mjerama koje su bile preporučene i koje su se provodile. Dodatno, sestrinski kadar je bio najmobilniji tijekom pandemije, kako u organizaciji rada unutar ustanove tako i u organizaciji rada u sekundarnim i tercijarnim COVID centrima.

Posebno izazovan je i rad u izvanbolničkim uvjetima, naročito izvanbolničkoj hitnoj službi. Tako je npr. radu u sestrinstvu prijavno-dojavne jedinice na početku pandemije naišao na izuzetno veliki operativni problem s obzirom da nije postojao protokolirani postupnik vezano uz COVID-19 bolest, kao što djelomično postoji danas. Sestrinstvo u trijažnom i dispečerskom načinu rada je bilo izloženo vrlo visokom stresu ponajviše zbog velike odgovornosti za zdravlje potencijalno oboljelih od COVID-19, ali i svih oni koji su o njihovim procjenama ovisili. I taman kad se uspostavilo kakvo takvo iskustvo, znanje i određeni protokoli u svezi COVID-19 bolesti, stigli su post-COVID-19 simptomi i smetnje, koji se ponovno ne uklapaju niti u jedan dosada napisan protokol. Potrebno je upotrijebiti improvizirani iskustveni pristup i konzultacije, te kao dio timskog rada prepoznati potencijalni post-COVID-19 sindrom, kako bi se oni kojima je potrebno uputili na pravu specijalističku skrb. Sličnih primjera ima u svim razinama zdravstvene skrbi (primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj) te je stoga i svaki stručni ili znanstveni rad, svaka literatura sa spoznajama,

iskustvima i slično, protokoli i smjernice, od velike pomoći u svakodnevnom sestrinskom radu, u pandemijskim uvjetima jedne nove i opake bolesti.

7. ZAKLJUČAK

Početak 2019. godine bilježi se u analima kao početak najteže svjetske krize od drugog svjetskog rata na ovamo, kao početak jedne od najtežih zabilježenih pandemija, naročito

modernog svijeta. Globalna pandemija COVID-19, treća je po redu epidemija koronavirusima, nakon SARS i MERS lokalnih epidemija 2003. i 2012. godine. Ova treća epidemija izazvana SARS-CoV-2 virusom je s obzirom na svoju izuzetnu virulentnost ubrzo proglašena pandemijom i od tada je tijekom protekle dvije godine šokirala svijet. S više od 260 milijuna oboljelih i preko 5 milijuna smrtnih ishoda od ili s COVID-19 bolešću te svim gospodarskim i socijalnim izazovima, ova je pandemija već dosada ostavila duboki trak u svjetskim općim i zdravstvenim analizama. COVID-19 je prema svim dosadašnjim spoznajama sistemska bolest ponajprije respiratornog i kardiovaskularnog sustava, uzrokovana SARS-CoV-2 virusom koji svoju visoku virulenciju i kliničku sliku razvija zahvaljujući visokom afinitetu za ACE-2 receptor na brojnim stanicama (najviše plućnog i kardiovaskularnog sustava). Postoje zasada poznate brojne varijante, genetske mutacije osnovnog virusa, koje su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji šifrirane numerički i popularno grčkim alfabetom. Različite varijante virusa imaju različitu virulenciju i različite kliničke slike unutar primarno respiratorne virusne bolesti. Zasada su od posebnog interesa alfa, beta, gama, delta i najnovija omikron varijanta. Patogenetski i patofiziološki mehanizmi bolesti koju uzrokuje su posljedica nekoliko primarnih učinaka: direktne citotoksičnosti inficiranjem stanica tkiva, narušavanjem osovine angiotenzin-reninskog sustav i posredne posljedice poremećaja koagulacije i drugih zbivanja u organizmu. Upravo činjenica da se radi o sistemskej multiorganskoj bolesti sa snažnim i šarolikim učinkom na organizam s obzirom na višestruku prisutnost ACE 2 receptora na brojnim stanicama u brojnim tkivima objašnjava i prisutnost simptoma nakon dulje vremena od preboljele osnovne bolesti. Stanje stalno prisutnih simptoma i/ili zakašnjelih dugoročnih komplikacija infekcijom SARS-CoV-2 četiri tjedna nakon početka simptoma, naziva se post COVID-19 sindrom, koji se s obzirom na vrijeme proteklo od bolesti dijeli na subakutni oblik i kronični oblik. Najčešće su posljedice zabilježene kao pulmološke komplikacije, kardiovaskularne i neurološke komplikacije, dok su prisutne i hematološke, endokrinološke, bubrežne, muskuloskeletne, psihijatrijske i dermatološke. Specifično stanje je inflamatorni multisistemski sindrom koji može pogoditi pedijatrijsku dob nakon preboljenja COVID-19. Sama bolest COVID-19 i naročito njene sekvele nakon preboljenja predstavljaju veliki izazov u obavljanju svakodnevne medicinske prakse, naročito prilikom ranog prepoznavanja i pravilnog usmjeravanja pacijenata s COVID ili post COVID-19 simptomima. I dok za COVID-19 postoji specifično testiranje PCR testovima, dotle, ne postoje testovi kojima bi se razlučilo da li se kod određenih simptoma nakon preboljenja radi o post-COVID-19 sindromu ili ne. Tako je i sadašnji konsenzus da se nakon isključenja drugih bolesti različite promjene i simptomi koji se prate nakon preboljenja ove bolesti opisuju, prate i tretiraju kao post-COVID-19 sindrom.

8. LITERATURA

- [1] <https://www.worldometers.info/coronavirus/> - preuzeto 30.11.2021.
- [2] <https://www.koronavirus.hr/> - preuzeto 30.11.2021.

- [3] Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)".
Preuzeto dana 30.11.2021. s <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- [4] Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Lam, C. S. F., Lau, C. C. Y., Tsang, A. K. L., Lau, J. H. N., et al. (2012). Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J. Virol.* 86, 3995–4008. doi: 10.1128/Jvi.06540-11
- [5] Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 – preuzeto 25.11.2021. s <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
- [6] Holmes, K. V. (2003). SARS-Associated Coronavirus. *New Engl. J. Med.* 348, 1948–1951.
- [7] Chen, B., Tian, E.-K., He, B., Tian, L., Han, R., Wang, S., et al. (2020). Overview of Lethal Human Coronaviruses. *Signal Transduct. Target. Ther.* 5, 89.
- [8] https://hr.wikipedia.org/wiki/Te%C5%A1ki_akutni_respiratorni_sindrom
- [9] Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, Slayton RB, Tong S, Silk BJ, Armstrong GL, Biggerstaff M, Dugan VG. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 22;70(3):95-99.
- [10] Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021 Apr 09;372(6538)
- [11] Grint DJ, Wing K, Williamson E, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Euro Surveill.* 2021 Mar;26(11)
- [12] Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv.* 2021 Mar 01
- [13] Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv.* 2021 Mar 03
- [14] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- preuzeto 28.11.2021. s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

- [15] [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) – preuzeto 30.11.2021
- [16] https://www.worldometers.info/coronavirus/?fbclid=IwAR35ZFiRZJ8tyBCwazX2N-k7yJjZOLDQiZSA_MsJAfdK74s8f2a_Dgx4iVk
- [17] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.
- [18] Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife.* 2020;9.
- [19] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759-765.
- [20] Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 01;4(4).
- [21] Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggem MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-1581.
- [22] Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):389-391.
- [23] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 01;5(7):811-818.
- [24] Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 01;77(8):1018-1027.
- [25] Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jul;128:104386.
- [26] Aleem A, Shah H. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 18, 2021. Gastrointestinal And Hepatic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)

- [27] Ziembra R, Campbell KN, Yang TH, Schaeffer SE, Mayo KM, McGann P, Quinn S, Roach J, Huff ED. Excess Death Estimates in Patients with End-Stage Renal Disease - United States, February-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jun 04;70(22):825-829.
- [28] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10)
- [29] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [30] <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ards/symptoms-causes/syc-20355576> - preuzeto 22.11.2021.
- [31] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
- [32] https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_3_od_21_listopada_2021_godine_c93daab882.pdf - preuzeto 30.11.2021.
- [33] Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Preuzeto dana 30.11.2021. [s https://ourworldindata.org/coronavirus](https://ourworldindata.org/coronavirus)
- [34] Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, i sur. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med.* 2021 Apr 01;49(4):598-622.
- [35] Kaafarani HMA, El Moheb M, Hwabejire JO, i sur. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Surg.* 2020 Aug;272(2):e61-e62
- [36] Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Jun 01;318(6):F1454-F1462.
- [37] Huang C, Huang L, Wang Y, i sur. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-232.
- [38] Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021 May;8(5):416-427.

- [39] Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *J. Am. Med. Assoc.* 2020;324,2251–2252.
- [40] Greenhalgh, T., Knight, M., A’Court, C., Buxton, M. & Husain, L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020;370,m3026.
- [41] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, i sur. Post-acute COVID syndrome. *Nature Medicine.* 2021;27 (April):601–615.
- [42] Shah, W., Hillman, T., Playford, E. D. & Hishmeh, L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.* 372, n136 (2021).
- [43] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–631.
- [44] Chopra, V., Flanders, S. A. & O’Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern.* 2020.
- [45] Huang, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 2021:220–232.
- [46] Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232.
- [47] Cramer GAG, Bielecki M, Zust R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW. Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(36):2001542.
- [48] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273.
- [49] Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *J Am Coll Cardiol Img.* Published online May 5, 2021.
- [50] Caronna E, Ballve A, Llauro A, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410–1421.
- [51] Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One.* 2021;15(12).
- [52] hmed M, Advani S, Zoretic S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527.

9. POPIS SLIKA I TABLICA

| | | |
|-----------------------|--|----|
| Slika 1.1. | Kumulativni broj potvrđenih COVID-19 slučajeva na milijun stanovnika..... | 2 |
| Slika 2.1. | 3 D model SARS CoV 2 virusa. | 3 |
| Slika 2.2. | Četiri koronavirusne podgrupe (istaknuti humani patogeni). | 4 |
| Slika 2.3. | Struktura građe SARS CoV 2 virusa..... | 5 |
| Slika 3.4.1. | Point of care – real-time PCR uređaj..... | 15 |
| Slika 3.5.3.1 | Hodogram indikacija za primjenu i vrstu antikoagulacijske profilakse..... | 18 |
| Slika 3.6.1. | Broj primijenjenih COVID-19 cjepiva u svijetu na 100 stanovnika | 20 |
| Slika 4.1. | Simptomi i manifestacije u okviru Post-acute COVID-19 sindroma..... | 22 |
| Slika 4.2. | Post-akutni COVID-19 sindrom..... | 23 |
| | | |
| Tablica 3.3.1. | Klinički oblici bolesti COVID-19..... | 11 |
| Tablica 3.3.2. | Procjena težine bolesti prema <i>Modified Early Warning Score (MEWS)</i> | 12 |

IZJAVA O AUTORSTVU

IZJAVA O AUTORSTVU

Sveučilište
Sjever

—
NACIONALNO
AMERIČKIM



SVEUČILIŠTE
SJEVER
—

IZJAVA O AUTORSTVU I SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, MIA VABEC (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom POST COVID-19 SINDROM (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Mia Vabec

(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, MIA VABEC (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom POST COVID-19 SINDROM (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Mia Vabec

(vlastoručni potpis)